

Клинические рекомендации

**Европейской
ассоциации
урологов**

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2022

Введение

За последний год мы столкнулись с поистине беспрецедентным кризисом в сфере здравоохранения. Пандемия COVID-19 стала настоящей проверкой ресурсов и возможностей систем здравоохранения по всему миру, и наши привычные рабочие модели изменились радикальным образом. Несмотря на эти проблемы, отдел по рекомендациям Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) продолжал свою работу, и для нас большая честь представить рекомендации 2022 года. Мы хотели бы воспользоваться возможностью, чтобы поблагодарить всех членов Отдела по рекомендациям, которые непрерывно работали в течение последних двенадцати месяцев, чтобы настоящее обновление стало возможным. ЕАУ по-прежнему разрабатывает самые полные и регулярно обновляемые рекомендации, доступные для урологов и врачей смежных специальностей.

В рекомендациях ЕАУ 2022 г. расширены несколько глав за счет добавления новых или обновления имеющихся разделов; кроме того, обновлены и добавлены новые резюме по данным литературы и рекомендации. Основные изменения представлены новыми разделами: недержание мочи у мужчин в рекомендациях по ненейрогенным симптомам нарушенного мочеиспускания у мужчин; опухоли мочевого пузыря при эозинофильном цистите и нефрогенной аденоме в рекомендациях по детской урологии; алгоритмы наблюдения после хирургического лечения мочекаменной болезни в соответствующих рекомендациях; паратестикулярные опухоли в рекомендациях по раку яичка. Кроме того, обновлен раздел по рецидивирующим инфекциям мочевыводящих путей в рекомендациях по урологическим инфекциям, а также в разделы по метастатической болезни в онкологических рекомендациях.

Влияние рекомендаций ЕАУ обеспечивается не только строгой методологией, но и междисциплинарным составом рабочих групп, включая участие представителей пациентов. Отдел клинических рекомендаций ЕАУ стремится к тому, чтобы участие пациентов имело важное значение, и пациенты проходили обучение и получили необходимые навыки, позволяющие им эффективно участвовать в разработке рекомендаций. Для реализации этой цели отдел клинических рекомендаций ЕАУ создал модель участия пациентов в разработке рекомендаций, которые помогут рабочим группам определить, как они могут добиться эффективного взаимодействия с пациентами. Для поддержки рабочих групп в рамках этой инициативы отдел клинических рекомендаций также подготовил описание роли пациента, руководство для пациентов и специальный учебный модуль. Первые два тренинга были проведены в прошлом году, и мы продолжаем активно набирать представителей пациентов во все рабочие группы.

В прошлом году продолжилось увеличение числа проектов, координируемых отделом клинических рекомендаций. Целью IMAGINE является оценка приверженности рекомендациям ЕАУ в Европе в сотрудничестве с Европейскими национальными урологическими сообществами. В рамках проекта проведено пилотное исследование для сбора информации, включающее данные о приверженности более чем 6500 пациентов из 196 центров. Проекту «Большие данные для улучшения результатов лечения рака предстательной железы» PIONEER исполнен уже четвертый год, и к настоящему времени он включает данные по более чем 3,5 миллионам пациентов с раком предстательной железы, доступные на платформе PIONEER. В прошлом году был успешно запущен проект OPTIMA, координируемый отделом рекомендаций ЕАУ по внедрению инновационных лекарственных средств, направленный на создание современной аналитической платформы больших данных для разработки динамических интерпретируемых компьютером рекомендаций по лечению рака молочной железы, легких и предстательной железы.

Ежегодная публикация рекомендаций ЕАУ была бы невозможной без значительной поддержки со стороны Исполнительного комитета и руководства ЕАУ, рабочих групп по рекомендациям и молодых помощников, сотрудников Отдела по рекомендациям, членов ЕАУ и всех пользователей Рекомендаций по всему миру. Итак, от имени Совета Отдела по рекомендациям ЕАУ я хотел бы поблагодарить Вас за Вашу поддержку и вдохновение. Мы надеемся, что Вам понравится работать с клиническими рекомендациями ЕАУ 2022 г.!



Проф. д-р James N'Dow, председатель отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям
Проф. д-р Мария Рибал, вице-председатель отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям

Члены совета отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям



Проф. д-р M.J. Ribal,
Barcelona (ES)



М-р P. Cornford,
Liverpool (UK)



Проф. д-р
A. Bjartell, Malmö
(SE)



Проф. д-р
A. Briganti, Milan
(IT)



Проф. д-р T. Knoll,
Sindelfingen (DE)



Проф. д-р M.J.
Roobol, Rotterdam
(NL)



Проф. д-р J. N'Dow,
Aberdeen (UK)
(председатель)

Отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям создал специальные комитеты, ответственные за критические аспекты разработки рекомендаций.

Методологический комитет отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям

Д-р I. Omar, Aberdeen (UK) (вице-председатель)
Проф. д-р S. Canfield, Houston (TX, USA)
Д-р S. MacLennan, Aberdeen (UK)
Д-р L. Marconi, Coimbra (PT)
Д-р A.K. Nambiar, Newcastle (UK)
Д-р C. Yuhong Yuan, Hamilton (ON, CN)
Проф. C. Tudur Smith, Liverpool (UK)
Д-р Catrin Yuhong Yuan, Hamilton (ON, CN)
Проф. д-р J. N'Dow, Aberdeen (UK)
(член по должности)

Комитет отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям по распространению

Д-р G. Giannarini, Milan (IT) (председатель)
Д-р N. Bhatt, Norwich (UK)
Д-р V. Cucchiara, Milan (IT)

Д-р E. Garcia Rojo, Madrid (ES)
Д-р B. Pradere, Paris (FR)
Д-р J. Teoh, Hong Kong (PRC)
Проф. д-р M.J. Ribal, Barcelona (ES)
(член по должности)

Программа помощников в составлении рекомендаций ЕАУ

Проф. д-р T. Knoll, Sindelfingen (DE) (председатель)

Отдел штатных сотрудников ЕАУ

Д-р K. Plass, Arnhem (NL)
М-р R. Shepherd, Arnhem (NL)
Д-р E.J. Smith, Arnhem (NL)
Мисс J. Darraugh, Arnhem (NL)
Mrs. N. Schouten, Arnhem (NL)
Мисс C. Bezuidenhout, Arnhem (NL)
Mrs. S. Lina, Arnhem (NL)

Создание клинических рекомендаций является одним из ключевых видов деятельности Европейской ассоциации урологов (ЕАУ), и рекомендации 2022 г. охватывают большую часть урологических заболеваний. Клинические рекомендации ЕАУ, которые обновлены по результатам систематических обзоров доступных клинических данных, направлены на поддержку врачей-клиницистов в процессе оказания помощи пациентам.

Настоящие рекомендации составлены отделом клинических рекомендаций, состоящим более чем из 300 врачей. Их усилия поддерживаются несколькими экспертными комитетами, каждый из которых имеет свои специфические задачи и ответственность.

Отдел клинических рекомендаций ЕАУ создал стандартную методологию, направленную на:

- обеспечение научного качества, точности и новизны информации;
- обеспечение постоянного улучшения качества;
- внесение вклада в распространение и применение всех публикаций ЕАУ.

Доступ ко всем разделам рекомендаций можно получить на сайте ЕАУ: www.uroweb.org/guidelines/. Кроме того, доступно для скачивания мобильное приложение для устройств на базе iOS и Android, в котором представлена карманная версия рекомендаций.

Подготовка систематических обзоров

Отдел рекомендаций ЕАУ разработал структуру для проведения систематических обзоров с участием молодых урологов (помощников в составлении рекомендаций), которых поддерживают методологи и статистики. Систематические обзоры посвящены клиническим вопросам, устанавливаемым в качестве приоритетных членами рабочих групп, занимающихся каждым разделом, и их результаты включают в рекомендации сразу же после их появления. В рекомендациях подробно описываются преимущества и недостатки вмешательств, на стадии развития клинического вопроса и при включении результатов анализа и составлении рекомендаций по лечению. Если это возможно, при написании рекомендаций и определении вопросов для систематических обзоров мы стараемся учитывать точку зрения пациентов. Организации пациентов приглашаются для участия в анализе рекомендаций ЕАУ перед их публикацией. Это повторяющаяся программа, направленная на большую часть ключевых клинических вопросов, охватываемых рекомендациями ЕАУ.

Все систематические обзоры проводились по стандартной методологии базы данных Кокрана: (<http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>). Два независимых эксперта просматривали тезисы и полнотекстовые статьи, проводили анализ данных, оценивали риск неточностей и выполняли упражнение GRADE [1-4]. Результаты представлялись в таблицах, в которых были показаны исходные характеристики и основные результаты. Мета-анализы проводились только в рамках систематического обзора, если в литературе опубликовано несколько рандомизированных исследований по одному вопросу со схожим описанием результатов. При низком уровне данных проводился описательный анализ. Эксперты следовали Предпочтительным для систематических обзоров и мета-анализов сообщением о результатах исследований (PRISMA) [5]. Независимо от систематических обзоров каждая рабочая группа проводила отдельный систематический обзор, посвященный своему разделу рекомендаций. Он представлял собой обширный поиск (Score/Horizon), целью которого было:

- обеспечить получение доступных клинических данных в структурированном виде без искажения;
- убедиться, что не будут пропущены важные данные;
- информировать о необходимости обновления рекомендаций;
- выявить пробелы в литературе и определить приоритет для последующих систематических обзоров.

Результаты поиска отбирались и оценивались по структурированной схеме членами рабочих групп и помощников, хотя они не составляли подробного отчета. История поиска доступна в онлайн-режиме в разделе Приложения и Публикации для каждой темы рекомендаций (www.uroweb.org/guidelines/).

Уровень доказательности и степень рекомендаций

Для каждой рекомендации в онлайн режиме заполняется форма для определения силы на основании модифицированной методологии GRADE [3, 4] и с учетом ряда основных элементов:

1. Общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени, согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [6];

2. Выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
3. Убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
4. Баланс между желательными и нежелательными исходами;
5. Влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6. Точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она, в свою очередь, описана терминами «сильная» или «слабая» [7]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Уровни доказательности*

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены в результате метаанализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены в результате хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного контролируемого, но не рандомизированного исследования
2b	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного экспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены в результате хорошо организованных неэкспериментальных описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования отдельных случаев
4	Доказательства основаны на сообщении и мнении комитета экспертов или клиническом опыте уважаемых авторов

*С изменениями из [6].

Литература

1. *Atkins D. et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328: 1490.
2. *Guyatt G. et al.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest*. 2006; 129: 174.
3. *Guyatt G.H. et al.* What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336: 995.
4. *Guyatt G.H. et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 924.
5. *Moher D. et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 1006.
6. *Phillips B. et al.* Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
7. *Guyatt G.H. et al.* Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 1049.

Следующие национальные урологические ассоциации внесли вклад в разработку рекомендаций ЕАУ:

Поддержка национальных обществ

Ассоциация урологов Алжира	Ассоциация урологов Литвы
Ассоциация урологов Аргентины	Ассоциация урологов Люксембурга
Ассоциация урологов Армении	Ассоциация урологов Македонии
Общество урологов Австралии и Новой Зеландии	Ассоциация урологов Малайзии
Ассоциация урологов Австрии	Ассоциация урологов Мальты
Белорусская ассоциация урологов	Ассоциация урологов Мексики
Ассоциация урологов Бельгии	Урологическое общество Мьянмы
Британская ассоциация урологов	Ассоциация урологов Нигерии
Ассоциация урологов Бразилии	Ассоциация урологов Норвегии
Ассоциация урологов Болгарии	Пакистанская ассоциация урологов
Урологическое общество Каталонии	Общество эндоурологов Пакистана
Ассоциация урологов Чили	Панафриканское общество урологов
Ассоциация урологов Китая	Общество урологов Перу
Ассоциация урологов Колумбии	Ассоциация урологов Филиппин
Американская конфедерация урологов	Ассоциация урологов Польши
Ассоциация урологов Коста-Рики	Ассоциация урологов Португалии
Ассоциация урологов Хорватии	Российское общество урологов
Ассоциация урологов Кипра	Ассоциация урологов Румынии
Ассоциация урологов Чехии	Ассоциация урологов Сингапура
Ассоциация урологов Дании	Ассоциация урологов Бельгии
Доминиканская ассоциация урологов	Ассоциация урологов Словакии
Ассоциация урологов Голландии	Ассоциация урологов Словении
Ассоциация урологов Эстонии	Ассоциация урологов ЮАР
Ассоциация урологов Финляндии	Ассоциация урологов Испании
Ассоциация урологов Франции	Ассоциация урологов Шри-Ланки
Ассоциация урологов Германии	Ассоциация урологов Судана
Ассоциация урологов Грузии	Ассоциация урологов Швеции
Ассоциация урологов Гватемалы	Ассоциация урологов Швейцарии
Ассоциация урологов Греции	Ассоциация урологов Тайваня
Ассоциация урологов Гонконга	Отдел урологии Тегеранского университета
Ассоциация урологов Венгрии	Медицинских наук
Ассоциация урологов Исландии	Ассоциация урологов Турции
Ассоциация урологов Индонезии	Ассоциация урологов Таиланда
Общество урологов Ирландии	Ассоциация урологов Индии
Ассоциация урологов Италии	Ассоциация урологов Сербии
Ассоциация урологов Косово	Ассоциация урологов Украины
Ассоциация урологов Латвии	Ассоциация урологов и нефрологов Вьетнама
Ассоциация урологов Ливана	Общество урологов Венесуэлы

Кроме того, отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям выражает огромную благодарность Европейскому совету по урологии.

Благодарности рецензентам клинических рекомендаций ЕАУ 2022 г.

Рецензенты были выбраны с учетом их экспертных знаний в области урологии и смежных специальностей. Совет отдела по рекомендациям ЕАУ выражает благодарность за их время и усилия по проведению полного и обширного рецензирования отдельных глав рекомендаций ЕАУ. По возможности, мы запрашивали обратную связь от рецензентов, не связанных с медициной, и групп по защите интересов пациентов.

Рецензенты рекомендаций ЕАУ (в алфавитном порядке)

Проф. д-р F. Van der Aa

Проф. д-р R. M. Bauer

Д-р M. Tutolo

Состав рабочих групп по клиническим рекомендациям

Совет отдела рекомендаций

Проф. д-р M.J. Ribal, Barcelona (ES) –
(председатель)

Проф. д-р A. Bjartell, Malmö (SE)

Проф. д-р A. Briganti, Milan (IT)

Проф. д-р P. Cornford, Liverpool (UK)

Проф. д-р T. Knoll, Sindelfingen (DE)

Проф. д-р M.J. Roobol, Rotterdam (NL)

Проф. д-р J. N'Dow, Aberdeen (UK) –
член по должности

Комитет по распространению/новым медиа

Д-р G. Giannarini, Milan (IT) – (председатель)

Д-р N. Bhatt, Norwich (UK)

Д-р V. Cucchiara, Milan (IT)

Д-р E. Garcia Rojo, Madrid (ES)

Д-р B. Pradere, Paris (FR)

Д-р J. Teoh, Hong Kong (HK)

Проф. д-р M.J. Ribal, Barcelona (ES) –
член по должности

Методологический комитет отдела рекомендаций

Д-р T. van den Broeck, Leuven (BE)

Проф. д-р S. Canfield, Houston (TX, USA)

Д-р S. MacLennan, Aberdeen (UK)

Д-р L. Marconi, Coimbra (PT)

Д-р A.K. Nambiar, Newcastle (UK)

Д-р M.I. Omar, Aberdeen (UK) –
(вице-председатель)

Проф. д-р C. Tudur Smith, Liverpool (UK)

Д-р C. Yuan, Hamilton (ON, CAN)

Проф. д-р M.J. Ribal, Barcelona (ES) –
член по должности

Рабочая группа ЕАУ

по немышечно-инвазивному раку мочевого пузыря

Проф. д-р M. Babjuk, Prague (CZ) –
(председатель)

Проф. д-р M. Burger, Regensburg (DE) –
(вице-председатель)

Проф. д-р E.M. Compérat, Paris (FR)

Проф. д-р P. Gontero, Torino (IT)

Проф. д-р F. Liedberg, Malmö (SE)

Проф. д-р A. Masson-Lecomte, Paris (FR)

М-р A.H. Mostafid, Guildford (UK)

Проф. д-р J. Palou Redorta, Barcelona (ES)

Д-р B.W.G. van Rhijn, Amsterdam (NL)

Проф. д-р M. Roupêt, Paris (FR)

Проф. д-р S.F. Shariat, Vienna (AT)

Проф. д-р R. Sylvester, Brussels (BE)

Адвокаты пациентов:

Mrs. I. Benedicte Gurses, Blaerekref (NO)

М-р R. Wood, Blaerekref (NO)

Помощники:

Д-р O. Capoun, Prague (CZ)

Д-р D. Cohen, London (UK)

Д-р J.L. Dominguez-Escrig, Valencia (ES)

Д-р T. Seisen, Paris (FR)

Д-р V. Soukup, Prague (CZ)

Рабочая группа ЕАУ

по мышечно-инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря

Проф. д-р J.A. Witjes, Nijmegen (NL) –
(председатель)

Д-р H.M. Bruins, Heerlen (NL)

Проф. д-р R. Cathomas, Chur (CH)

Д-р A. Carrión, Barcelona (ES)

Проф. д-р E.M. Compérat, Paris (FR)

Проф. д-р J.A. Efstathiou, Boston (USA)

Проф. д-р R. Fietkau, Erlangen (DE)

Проф. д-р G. Gakis, Würzburg (DE)

Проф. д-р A. Lorch, Zürich (CH)

Д-р R.P. Meijer, Utrecht (NL)

Проф. д-р M.I. Milowsky, Chapel Hill (NC-USA)

Проф. д-р V. Panebianco, Rome (IT)

Проф. д-р M. Rink, Hamburg (DE)

Проф. д-р G.N. Thalmann, Bern (CH)

Д-р A.G. van der Heijden, Nijmegen (NL)

Д-р E. Veskimäe, Tampere (FI)

Адвокаты пациентов:

М-р J. Redlef, Kolding (DK)

М-р S. Sæbjørnsen, Blaerekref (NO)

Помощники:

Д-р E. Linares Espinós, Madrid (ES)

Д-р L.S. Mertens, Amsterdam (NL)

Д-р Y. Neuzillet, Courbevoie (FR)

Д-р M. Rouanne, Paris (FR)

Рабочая группа**EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG
по раку предстательной железы**

Проф. д-р N. Mottet, Saint-Etienne (FR) –
(председатель)
Проф. д-р P. Cornford, Liverpool (UK) –
(вице-председатель)
Проф. д-р M. De Santis, Berlin (DE)
Проф. д-р S. Gillessen, Bern (CH)
Проф. д-р J. Grummet, Melbourne (AU)
Проф. д-р A.M. Henry, Leeds (UK)
Д-р T.B. Lam, Aberdeen (UK)
Проф. д-р M.D. Mason, Cardiff (UK)
Проф. д-р S. O'Hanlon, Dublin (IE)
Проф. д-р D.E. Oprea-Lager, Amsterdam (NL)
Проф. д-р G. Ploussard, Toulouse (FR)
Проф. д-р O. Rouvière, Lyon (FR)
Д-р I.G. Schoots, Rotterdam (NL)
Проф. д-р D. Tilki, Hamburg (DE)
Д-р R.C.N. van den Bergh, Utrecht (NL)
Проф. д-р T.H. van der Kwast, Toronto (CN)
Проф. д-р H.G. van der Poel, Amsterdam (NL)
Проф. д-р T. Wiegel, Ulm (DE)

Адвокат пациентов:

Д-р E. Briers, Hasselt (BE)

Помощники:

М-р M.G. Cumberbatch, Sheffield (UK)
Д-р A. Farolfi, Bologna (IT)
Д-р N. Fossati, Lugano (CH)
Д-р G. Gandaglia, Milan (IT)
Д-р N. Grivas, Ioannina (GR)
Д-р M. Lardas, Athens (GR)
Д-р M. Liew, Wigan (UK)
Д-р E. Linares Espinós, Madrid (ES)
Д-р L. Moris, Leuven (BE)
Д-р T. Van den Broeck, Leuven (BE)
Д-р P-P.M. Willemse, Utrecht (NL)

Рабочая группа EAU**по почечно-клеточному раку**

Проф. д-р B. Ljungberg, Umeå (SE) –
(председатель)
Проф. д-р A. Bex,
Amsterdam (NL)/London (UK) –
(вице-председатель)
Проф. д-р L. Albiges, Paris (FR)
Проф. д-р J. Bedke, Tübingen (DE)
Проф. д-р U. Capitanio, Milan (IT)
Проф. д-р M. Hora, Pilsen (CZ)
Д-р T. Klatte, London (UK)
Д-р L. Marconi, Coimbra (PT)
Проф. д-р T. Powles, London (UK)
Проф. д-р A. Volpe, Novara (IT)

Адвокат пациентов:

Проф. д-р R.H. Giles, Utrecht (NL) – IKCC

Помощники:

Д-р Y. Abu-Ghanem, Tel Hashomer (IL)
Д-р S. Dabestani, Malmö (SE)
Д-р S. Fernández-Pello Montes, Gijón-Asturias (ES)
Д-р F. Hofmann, Lulea (SE)
Д-р T. Kuusk, Amsterdam (NL)/London (UK)
Д-р R. Tahbaz Salehi, Hamburg (DE)

Рабочая группа EAU по раку яичка

Проф. д-р M.P. Laguna, Amsterdam (NL) –
(председатель)
Проф. д-р P. Albers, Düsseldorf (DE)
Проф. д-р F. Algaba, Barcelona (ES)
Проф. д-р C. Bokemeyer, Hamburg (DE)
Проф. д-р J.L. Boormans, Rotterdam (NL)
Д-р S. Fischer, Manchester (UK)
Проф. д-р K. Fizazi, Villejuif/Paris (FR)
Проф. д-р R. Leão, Coimbra (PT)
Проф. д-р D. Nicol, London (UK)
Проф. д-р N. Nicolai, Milan (IT)
Проф. д-р J. Oldenburg, Oslo (NO)
Проф. д-р T. Tandstad, Trondheim (NO)
Д-р Y. Jain, Manchester (UK) –
консультант по методам визуализации

Адвокаты пациентов:

М-р H. Gremmels, Utrecht (NL)
М-р D. Di Nardo, Napoli (IT)

Помощники:

Д-р C. Fankhauser, Zürich (CH)
Д-р F. Janisch, Hamburg (DE)
Д-р J. Mayor de Castro, Madrid (ES)
Д-р T. Muilwijk, Leuven (BE)

Рабочая группа EAU-ASCO**по раку полового члена**

Проф. д-р S.T. Tagawa, New York (NY, USA) –
(сопредседатель)
Д-р O. Brouwer, Amsterdam (NL) – (сопредседатель)
Проф. д-р M. Albersen, Leuven (BE)
М-р B. Ayres, London (UK)
Проф. д-р J. Crook, Kelowna (BC, CN)
Проф. д-р P.A. Johnstone, Tampa (FL, USA)
Проф. д-р A. Necchi, Milan (IT)
Д-р P. Oliveira, Manchester (UK)
Проф. д-р L.C. Pagliaro, Rochester (MN, USA)
М-р A. Parnham, Manchester (UK)
Проф. д-р C.A. Pettaway, Houston (TX, USA)
Проф. д-р C. Protzel, Schwerin (DE)
Д-р R.B. Rumble, Alexandria, (VA, USA)
Проф. д-р P.E. Spiess, Tampa (FL, USA)
Д-р M.S. van der Heijden, Amsterdam (NL)

Адвокаты пациентов:

М-р J. Osbourne, ORCHID (UK)
М-р K. Manzie, ORCHID (UK)
М-р J.D. Marcus, USTOO (NY, USA)

Помощники:

Д-р Т. Antunes-Lopes, Porto (PT)
Д-р L. Barreto, Nitra (SK)
Д-р R. Campi, Florence (IT)
Д-р H. Garcia Perdomo, Cali (CO)
Д-р I. Greco, Firenze (IT)
М-р M. Kailavasan, London (UK)
Д-р V.I. Sakalis, Chalkidiki (GR)
Д-р L. Zapala, Warsaw (PL)

Рабочая группа ЕАУ**по симптомам нарушенного мочеиспускания у мужчин**

Проф. д-р S. Gravas, Larissa (GR) – (председатель)
Проф. д-р J.N. Cornu, Paris (FR)
Д-р M. Gacci, Florence (IT)
Проф. д-р C. Gratzke, Munich (DE)
Проф. д-р T.R.W. Herrmann, Frauenfeld (CH)
Проф. д-р C. Mamoulakis, Heraklion (GR)
Проф. д-р M. Rieken, Basel (CH)
Проф. д-р M. Speakman, Bristol (UK)
Проф. д-р K. Tikkinen, Helsinki (FI)

Помощники:

Д-р М. Karavitakis, Athens (GR)
Д-р I. Kyriazis, Athens (GR)
М-р S. Malde, Uxbridge (UK)
Д-р V.I. Sakalis, Chalkidiki (GR)

Рабочая группа ЕАУ**по сексуальной функции и репродуктивному здоровью у мужчин**

Проф. д-р А. Salonia, Milan (IT) – (председатель)
М-р S. Minhas, London (UK) – (вице-председатель)
Проф. д-р C. Bettocchi, Bari (IT)
Д-р J. Carvalho, Porto (PT)
Д-р G. Corona, Bologna (IT)
Проф. д-р T.H. Jones, Barnsley (UK)
Проф. д-р A. Kadioğlu, Istanbul (TR)
Д-р J.I. Martínez-Salamanca, Madrid (ES)
Д-р E.C. Serefoglu, Istanbul (TR)
Д-р P. Verze, Naples (IT)

Помощники:

Д-р L. Boeri, Milan (IT)
Д-р P. Capogrosso, Milan (IT)
Д-р A. Cocci, Florence (IT)
Д-р K. Dimitropoulos, Aberdeen (UK)
Д-р M. Falcone, Turin (IT)
Д-р M. Gul, Copenhagen (DK)
Д-р G. Hatzichristodoulou, Nuremberg (DE)
Д-р A. Kalkanli, Istanbul (TR)
Д-р U. Milenkovic, Leuven (BE)
Д-р V. Modgil, Manchester (UK)
Д-р L.A. Morgado (PT) Д-р G. Russo, Catania (IT)
Д-р T. Tharakan, London (UK)

Рабочая группа ЕАУ по урологическим инфекциям

Проф. д-р G. Bonkat, Basel (CH) – (председатель)
Проф. д-р R. Bartoletti, Pisa (IT)
Проф. д-р F. Bruyère, Tours (FR)
Проф. д-р T. Cai, Trento (IT)
Проф. д-р S. Geerlings, Amsterdam (NL)
Д-р B. Köves, Budapest (HU)
Д-р A. Pilatz, Gießen, (DE)
Проф. д-р S. Schubert, Munich (DE)
Д-р R. Veeratterapillay, Newcastle (UK)
Проф. д-р F. Wagenlehner, Gießen (DE)

Помощники:

Д-р W. Devlies, Leuven (BE)
Д-р J. Horváth, Kecskemét (HU)
Д-р G. Mantica, Genoa (IT)
Д-р T. Mezei, Budapest (HU)
Д-р B. Pradere, Tours (FR)

Рабочая группа ЕАУ**по ненейрогенным симптомам нарушенного мочеиспускания у женщин**

М-р С.К. Harding, Newcastle (UK) – (председатель)
Проф. д-р M.C. Lapitan, Manila (PH) – (вице-председатель)
Проф. д-р S. Arlandis, Valencia (ES)
Проф. д-р K. Bø, Oslo (NO)
М-р H. Cobussen-Boekhorst, Nijmegen (NL)
Проф. д-р E. Costantini, Perugia (IT)
Д-р J. Groen, Rotterdam (NL)
М-р A.K. Nambiar, Newcastle (UK)
Д-р M.I. Omar, Aberdeen (UK)
Проф. д-р V. Phé, Paris (FR)
Проф. д-р C.H. van der Vaart, Utrecht (NL)

Адвокаты пациентов:

Мисс M. De Heide, Tiel (NL) – Bekkenbodem4All
Мисс C.W.L. van den Bos, De Lier (NL) – Bekkenbodem4All
Мисс M.L. Van Poelgeest- Pomfret, The Hague (NL) – Всемирная федерация недержания и тазовых расстройств

Помощники:

Д-р F. Farag, Portsteward (UK)
Д-р M. Karavitakis, Athens (GR)
Д-р M. Manso, Porto (PT)
Д-р S. Monagas Arteaga, Avilés (ES)
Мисс A. Nic and Riogh, Dublin (IE)
Мисс E. O'Connor, Dublin (IE)
Д-р B. Peyronnet, Rennes (FR)
Д-р V. Sakalis, Chalkidiki (GR)
Д-р N. Sihra, London (UK)
Д-р L. Tzelves, Athens (GR)

Рабочая группа ЕАУ по нейроурологии

Проф. д-р B. Blok, Rotterdam (NL) –
(председатель)
Проф. д-р J. Pannek, Nottwil (CH) –
(вице-председатель)
Проф. д-р D. Castro-Diaz,
Santa Cruz de Tenerife (ES)
Проф. д-р G. Del Popolo, Florence (IT)
Д-р J. Groen, Rotterdam (NL)
М-р R. Hamid, London (UK)
Проф. д-р G. Karsenty, Marseille (FR)
Проф. д-р T.M. Kessler, Zürich (CH)

Помощники:

Д-р H. Ecclestone, London (UK)
Д-р S. Musco, Florence (IT)
Д-р B. Padilla Fernández,
Santa Cruz de Tenerife (ES)
Д-р A. Sartori, Zürich (CH)

Рабочая группа ЕАУ по мочекаменной болезни

Проф. д-р A. Skolarikos, Athens (GR) –
(председатель)
Проф. д-р G. Gambaro, Rome (IT) –
консультант по нефрологии
Проф. д-р A. Neisius, Mainz (DE)
Проф. д-р A. Petřík, České Budějovice (CZ)
Проф. д-р B. Somani, Southampton (UK)
Д-р K. Thomas, London (UK)

Помощники:

Д-р N.F. Davis, Dublin (IE)
Д-р R. Geraghty, Newcastle (UK)
Д-р R. Lombardo, Rome (IT)
Д-р L. Tzelves, Athens (GR)

Рабочая группа ЕАУ-ЕАДУ**по детской урологии**

Проф. д-р Chr. Radmayr, Innsbruck (AT) –
(председатель)
Проф. д-р G. Bogaert, Leuven (BE) –
(вице-председатель)
Проф. д-р B. Burgu, Ankara (TR)
Проф. д-р M. Castagnetti, Rome (IT)
Д-р H.S. Dogan, Ankara (TR)
Д-р F. O'Kelly, Dublin (IE)
Д-р J.S.L.T. Quaedackers, Groningen (NL)
Д-р Y. Rawashdeh, Aarhus (DK)
Д-р M.S. Silay, Istanbul (TR)

Помощники:

Д-р L.A. 't Hoen, Rotterdam (NL)
Д-р M. Gnech, Milan (IT)
Д-р U.K. Kennedy, Zurich (CH)
Д-р M. Skott, Aarhus (DK)
Д-р A. van Uitert, Nijmegen (NL)
Д-р A. Zachou, Winchester (UK)

Рабочая группа ЕАУ по травме в урологии

Д-р N.D. Kitrey, Tel-Hashomer (IL) –
(председатель)
Д-р F. Campos-Juanatey, Santander (ES)
Проф. д-р P. Hallscheidt, Darmstadt (DE)
Д-р E. Serafetinidis, Athens (GR)
М-р D.M. Sharma, London (UK)

Помощники:

Д-р K. Zimmermann, Koblenz (DE)

Рабочая группа ЕАУ**по хронической тазовой боли**

Проф. д-р D.S. Engeler, St. Gallen (CH)
(председатель)
Проф. д-р E.J. Messelink, Groningen (NL) –
(вице-председатель)
Проф. д-р A.P. Baranowski, London (UK)
Проф. д-р B. Berghmans,
Maastricht (NL)
Проф. д-р J. Borovicka, St. Gallen (CH)
Д-р A. Cottrell, Plymouth (UK)
Проф. д-р P. Dinis Oliveira, Porto (PT)
Мисс S. Elneil, London (UK)
Д-р I. Flink, Örebro (SW)
Д-р J. Hughes, Middlesbrough (UK)
Проф. д-р R. Pinto, Porto (PT)
Д-р V. Tidman, London (UK)
Проф. д-р A. C de C Williams, London (UK)

Адвокаты пациентов:

Мисс J. Birch (UK) –
Сеть поддержки при тазовой боли
Мисс M.L. Van Poelgeest- Pomfret,
The Hague (NL)

Помощники:

Д-р P. Abreu-Mendes, Porto (PT)
Д-р B. Parsons, Plymouth (UK)
Д-р J. Tornic, Winterthur (CH)
Д-р V. Zumstein, St. Gallen (CH)

Рабочая группа ЕАУ**по трансплантации почки**

Проф. д-р A. Breda, Barcelona (ES) –
(председатель)
М-р J. Olsburgh, London (UK) –
(вице-председатель)
Проф. д-р K. Budde, Berlin (DE)
Проф. д-р A. Figueiredo, Coimbra (PT)
Проф. д-р E. Lledó-García, Madrid (ES)
Проф. д-р H. Regele, Vienna (AT)

Помощники:

Д-р R. Boissier, Marseille (FR)
Д-р V. Hevia, Madrid (ES)
Д-р O. Rodríguez-Faba, Barcelona (ES)
Д-р R.H. Zakri, London (UK)

**Дополнительная рабочая группа
по стриктурам уретры**

Проф. д-р N. Lumen, Ghent (BE) –
(председатель)
Д-р F. Campos Juanatey,
Santander (ES)
М-р K. Dimitropoulos,
Aberdeen (UK)
Д-р T. Greenwell, London (UK)
Д-р F. Martins, Lisbon (PT)
Д-р N. Osman, Sheffield (UK)
Д-р S. Riechardt, Hamburg (DE)
Д-р M. Waterloos, Ghent (BE)

Помощники:

Д-р R. Barratt, London (UK)
Д-р G. Chan, Melbourne (AU)
Д-р F. Esperto, Bergamo (IT)
Д-р A. Ploumidis, Athens (GR)
Д-р W. Verla, Ghent (BE)

Старшие помощники:

Д-р R. Boissier, Marseille (FR)
Д-р P. Capogrosso, Varese (IT)
Д-р S. Dabestani, Malmö (SE)
Д-р K. Dimitropoulos, Aberdeen (UK)
Д-р F. Farag, Portsteward (UK)
Д-р S. Fernández Pello-Montes, Gijón-Asturias (ES)
Д-р G. Gandaglia, Milan (IT)
Д-р F. Hofmann, Lulea (SE)
Д-р L.A. 't Hoen, Rotterdam (NL)
Д-р M. Karavitakis, Athens (GR)
Д-р T. Kuusk, London (UK)
Д-р M. Lardas, Athens (GR)
Д-р L. Moris, Leuven (BE)
М-р K.H. Pang, Sheffield (UK)
Д-р B. Peyronnet, Rennes (FR)
Д-р V. Sakalis, Thessaloniki (GR)
Д-р T. Van den Broeck, Leuven (BE)
Д-р R. Veeratterapillay, Newcastle (UK)
Д-р P-P.M. Willemse, Utrecht (NL)

Руководитель проекта – М.А. ГАЗИМИЕВ

Рецензенты клинических рекомендаций ЕАУ (русскоязычной версии) (в алфавитном порядке)

д.м.н., проф. Б.Я. Алексеев
д.м.н., проф. А.В. Амосов
член-корр. РАН, д.м.н., проф. О.И. Аполихин
д.м.н., проф. Н.Д. Ахвледиани
д.м.н., проф. В.А. Божедомов
к.м.н. Д.В. Бутнару
д.м.н., проф. А.З. Винаров
д.м.н. М.И. Волкова
д.м.н. З.К. Гаджиева
д.м.н. Н.К. Гаджиев
д.м.н., проф. Н.А. Григорьев
д.м.н., проф. М.А. Газимиев
д.м.н., проф. В.В. Дутов
д.м.н. Е.А. Ефремов
д.м.н., проф. А.В. Зайцев
д.м.н., проф. И.В. Казанская

к.м.н. А.С. Калпинский
академик РАН, д.м.н., проф. А.А. Камалов
академик РАН А.Д. Каприн
д.м.н., проф. Г.Р. Касян
д.м.н., проф. М.И. Коган
д.м.н., проф. Г.Г. Кривобородов
д.м.н., проф. И.В. Кузьмин
академик РАН О.Б. Лоран
член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Б. Матвеев
к.м.н. Д.А. Охоботов
д.м.н., проф. А.Ю. Павлов
д.м.н., проф. Т.С. Перепанова
врач-уролог В.В. Ромих
д.м.н., проф. В.И. Руденко
д.м.н., проф. И.Г. Русаков
д.м.н., проф. М.Е. Чалый

Аббревиатуры

5-АР – 5-альфа-редуктаза
5-ФУ – 5-фторурацил
АГ – антиагреганты
АДГ – антидиуретический гормон
АК – антикоагулянты
АМЛ – ангиомиолипома
АФП – альфа-фетопротеин
БЛРС – β -лактамаза расширенного спектра
БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ВБП – выживаемость без прогрессирования
ВГГ – врожденный гипогонадотропный гипогонадизм
ВГННТ – внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа
ВДОСП – врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВМП – верхние мочевыводящие пути
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ – вирус папилломы человека
ВСБР – выживаемость, свободная от биохимического рецидива
ВТ – выжидательная тактика
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь
ГД – гиперактивность детрузора
ГЗТ – гормон-заместительная терапия
ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГнРГ (ЛГРГ) – рилизинг-гормон гонадотропина
ГОЯ – герминогенные опухоли яичка
ГПТ – гиперпаратиреоз
ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
ГТ – гормональная терапия
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДИ – доверительный интервал
ДЛЖ – дисфункция левого желудочка
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ДН – динамическое наблюдение
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНМП – дисфункция нижних мочевыводящих путей
ДПО – доброкачественная простатическая обструкция
ДСД – детрузно-сфинктерная диссинергия
ДТП – дорожно-транспортное происшествие
ДУВЛ (ДЛТ) – дистанционная ударно-волновая литотрипсия
ДЭС – диэтилstilбэстрол
ЕАА – Европейская ассоциация андрологов
ЕАУ – Европейская ассоциация урологов
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия
ЗСН – застойная сердечная недостаточность
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВО – инфравезикальная обструкция
ИГГ – изолированный гипогонадотропный гипогонадизм
ИГТ – интермиттирующая гормональная терапия
ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИЛ – интерлейкин
ИМ – инфаркт миокарда
ИМВП (ИМП) – инфекция мочевыводящих путей

ИМТ – индекс массы тела
 ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
 ИРМП – инвазивный рак мочевого пузыря
 ИФН – интерферон
 КАИМВП – катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей
 КВ – контрастное вещество
 КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем
 КЗУ – клапаны задней уретры
 КЛТ – конформная лучевая терапия
 КОЕ – колониеобразующая единица
 КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы
 КТ – компьютерная томография
 КУДИ – комплексное уродинамическое исследование
 ЛАЭ – лимфаденэктомия
 ЛВИ – лимфососудистая инвазия
 ЛВИЭ – время интравагинальной задержки семяизвержения
 ЛГ – лютеинизирующий гормон
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 ЛКТ – литокинетическая терапия
 ЛМС – лоханочно-мочеточниковый сегмент
 ЛТ – лучевая терапия
 ЛТМИ – лучевая терапия, модулированная по интенсивности
 ЛУ – лимфатические узлы
 МАБ – максимальная андрогенная блокада
 МБС – мочепузырный болевой синдром
 МИЭФ – Международный индекс эректильной функции
 МКБ – мочекаменная болезнь
 мПКР – метастатический почечно-клеточный рак
 МПКТ – минеральная плотность костной ткани
 МПС – мочеполовая система
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МРУ – магнитно-резонансная урография
 МЦУГ – микционная цистоуретрография
 НГОЯ – несеминомные герминогенные опухоли яичка
 НДМП – нейрогенная дисфункция мочевыводящих путей
 НИРМП – неинвазивный рак мочевого пузыря
 НМ – недержание мочи
 НМП – нижние мочевыводящие пути
 НОА – необструктивная азооспермия
 НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
 НПР – нарушение полового развития
 ОА – обструктивная азооспермия
 ОАМ – общий анализ мочи
 ОАТ-синдром – олигоастенотератозооспермия
 ОБП – острый бактериальный простатит
 ОДТ – орально диспергируемые таблетки
 ОЗМ – острая задержка мочи
 ОМТ – органы малого таза
 ООМ – объем остаточной мочи
 ОР – отношение риска
 ПБС – простатический болевой синдром
 ПГ – первичная гипероксалурия
 ПеИН – пенильная интраэпителиальная неоплазия
 ПЖ – предстательная железа
 ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия
 ПКА – почечный канальцевый ацидоз
 ПКР – почечно-клеточный рак
 ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

ПНТ – первичное нефункционирование трансплантата
 пПКР – папиллярный почечно-клеточный рак
 ПРИ – пальцевое ректальное исследование
 ПСА – простатический специфический антиген
 ПСМ – повреждение спинного мозга
 ПСНА – полная форма синдрома нечувствительности к андрогенам
 ПТГ – паратиреоидный гормон
 ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза
 ПЭ – преждевременная эякуляция
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
 ПЭТ с ФДГ – позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой
 РА – рецептор андрогенов
 РАРЦ – робот-ассистированная радикальная цистэктомия
 РИРХ – ретроградная интратенальная хирургия
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 РМП – рак мочевого пузыря
 РНУ – радикальная нефруретерэктомия
 РПЖ – рак предстательной железы
 РПЧ – рак полового члена
 РПЭ – радикальная простатэктомия
 РС – рассеянный склероз
 РЧА – радиочастотная абляция
 СГС – шкала специализированного гериатрического осмотра
 СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СНА – синдром нечувствительности к андрогенам
 СНМ – симптомы нарушенного мочеиспускания
 СОД – суммарная очаговая доза
 сПКР – светлоклеточный почечно-клеточный рак
 СР – сила рекомендаций
 СРК – синдром раздраженного кишечника
 СХТБ – синдром хронической тазовой боли
 ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
 ТАП – тканевой активатор плазминогена
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТКИ – ингибиторы тирозинкиназ
 ТЛД – тазовая лимфодиссекция
 ТМП – триметоприм
 ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
 ТСЗП – терминальная стадия заболеваний почек
 ТУИА – трансуретральная игольчатая абляция
 ТУИП – трансуретральная инцизия предстательной железы
 ТУР – трансуретральная резекция
 ТЦА – трициклические антидепрессанты
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 УД – уровень доказательности
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УРС – уретероскопия
 ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5 типа
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 ХБП – хронический бактериальный простатит
 ХГЧ – хорионический гонадотропин
 хПКР – хромофобный почечно-клеточный рак
 ХТ – химиотерапия
 ХТБ – хроническая тазовая боль
 цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
 ЦМВ – цитомегаловирус
 ЦНС – центральная нервная система

ЦОГ – циклооксигеназа
 ЦПА – ципротерона ацетат
 ЧН – чрескожная нефростомия
 ЧНЛТ – чрескожная нефролитотрипсия
 ЭД – эректильная дисфункция
 ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
 AAST – Американская ассоциация хирургической травмы
 ABS-GEC-ESTRO – Американское общество брахитерапии и Европейское общество лучевой терапии – Европейское общество терапевтической лучевой онкологии
 ADL (Activities of Daily Living) – шкала активности в повседневной жизни
 ALARA (as low as reasonably achievable) – настолько мало, насколько возможно
 ASA (American Society of Anesthesiologists) – Американское общество анестезиологов
 ASCO (American Society of Clinical Oncology) – Американское общество клинической онкологии
 AUC – кривая операционных характеристик
 BEP – блеомицин, этопозид, цисплатин
 BSC – наилучшая поддерживающая терапия
 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) – Центр по контролю и профилактике заболеваний США
 CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) – комплексная гериатрическая шкала
 CISCA – цисплатин, циклофосфамид, адриамицин
 CISR-G (Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics) – кумулятивная гериатрическая шкала коморбидности
 CM – цисплатин, метотрексат
 CMV – цисплатин, метотрексат, винбластин
 CPG – цисплатин, паклитаксел, гемцитабин
 CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4) – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4
 ddMVAC – MVAC с измененной плотностью дозы
 DMSA (dimercaptosuccinic acid) – димеркаптосукциновая кислота
 ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа
 EGFR (epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста
 EMA (European Medicines Agency) – Европейское медицинское агентство
 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по изучению и лечению рака
 EP – этопозид, цисплатин
 ECRP (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) – Европейское рандомизированное исследование скрининга РПЖ
 ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) – Европейское общество лучевой терапии и онкологии
 ESUR (European Society of Urogenital Radiology) – Европейское общество урогенитальной радиологии
 FDA (Food and Drug Administration) – Федеральная служба США по контролю над качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов
 FISH (fluorescence in situ hybridization) – флуоресцентная гибридизация *in situ*
 FSFI (Female Sexual Function Index) – Индекс женской сексуальной функции
 GemCarbo – карбоплатин, гемцитабин
 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) – градация рекомендаций, оценка, развитие и анализ
 GWAS (genome-wide association studies) – полногеномный поиск ассоциации
 HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии
 HIFU (high intensity focused ultrasound) – высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук
 HLA – человеческий лейкоцитарный антиген
 HoLEP – энуклеация предстательной железы гольмиевым лазером
 HoLRP – резекция предстательной железы гольмиевым лазером
 HU – шкала Хаунсфилда
 IADL (Instrumental Activities of Daily Living) – шкала инструментальной активности в повседневной жизни
 IASP (International Association for the Study of Pain) – Международная ассоциация по изучению боли

ICSI (Interstitial Cystitis Symptom Index) – Индекс симптомов интерстициального цистита
 IFIS (intra-operative floppy iris syndrome) – синдром интраоперационной вялости радужной оболочки
 IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) – Международная объединенная группа по герминогенным опухолям
 IPE (Index of Premature Ejaculation) – Индекс преждевременной эякуляции
 IPSS (International Prostate Symptom Score) – Международный индекс простатических симптомов
 ISSM (International Society for Sexual Medicine) – Международное общество по сексуальной медицине
 ISUP (International Society of Urological Pathology) – Международное общество уропатологов
 КТР – калий-титанил-фосфат
 LBO – лития триборат
 М-CAVI – метотрексат, карбоплатин, винбластин
 MAPP (multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain) – многопрофильный подход к изучению хронической тазовой боли
 MAR-тест – смешанная антиглобулиновая реакция
 MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration) – микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка
 MMAS (Massachusetts Male Aging Study) – Массачусетское исследование по изучению вопросов старения мужчин
 MMC – митомицин С
 MRC (Medical Research Council) – Совет по медицинским исследованиям
 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) – Мемориальный онкологический центр имени Слоуна-Кеттеринга
 mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих
 MVA(E)C – метотрексат, винбластин, адриамицин или эпирубицин и цисплатин
 MVAC – метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин
 NAAT – метод амплификации нуклеиновых кислот
 NBI – узкополосная визуализация
 NIDDK – Национальный институт по изучению сахарного диабета, заболеваний пищеварительной системы и патологии почек
 NO – оксид азота
 NOTES – транслуминальные вмешательства через естественные отверстия
 NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
 PCG – паклитаксел, цисплатин и гемцитабин
 PD-1 – белок программируемой клеточной смерти-1
 PD-L1 – лиганд белка программируемой клеточной смерти-1
 PEDT (Premature Ejaculation Diagnostic Tool) – диагностический опросник по преждевременной эякуляции
 PEI – цисплатин, этопозид, ифосфамид
 PEP (Premature Ejaculation Profile) – профиль преждевременной эякуляции
 PESA (percutaneous epididymal sperm aspiration) – чрескожная аспирация сперматозоидов из придатка яичка
 PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) – система отчетов и данных визуализации предстательной железы
 PSMA – простатический специфический мембранный антиген
 PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) – папиллярная переходноклеточная опухоль низкого злокачественного потенциала
 Qмакс – максимальная скорость мочеиспускания
 QUALY (quality-adjusted life years) – продолжительность жизни с поправкой на качество жизни
 RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) – рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB
 RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) – критерии ответа солидных опухолей на лечение
 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) – Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты
 SEP (Sexual Encounter Profile) – дневник сексуальных отношений
 SIOG (International Society for Geriatric Oncology) – Международное общество гериатрической онкологии

SIS (small intestinal submucosa) – подслизистый слой тонкой кишки
SRY (sex-determining Region Y) – полоопределяющий регион гена Y-хромосомы
T-BEP – паклитаксел + BEP
TESE (testicular sperm extraction) – экстракция сперматозоида из яичка
ThuLEP (thulium laser enucleation of the prostate) – механическая энуклеация предстательной железы с ассистенцией тулиевым лазером
ThuVaP (thulium laser prostate vaporization) – вапоризация предстательной железы тулиевым лазером
ThuVaRP (thulium laser transurethral vaporesection of the prostate) – вапоррезекция предстательной железы тулиевым лазером
ThuVEP (thulium laser prostate vaporenuclation) – вапоэнуклеация предстательной железы тулиевым лазером
TIP – паклитаксел, цисплатин и изофосфамид
TNM (Tumor, Nodus, Metastasis) – Международная классификация стадий злокачественных новообразований
TOT (transobturator tape sling) – петлевая уретропексия трансобтураторным доступом
TRP – доцетаксел, цисплатин, 5-ФУ
TVT (tension-free vaginal tape sling) – позадилонная уретропексия свободной синтетической петлей
USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) – группа экспертов США по профилактике заболеваний
VBM – винкристин, блеомицин, метотрексат
VEGF – эндотелиальный фактор роста сосудов
VeIP – винбластин, изофосфамид, цисплатин
VMAT – лучевая терапия с модуляцией интенсивности аркой
YAG (yttrium, aluminum, garnet) – иттрий-алюминий-гранат

**Клинические рекомендации по неинвазивному раку мочевого пузыря
(Ta, T1 и карцинома *in situ*)**

Клинические рекомендации по опухолям верхних мочевыводящих путей

Клинические рекомендации по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря

Клинические рекомендации по первичному раку уретры

Клинические рекомендации по раку предстательной железы

Клинические рекомендации по почечно-клеточному раку

Клинические рекомендации по раку яичка

Клинические рекомендации по раку полового члена

Клинические рекомендации по лечению ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин, включая доброкачественную простатическую обструкцию

Клинические рекомендации по лечению ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания у женщин

Клинические рекомендации по нейроурологии

Клинические рекомендации по сексуальной функции и репродуктивному здоровью

Клинические рекомендации по инфекциям в урологии

Клинические рекомендации по мочекаменной болезни

Клинические рекомендации по камням мочевого пузыря

Клинические рекомендации по детской урологии

Клинические рекомендации по травме в урологии

Клинические рекомендации по стриктурам уретры

Клинические рекомендации по хронической тазовой боли

Клинические рекомендации по трансплантации почки

Клинические рекомендации по тромбопрофилактике при урологических операциях

Клинические рекомендации по немышечно- инвазивному раку мочевого пузыря (Ta, T1 и карцинома *in situ*)

М. Babjuk (председатель), М. Burger (вице-председатель), Е. Compérat,
Р. Gontero, F. Liedberg, А. Masson-Lecomte, А.Н. Mostafid, J. Palou,
B.W.G. van Rhijn, М. Roupêt, S.F. Shariat, R. Sylvester

Адвокаты пациентов: I. Benedicte Gurses, R. Wood

Помощники в составлении рекомендаций: О. Capoun, D. Cohen,
J.L. Dominguez Escrig, T. Seisen, V. Soukup

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование:
А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1.	Цели и задачи	5
1.2.	Состав рабочей группы	5
1.3.	Доступные публикации	5
1.4.	История публикаций и резюме по изменениям	5
1.4.1.	История публикаций	5
1.4.2.	Резюме по изменениям	
2.	МЕТОДЫ	6
2.1.	Поиск данных	6
2.2.	Рецензирование	7
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	7
3.1.	Эпидемиология	7
3.2.	Этиология	7
3.3.	Гистологические типы	8
3.4.	Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу	8
4.	СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	8
4.1.	Определение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря	8
4.2.	Классификация TNM	8
4.3.	Подразделение стадии T1	9
4.4.	Карцинома <i>in situ</i> и ее классификация	9
4.5.	Системы оценки степени злокачественности мышечно-неинвазивного переходного-клеточного рака мочевого пузыря	9
4.5.1.	Различные системы оценки степени злокачественности	9
4.5.2.	Прогностическая значимость степени злокачественности	10
4.5.3.	Клиническое применение систем оценки степени злокачественности	10
4.6.	Вариабельность определения стадии и степени злокачественности между одним и разными исследователями	11
4.7.	Редкие гистологические варианты и лимфососудистая инвазия	11
4.8.	Молекулярная классификация	11
4.9.	Резюме по данным литературы и рекомендации по классификации рака мочевого пузыря	11
5.	ДИАГНОСТИКА	12
5.1.	Анамнез пациента	12
5.2.	Признаки и симптомы	12
5.3.	Физикальное исследование	12
5.4.	Методы визуализации	12
5.4.1.	Компьютерная томография и экскреторная урография	12
5.4.2.	Ультразвуковое исследование	12
5.4.3.	Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография	12
5.5.	Цитологическое исследование мочи	13
5.6.	Исследование молекулярных маркеров в моче	13
5.7.	Практическое применение цитологического исследования мочи и маркеров	13
5.7.1.	Массовое обследование популяции, имеющей риск развития РМП	14
5.7.2.	Обследование пациентов с гематурией или другими симптомами, позволяющими заподозрить наличие РМП (первичное выявление)	14

5.7.3.	Наблюдение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря	14
5.7.3.1.	Наблюдение пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска	14
5.7.3.2.	Наблюдение пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря низкого и промежуточного риска	14
5.8.	Цистоскопия	14
5.9.	Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной диагностике неинвазивного рака мочевого пузыря	15
5.10.	Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря стадии Ta, T1	15
5.10.1.	Стратегия операции	15
5.10.2.	Хирургические и технические аспекты резекции опухоли	16
5.10.2.1.	Хирургическая стратегия резекции (резекция по частям, en-bloc резекция)	16
5.10.2.2.	Оценка качества резекции	16
5.10.2.3.	Монополярная и биполярная резекция	16
5.10.2.4.	Амбулаторная фульгурация и лазерная вапоризация	16
5.10.2.5.	Резекция небольших папиллярных опухолей мочевого пузыря во время трансуретральной резекции предстательной железы	16
5.10.3.	Биопсия мочевого пузыря	16
5.10.4.	Биопсия простатического отдела уретры	17
5.11.	Новые методы визуализации опухоли	17
5.11.1.	Фотодинамическая диагностика (флуоресцентная цистоскопия)	17
5.11.2.	Узкополосная визуализация	17
5.11.3.	Дополнительные технологии	17
5.12.	Повторная резекция	18
5.12.1.	Выявление резидуальных образований и повышение стадии опухоли	18
5.12.2.	Влияние повторной резекции на результаты лечения	18
5.12.3.	Время выполнения повторной резекции	18
5.12.4.	Запись результатов	18
5.13.	Морфологическое заключение	18
5.14.	Резюме по данным литературы и рекомендации по ТУР мочевого пузыря и протоколу патоморфологического исследования	18
6.	ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	20
6.1.	Опухоли TaT1	20
6.1.1.	Модели риска с использованием классификации ВОЗ 1973 г.	20
6.1.1.1.	Модель риска European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2006 г.	20
6.1.1.2.	Модель для пациентов с опухолями стадии TaG1/G2 (ВОЗ 1973 г.), получавших внутривезикулярную химиотерапию	20
6.1.1.3.	Модель риска Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) для пациентов, получавших БЦЖ-терапию	20
6.1.1.4.	Прогностическая модель EORTC 2016 г. для пациентов, получавших поддерживающую БЦЖ-терапию	20
6.1.2.	Прогностическая модель с использованием классификаций ВОЗ 2004/2016 и 1973 гг.	21
6.1.2.1.	Модель риска Европейской ассоциации урологов для мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря 2021 г.	21
6.1.3.	Другие прогностические факторы	21
6.2.	Карцинома <i>in situ</i>	21
6.3.	Стратификация пациентов по группам риска	21
6.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по стратификации неинвазивного рака мочевого пузыря	23

7.	ЛЕЧЕНИЕ	24
7.1.	Рекомендации по отказу от курения	24
7.2.	Адъювантная терапия	24
7.2.1.	Внутрипузырная химиотерапия	24
7.2.1.1.	Однократная немедленная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия	24
7.2.1.2.	Дополнительная адъювантная внутрипузырная химиотерапия	25
7.2.1.3.	Оптимизация эффективности внутрипузырной химиотерапии	25
7.2.1.4.	Резюме по данным литературы – внутрипузырная химиотерапия	26
7.2.2.	Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия	26
7.2.2.1.	Эффективность БЦЖ-терапии	26
7.2.2.2.	Штаммы БЦЖ	27
7.2.2.3.	Токсичность БЦЖ-терапии	27
7.2.2.4.	Оптимальный режим БЦЖ-терапии	29
7.2.2.5.	Оптимальная доза БЦЖ-терапии	29
7.2.2.6.	Дефицит БЦЖ-терапии	29
7.2.2.7.	Резюме по данным литературы – БЦЖ-терапия	29
7.2.3.	Комбинированная терапия	30
7.2.3.1.	Комбинация внутрипузырной БЦЖ-терапии и химиотерапии по сравнению с БЦЖ-терапией в режиме монотерапии	30
7.2.3.2.	Комбинированная терапия с применением интерферона	30
7.2.4.	Особенности лечения карциномы <i>in situ</i>	30
7.2.4.1.	Тактика лечения	30
7.2.4.2.	Когортные исследования внутрипузырной БЦЖ-терапии или химиотерапии	30
7.2.4.3.	Проспективные рандомизированные исследования внутрипузырной БЦЖ-терапии или химиотерапии	30
7.2.4.4.	Лечение карциномы <i>in situ</i> в простатическом отделе уретры и верхних мочевыводящих путях	30
7.2.4.5.	Резюме по данным литературы – лечение карциномы <i>in situ</i>	31
7.3.	Внутрипузырная хемоабляция и неoadъювантная терапия	31
7.4.	Радикальная цистэктомия при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря	31
7.5.	Индивидуализированная стратегия лечения пациентов с первичными и рецидивными опухолями после трансуретральной резекции, которым ранее не проводилась внутрипузырная БЦЖ-терапия	32
7.6.	Лечение при неэффективности внутрипузырной терапии	32
7.6.1.	Рецидивы во время или после внутрипузырной химиотерапии	32
7.6.2.	Рецидивы после внутрипузырной БЦЖ-терапии	32
7.6.3.	Лечение при неэффективности БЦЖ-терапии, позднем рецидиве после БЦЖ-терапии, рецидиве низкой степени злокачественности и у пациентов с непереносимостью БЦЖ-терапии	34
7.6.4.	Резюме по данным литературы – лечение при неэффективности внутрипузырной терапии	35
7.7.	Рекомендации по адъювантной терапии опухолей стадии Ta, T1 и карциномы <i>in situ</i>	36
7.8.	Рекомендации по лечению опухолей стадии Ta, T1 и карциномы <i>in situ</i> в зависимости от группы риска	37
8.	НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	37
8.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря	38
9.	ЛИТЕРАТУРА	39
10.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	60
11.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	60

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Данный обзор представляет собой обновленные рекомендации Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по немышечно-инвазивному раку мочевого пузыря (НИРМП): опухолям стадии Ta, T1 и карциноме in situ. Если не указано иное, вся информация относится к переходно-клеточному раку. Цель рекомендаций заключается в том, чтобы дать практические рекомендации по клиническому лечению НИРМП, уделяя особое внимание клиническим проявлениям и тактике ведения.

Кроме того, опубликованы отдельные документы ЕАУ с рекомендациями по опухолям верхних мочевыводящих путей [1], мышечно-инвазивному раку мочевого пузыря (МИРМП) [2] и первичному раку уретры [3]. Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по МНИРМП состоит из международной многопрофильной команды экспертов, включая уролога, онкоуролога, морфолога и статистика. Члены рабочей группы выбраны на основании их опыта, чтобы представлять специалистов, занимающихся лечением пациентов с подозрением на рак мочевого пузыря (РМП). В 2021 г. в рабочую группу по МНИРМП включено два представителя пациентов. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные данные из рекомендаций по МНИРМП. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей, последняя из которых датируется 2022 г. [4], а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации ЕАУ по раку мочевого пузыря были опубликованы в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2021 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

Во все разделы включены дополнительные данные. Основные изменения внесены в следующие разделы:

5.4. Методы визуализации – учтена система диагностики Vesical Imaging-Reporting and Data System [VI-RADS]).

- 5.7.3 Наблюдение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря – добавлена информация по роли биомаркеров мочи в выборе индивидуальной стратегии наблюдения.
- 5.8 Цистоскопия – включены данные по интраоперационному маневру («сдавление емкости с ирригационной жидкостью»); изменена соответствующая рекомендация.

5.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

Рекомендации	СР
У мужчин цистоскопия проводится гибким эндоскопом (если имеется в наличии); для уменьшения болевого синдрома при прохождении мембранозного и простатического отдела уретры можно сдавить емкость с ирригационной жидкостью	Сильная

• 5.10.2.2. Оценка качества резекции – добавлены новые данные и изменена рекомендация:

Рекомендации	СР
Необходимо выполнить отдельные шаги:	
Необходимо взять биопсию из любого измененного участка. Биопсия внешне нормальной слизистой (треугольник Льюто, дно мочевого пузыря, правая, левая, передняя и задняя стенки мочевого пузыря) рекомендуется только в случае положительного результата цитологического исследования мочи или биомаркеров мочи. Если доступно оборудование, следует выполнить биопсию под контролем ФДД	Сильная

- 7.2.1.3.2. Внутрипузырная химиотерапия со вспомогательными методиками – Микроволновая гипертермия
- добавлен новый раздел 7.3. Внутрипузырная хемоабляция и неoadъювантная терапия.
- 7.6.3. Лечение при неэффективности БЦЖ-терапии, позднем рецидиве после БЦЖ-терапии, рецидиве низкой степени злокачественности и у пациентов с непереносимостью БЦЖ-терапии – изменены две рекомендации.

Общие рекомендации	СР
Пациентам с опухолями высокого риска показана внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет (индукционный курс + три еженедельные инстилляции через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев). Необходимо взвешивать дополнительную пользу поддерживающей терапии на втором и третьем году с расходами, побочными эффектами и проблемами, связанными с нехваткой препаратов. Кроме того, можно обсудить раннюю радикальную цистэктомию	Сильная
Пациентам с самым высоким риском прогрессирования показана ранняя радикальная цистэктомия (см. раздел 7.5). При отказе или наличии противопоказаний проводится БЦЖ-терапия с использованием полной дозы в течение 1–3 лет	Сильная

7.8. Рекомендации по лечению опухолей стадии Ta, T1 и карциномы *in situ* в зависимости от группы риска

<i>Категория риска EAU: высокий</i>	
Внутрипузырная БЦЖ-терапия с использованием полной дозы в течение 1–3 лет или радикальная цистэктомия	Сильная

- глава 8 – дополнительная информация по методам визуализации и биомаркерам мочи.

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2022 г. по МНИРМП посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные.

Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций по МНИРМП. Из полученных статей исключены базовые исследования, серии случаев, отчеты и комментарии редакторов. Включены только исследования взрослых пациентов, результаты которых опубликованы на английском языке. Кроме того, поиск был ограничен с 29 мая 2020 г. по 3 июня 2021 г. Поиск проводился в базах данных Pubmed, Ovid, EMBASE, центральном реестре и базе Кокрейновских систематических обзоров. После дедубликации найдена и проанализирована 1463 статья. В настоящие рекомендации всего включено 40 новых публикаций. Поисковая стратегия представлена по адресу: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=appendices-publications>.

В разделах 3–6 («Эпидемиология, этиология и патогенез», «Стадирование и классификация», «Диагностика» и «Прогнозирование рецидива и прогрессирования рака мочевого пузыря») литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градируются по степени (СР) согласно классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [5]. В разделах 7 и 8 («Лечение» и «Наблюдение») использовали систему, модифицированную из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах, 2009 г. [5].

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [6, 7]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций [5];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [8]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2021 г. 2.3. Будущие цели

В следующее обновление рекомендаций будут включены результаты проводимого в настоящее время исследования («Валидация определения неэффективности БЦЖ/БЦЖ-нечувствительных опухолей у пациентов с мышечно-неинвазивным переходо-клеточным раком мочевого пузыря: международное многоцентровое ретроспективное исследование»).

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

РМП занимает 7-е место по распространенности у мужчин и 10-е – у лиц обоих полов [9]. По всему миру стандартизированная по возрасту встречаемость составляет 9,5 и 2,4 случая на 100 000 мужчин и женщин соответственно [9], а в Европейском союзе (ЕС) – 20 и 4,6 случая соответственно [9].

Во всем мире стандартизированная по возрасту смертность от РМП у мужчин и женщин составила 3,3 и 0,86 случая на 100 000 человек соответственно [9]. Показатели встречаемости и смертности широко варьируют между странами из-за различий в факторах риска, особенностей выявления и диагностики и доступности лечения. Кроме того, вариации отчасти связаны с различной методологией и качеством сбора данных [10]. В ряде реестров отмечается снижение встречаемости и смертности от РМП, что, вероятно, отражает уменьшение воздействия причинных факторов [11].

Примерно у 75% пациентов РМП при диагностике ограничен слизистой (стадия T_a, карцинома in situ) или подслизистой оболочкой (стадия T₁); у больных молодого возраста (<40 лет) данный показатель еще выше [12]. Эти категории РМП имеют высокую распространенность вследствие длительной выживаемости многих пациентов и низкой канцероспецифической смертности по сравнению с МИРМП [9, 10].

3.2. Этиология

Курение табака – важнейший фактор риска РМП, на который приходится почти 50% случаев [10, 11, 13–15] (УД: 3). Риск РМП повышается с увеличением длительности и интенсивности курения [14]. Сигареты с низким содержанием смол не снижают риск развития РМП по сравнению с обычными сигаретами [14]. В литературе не представлено убедительных данных по риску при курении электронных сигарет, однако в моче выявляются канцерогены [16]. Воздействие сигаретного дыма в окружающей среде также повышает риск развития РМП [10]. Табачный дым содержит ароматические амины и полициклические ароматические углеводороды, которые выделяются из организма через почки.

Производственное воздействие ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов и хлорированных углеводородов на рабочем месте – второй по важности фактор риска РМП, на который приходится до 10% всех случаев. Такой тип воздействия имеет место в основном на промышленных предприятиях, выпускающих и использующих краски, красители, металл и нефтепродукты [10, 11, 17, 18]. В развитых промышленных странах этот риск снижается за счет

рекомендаций по технике безопасности на рабочем месте, поэтому у рабочих, занятых в химической промышленности, РМП теперь встречается не чаще, чем среди населения в целом [10, 17, 18]. Производственное воздействие выхлопных газов дизельного двигателя является достоверным фактором риска (отношение шансов 1,61 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–2,40)) [19].

Несмотря на то что отягощенный семейный анамнез не является прогностическим фактором [20] и к настоящему времени не выявлено специфических генетических вариаций при РМП, генетическая предрасположенность оказывает влияние на частоту возникновения РМП посредством повышения чувствительности к другим факторам риска [10, 21–25]. Данный факт может обуславливать семейные случаи РМП с повышением риска у родственников первой и второй линии (отношение риска 1,69, 95% ДИ 1/4, 1,47–1,95, $p < 0,001$) [26].

Хотя не определено, насколько важно выпивать определенное количество жидкости, потребление питьевой воды и последующий уровень тригалогенметанов имеют потенциально канцерогенный эффект, при этом примеси мышьяка в питьевой воде повышает риск РМП [10, 27] (УД: 3). Прием мышьяка и курение имеют комбинированный эффект [28]. Связь между окрашиванием волос и риском РМП остается неясной. Хотя считается, что риск выше у пациентов с медленным ацетилированием NAT2 [10], в крупном проспективном когортном исследовании не выявлено связи между использованием краски для волос и риском развития большинства онкологических заболеваний, а также канцероспецифической смертностью [29]. Особенности питания имеют незначительное влияние. Флавоноиды и средиземноморская диета, характеризующаяся высоким потреблением овощей и ненасыщенных жирных кислот (оливкового масла) и умеренным потреблением белка, имеет протективный эффект в отношении риска РМП (отношение риска 0,85 (95% ДИ 0,77–0,93)) [30–35]. Повышенное потребление фруктов снижает риск развития РМП, хотя в настоящее время подтверждено влияние только у женщин (отношение риска 0,92; ДИ 0,85–0,99) [36].

Воздействие ионизирующей радиации повышает риск РМП. Циклофосфамид и пиоглитазон имеют слабую связь с развитием РМП [10, 27, 37] (УД: 3). Влияние метаболических факторов (индекса массы тела, артериального давления, уровня глюкозы, холестерина и триглицеридов крови) до конца не изучено [38]. Кроме того, этиологическую роль может играть шистосомоз, хронический эндемический цистит, связанный с повторным инфицированием паразитом из класса трематод [10] (УД: 3).

3.3. Гистологические типы

В настоящих рекомендациях представлена информация только по переходно-клеточному раку, если нет других указаний.

3.4. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу

Резюме по данным литературы	УД
Во всем мире РМП занимает 11-е место среди наиболее часто диагностированных злокачественных опухолей	2a
Описан ряд факторов, связанных с риском развития РМП	3
Курение является самым важным фактором риска РМП	3

4. Стадирование и классификация

4.1. Определение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

По классификации TNM папиллярные опухоли, ограниченные слизистой и подслизистой оболочкой, относятся к стадии Ta и T1 соответственно [39]. Плоские, ограниченные слизистой оболочкой опухоли высокой степени злокачественности классифицируют как карциному *in situ* (Tis). При этих опухолях можно проводить трансуретральную резекцию (ТУР) и/или внутривезикулярные инстилляции, и поэтому с точки зрения лечения они объединены под общим названием МНИРМП. Термин «мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря» описывает целую группу опухолей, и во всех случаях необходимо указывать стадию T, степень дифференцировки и другие характеристики опухоли (см. разделы 4.5, 4.7 и сайт International Collaboration on Cancer Reporting website: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/carcinoma-of-the-bladder-cystectomy-cystoprostatec>). Термин «поверхностный рак мочевого пузыря» больше не употребляется, поскольку он некорректен.

4.2. Классификация TNM

Принятая в 2009 г. Международным противораковым союзом (UICC) классификация TNM была пересмотрена в 2017 г. (8-е издание), однако изменения не коснулись опухолей мочевого пузыря (табл. 4.1) [39].

Таблица 4.1. Классификация рака мочевого пузыря, TNM, 2017

Т – первичная опухоль
<p>TX – первичная опухоль не может быть оценена</p> <p>T0 – нет данных о первичной опухоли</p> <p>Ta – неинвазивная папиллярная карцинома</p> <p>Tis – карцинома in situ: «плоская опухоль»</p> <p>T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань</p> <p>T2 – опухоль распространяется в мышечный слой</p> <p> T2a – опухолевая инвазия в поверхностную мышечную ткань (внутренняя половина)</p> <p> T2b – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина)</p> <p>T3 – опухоль распространяется в околопузырную жировую клетчатку</p> <p> T3a – микроскопическая инвазия</p> <p> T3b – макроскопическая инвазия (образование за пределами мочевого пузыря)</p> <p>T4 – опухолевая инвазия в одну из следующих структур: предстательная железа, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка</p> <p> T4a – опухолевая инвазия в предстательную железу, матку или влагалище</p> <p> T4b – опухолевая инвазия в стенку таза или брюшную стенку</p>
N – лимфатические узлы
<p>NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены</p> <p>N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах</p> <p>N1 – метастазы в единичном лимфоузле в малом тазу (гипогастральном, запирательном, наружном подвздошном или предкрестцовом)</p> <p>N2 – метастазы в нескольких лимфатических узлах в малом тазу (гипогастральных, запирательных, наружных подвздошных или предкрестцовых)</p> <p>N3 – метастазы в общем подвздошном лимфатическом узле (узлах)</p>
M – отдаленные метастазы
<p>MX – отдаленные метастазы не могут быть оценены</p> <p>M0 – нет отдаленных метастазов</p> <p> M1a – имеются метастазы в нерегионарных лимфоузлах</p> <p> M1b – имеются метастазы в других локализациях</p>

4.3. Подразделение стадии T1

По данным ретроспективных когортных исследований, прогностическое значение имеют глубина и степень инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки (подразделение стадии T1) [40, 41] (УД: 3). Такое разделение приводится в последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [42]. К настоящему времени не определено, каким образом наиболее оптимально разделять стадию T1 [42, 43].

4.4. Карцинома *in situ* и ее классификация

Карцинома *in situ* представляет собой плоскую неинвазивную переходно-клеточную карциному высокой степени злокачественности. Ее можно пропустить во время цистоскопии или принять за воспалительные изменения, если не выполнить биопсию. Она часто имеет мультифокальный характер и может развиваться не только в мочевом пузыре, но также в верхних мочевыводящих путях, протоках предстательной железы и простатическом отделе уретры [44].

Классификация карциномы *in situ* по клиническому типу [45]:

- первичная: изолированная карцинома *in situ* при отсутствии ранее или одновременно выявленной папиллярной опухоли или ранее выявленной карциномы *in situ*;
- вторичная: карцинома *in situ*, выявленная во время контрольной цистоскопии у пациентов, у которых ранее были другие опухоли, но не карцинома *in situ*;
- сопутствующая: карцинома *in situ* при наличии любой другой переходно-клеточной опухоли в мочевом пузыре.

4.5. Системы оценки степени злокачественности мышечно-неинвазивного переходно-клеточного рака мочевого пузыря

4.5.1. Различные системы оценки степени злокачественности

В 2004 г. ВОЗ опубликовала новую классификацию переходно-клеточных опухолей, которые стали включать папиллярную переходно-клеточную опухоль с низким злокачественным потенциалом

(PUNLMP), МНИРМП низкой (LG) и высокой (HG) степени злокачественности. Эта система ВОЗ была обновлена в 2016 г. и останется без изменений в следующей классификации 2022 г. В классификации изменена стратификация пациентов по отдельным группам по сравнению с классификацией ВОЗ 1973 г., в которой опухоли разделяли по степени злокачественности на G1, G2 и G3 [42, 46].

Следует отметить значительный сдвиг пациентов между прогностическими категориями в системах 1973 и 2004/2016 гг. (см. рис. 4.1), например, увеличение числа пациентов с РМП высокой степени злокачественности (ВОЗ 2004/2016) из-за включения части больных с РМП категории G2, несмотря на более благоприятный прогноз, чем у категории G3 (ВОЗ 1973) [47]. Согласно результатам многоцентрового анализа индивидуальных данных пациентов, за последние 10 лет пропорция опухолей, классифицируемых как PUNLMP, уменьшилась до очень низкого уровня (ВОЗ 2004/2016) [48].

4.5.2. Прогностическая значимость степени злокачественности

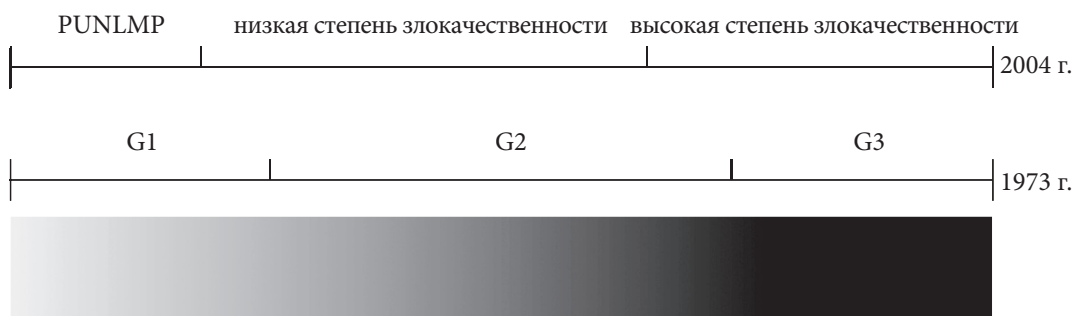
В систематическом обзоре и метаанализе не показано, что классификация 2004/2016 гг. превосходит классификацию 1973 г. в прогнозировании рецидива и прогрессирования [47] (УД: 2а).

Для сравнения прогностической значимости обеих классификаций ВОЗ проведен анализ индивидуальных данных 5145 пациентов с первичным МНИРМП стадии Ta/T1 из 17 центров в Европе и Канаде. Больным проводилась ТУР опухоли мочевого пузыря с последующей внутрипузырной химиотерапией (ХТ) по решению врача. Результаты этого крупного исследования прогностических факторов свидетельствуют о том, что классификации ВОЗ 1973 и 2004/2016 гг. позволяют прогнозировать прогрессирование, но не рецидив РМП. Классификация ВОЗ 1973 г. позволяет точнее прогнозировать прогрессирование НИРМП стадии Ta/T1, чем классификация ВОЗ 2004/2016 гг. Четырехуровневая комбинация (G1/низкой степени злокачественности, G2/низкой степени злокачественности, G2/высокой степени злокачественности и G3/высокой степени злокачественности) обеих систем классификации превосходит по точности каждую из систем, поскольку позволяет разделить опухоли G2 на две подгруппы (низкой и высокой степени злокачественности), которые отличаются по прогнозу [49].

По данным анализа подгрупп 3311 пациентов с первичным РМП стадии Ta, опухоли PUNLMP имеют такой же прогноз, как и опухоли стадии Ta/низкой степени злокачественности [50]. Следовательно, в классификации ВОЗ 2004/2016 гг. не рекомендуется больше использовать PUNLMP как отдельную категорию.

4.5.3. Клиническое применение систем оценки степени злокачественности

- В настоящее время для клинического применения рекомендуется использовать классификацию ВОЗ 2016 г., однако ряд морфологов по-прежнему используют классификацию ВОЗ 1973 г.
- Наиболее важные параметры, которые необходимо учитывать при использовании любой классификации, включают воспроизводимость между исследователями и прогностическую значимость (см. разделы 4.5.1 и 4.6).
- Для более удобного применения в рутинной клинической практике рабочая группа подготовила рекомендации на основе обеих классификаций.



Гистологический спектр переходного-клеточного рака

Рис. 4.1. Стратификация опухолей в соответствии со степенью злокачественности по классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг. [49]*

* Опухоли G1 по классификации ВОЗ 1973 г. разделили на папиллярные переходно-клеточные образования низкого злокачественного потенциала (PUNLMP) и рак низкой степени злокачественности в классификации ВОЗ 2004 г., а опухоли G2 – на опухоли низкой и высокой степени злокачественности. Все опухоли G3 по классификации 1973 г. классифицируются как опухоли высокой степени злокачественности (воспроизведено с разрешения Elsevier).

PUNLMP является неинвазивной опухолью и по классификации AJCC/UICC имеет стадию pTa. (рисунок воспроизведен с разрешения Elsevier).

4.6. Вариабельность определения стадии и степени злокачественности между одним и разными исследователями

Среди морфологов наблюдаются значительные различия в диагностике карциномы *in situ*, с совпадением диагноза только в 70–78% случаев [52] (УД: 2а). Кроме того, существуют различия между исследователями в классификации опухолей стадии Та и их дифференциации от стадии Т1, а также в оценке степени злокачественности по классификациям 1973 и 2004/2016 гг. В целом стадия и степень злокачественности совпадают в 50–60% случаев [53–56] (УД: 2а). В опубликованных сравнительных работах не подтверждено, что классификация ВОЗ 2004/2016 гг. имеет более высокую воспроизводимость, чем классификация 1973 г. [47].

4.7. Редкие гистологические варианты и лимфососудистая инвазия

В настоящее время используется следующая классификация [57, 58]:

1. Переходно-клеточный рак (более 90% случаев).
2. Переходно-клеточные раки с частичной плоскоклеточной и/или железистой или трофобластной дифференцировкой.
3. Микропапиллярный переходно-клеточный рак.
4. Гнездный вариант (включая крупно-гнездный вариант) и микрокистозный переходно-клеточный рак.
5. Плазмцитомоидный, гигантоклеточный, перстневидный, диффузный, недифференцированный рак.
6. Лимфоэпителиома-подобный рак.
7. Мелкоклеточные раки.
8. Саркоматоидный переходно-клеточный рак.
9. Нейроэндокринный вариант переходно-клеточного рака.
10. Некоторые переходно-клеточные раки с другими редкими вариантами дифференцировки.

Описаны также другие варианты, встречающиеся крайне редко.

При большинстве вариантов переходно-клеточного рака прогноз хуже, чем у классических папиллярных опухолей высокой степени злокачественности [2, 59–66] (УД: 3).

Наличие лимфососудистой инвазии (ЛВИ) в препарате после ТУР связано с последующим повышением стадии и неблагоприятным прогнозом [67–71] (УД: 3).

4.8. Молекулярная классификация

В настоящее время изучается прогностическая роль молекулярных маркеров [72–76]. Хотя они выглядят перспективными, в особенности сложные подходы, например стратификация пациентов на основании молекулярной классификации, молекулярные маркеры не подходят для рутинной клинической практики [43, 77, 78].

4.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по классификации рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Глубина инвазии опухоли классифицируется в соответствии с системой TNM	2а
Папиллярная опухоль, ограниченная слизистой и подслизистой оболочкой, относится к стадии Та и Т1 соответственно. Плоские, ограниченные слизистой оболочкой опухоли высокой степени злокачественности классифицируют как карциному <i>in situ</i> (Tis)	2а
Для гистологической классификации МНИРМП следует использовать классификацию ВОЗ 1973 (G1-G3) и/или 2004/2016 гг. (PUNLMP, низкой/высокой степени злокачественности)	2а
Обе классификации ВОЗ, 1973 и 2004/2016 гг., позволяют прогнозировать вероятность прогрессирования, но не рецидива	2а
Классификация ВОЗ 1973 г. позволяет точнее прогнозировать прогрессирование НИРМП стадий Та/Т1, чем классификация ВОЗ 2004/2016 гг. Четырехуровневая комбинация (G1/низкой степени злокачественности, G2/низкой степени злокачественности, G2/высокой степени злокачественности и G3/высокой степени злокачественности) обеих классификаций превосходит по точности каждую из них	2а
Классификация ВОЗ 2004/2016 гг. имеет более высокую воспроизводимость, чем классификация 1973 г	2а
Опухоли PUNLMP имеют аналогичный прогноз, как и опухоли стадии Та/низкой степени злокачественности	2а

Рекомендация	СР
Глубина инвазии опухоли классифицируется в соответствии с системой TNM 2017 г.	Сильная
Для гистологической классификации следует использовать классификации ВОЗ 1973 и 2004/2016 гг.	Слабая
Не используйте термин «поверхностный рак мочевого пузыря»	Сильная

5. Диагностика

5.1. Анамнез пациента

Тщательный сбор анамнеза является обязательным.

5.2. Признаки и симптомы

Самым частым симптомом при МНИРМП является гематурия. По сравнению с микрогематурией макрогематурия в качестве первого симптома связана с более высокой степенью злокачественности [79]. У пациентов с симптомами нарушенного мочеиспускания, особенно накопительного характера, можно заподозрить карциному *in situ*.

5.3. Физикальное исследование

Обязательно проводится тщательное физикальное обследование, хотя оно не позволяет диагностировать МНИРМП.

5.4. Методы визуализации

5.4.1. Компьютерная томография и экскреторная урография

На компьютерной томографии (КТ) можно диагностировать папиллярные опухоли мочевыводящих путей, которые могут выглядеть как дефекты наполнения или вызывать гидронефроз [80].

Экскреторная урография является альтернативным вариантом, если КТ недоступна [81] (УД: 2b), но, в частности, при МИРМП и раке верхних мочевыводящих путей КТ-урография более информативна, чем экскреторная урография (включая состояние лимфоузлов и прилегающих органов).

Необходимость выполнения КТ-урографии или экскреторной урографии у всех пациентов с опухолью мочевого пузыря остается противоречивой из-за низкой частоты клинически значимых изменений [82–84] (УД: 2b). Опухоли верхних мочевыводящих путей встречаются редко (1,8%), но выявляются в 7,5% случаев при РМП, располагающемся в зоне треугольника Льео [83] (УД: 2b). При многочисленных опухолях и опухолях высокого риска во время наблюдения чаще обнаруживаются опухоли верхних мочевыводящих путей [85] (УД: 2b).

5.4.2. Ультразвуковое исследование

Трансабдоминальное УЗИ проводится в дополнение к физикальному исследованию, поскольку метод имеет относительно высокую чувствительность в диагностике различных патологий верхних и нижних мочевыводящих путей. УЗИ позволяет охарактеризовать образования почек, выявить гидронефроз и внутрипросветные образования в мочевом пузыре, но не позволяет исключить все возможные причины гематурии [86, 87] (УД: 3). Кроме того, УЗИ не дает возможности исключить наличие опухолей в верхних мочевыводящих путях, поэтому не может заменить КТ-урографию.

5.4.3. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Роль мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) в диагностике и стадировании РМП до конца не определена. Недавно опубликован стандартизированный протокол описания результатов МРТ у пациентов с РМП (Vesical Imaging-Reporting and Data System [VI-RADS]), однако необходимо провести его валидацию [88]. По данным первого систематического обзора, включавшего 8 исследований, шкала VI-RADS позволяет точно дифференцировать МНИРМП от МИРМП с высокой согласованностью результатов между исследователями [89].

Методы визуализации (экскреторная урография, КТ-урография, УЗИ или МРТ) не позволяют выявить карциному *in situ* (УД: 4).

5.5. Цитологическое исследование мочи

Исследование собранной при мочеиспускании мочи или смывов из мочевого пузыря на предмет наличия слущенных опухолевых клеток имеет высокую чувствительность при опухолях G3/высокой степени злокачественности (84%), но низкую чувствительность при РМП G1/низкой степени злокачественности (16%) [90]. Чувствительность цитологического исследования в диагностике карциномы *in situ* составляет 28–100% [91] (УД: 1b). Цитологическое исследование представляет собой полезный метод, например, в качестве дополнения к цистоскопии при наличии РМП G3/высокой степени злокачественности или карциномы *in situ*. Положительный результат цитологического исследования мочи, полученной при мочеиспускании, указывает на переходно-клеточную опухоль в любом месте мочевыводящих путей; однако отрицательный результат анализа не позволяет исключать наличие опухолей.

Интерпретация цитологического исследования зависит от врача-лаборанта [92, 93]. Небольшое количество клеток, инфекция мочевыводящих путей, наличие камней или внутрипузырные инстиляции могут отрицательно влиять на результат, но у опытного специалиста специфичность метода превышает 90% [92] (УД: 2b).

В 2016 г. Парижская рабочая группа опубликовала стандартизированную систему описания результатов цитологического исследования мочи [94]:

- невозможно установить адекватный диагноз (отсутствие диагноза);
- отсутствие переходно-клеточного рака высокой степени злокачественности (отрицательный);
- атипический переходно-клеточный эпителий (атипия);
- подозрение на переходно-клеточный рак высокой степени злокачественности (подозрение);
- переходно-клеточный рак G3/высокой степени злокачественности (HGUC);

Принцип системы и ее терминология подчеркивают роль цитологического исследования мочи в выявлении опухолей G3/высокой степени злокачественности (HG). Парижская система валидирована в ряде ретроспективных исследований [95, 96].

Сбор мочи проводится согласно рекомендациям, представленным в разделе 5.9. Как правило, достаточно одного центрифуга Cytospin из образца мочи [97]. При подозрительном результате цитологического исследования рекомендуется его повторить [98] (УД: 2b).

5.6. Исследование молекулярных маркеров в моче

Учитывая низкую чувствительность цитологического исследования мочи, разработаны многочисленные маркеры в моче [99], однако ни один из них не принят в качестве стандартных анализов при диагностике или наблюдении в клинической практике или рекомендациях.

В отношении доступных в настоящее время анализов можно сделать следующие выводы:

- чувствительность обычно выше за счет более низкой специфичности, сравнимой с цитологическим исследованием мочи [100–105] (УД: 3);
- доброкачественные изменения и БЦЖ-терапия влияют на уровень многих маркеров в моче [100–102] (УД: 1b);
- чувствительность и специфичность анализа на маркеры в моче зависят от клинического контекста (скрининг, первичная диагностика, наблюдение (при высоком риске, низком/промежуточном риске)) [101, 102] (УД: 3);
- широкий разброс информативности маркеров и низкая воспроизводимость могут быть связаны с отбором пациентов и сложностью используемых лабораторных методов [102, 103, 106–113];
- положительный результат цитологического исследования, тестов UroVysion (FISH), Nuclear Matrix Protein (NMP)22®, Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR)3/Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) и анализа микросателлитов у пациентов с отрицательным результатом цистоскопии и отсутствием изменений в верхних мочевыводящих путях связан с риском раннего рецидива и, возможно, прогрессирования [107, 109, 112–117] (УД: 2b);
- в настоящее время в проспективных многоцентровых исследованиях оценивают новые тесты, которые основаны на различных молекулярных маркерах [106, 108, 112, 118–121].

5.7. Практическое применение цитологического исследования мочи и маркеров

Необходимо учитывать цели цитологического исследования или молекулярных анализов мочи, перечисленные ниже.

5.7.1. Массовое обследование популяции, имеющей риск развития РМП

При скрининге на РМП в группах высокого риска для выявления гематурии можно применять анализ тест-полоской, а в случае положительного результата проводить исследование на FGFR3, NMP22 или UroVision [122, 123]. Низкая частота РМП в популяции и относительно длительное выполнение анализов делают их непрактичными и экономически нецелесообразными [115, 123]. Рутинный скрининг РМП не рекомендуется [115, 122, 123].

5.7.2. Обследование пациентов с гематурией или другими симптомами, позволяющими заподозрить наличие РМП (первичное выявление)

Принято считать, что ни один из анализов не заменит цистоскопию. Цитологическое исследование мочи или анализ маркеров можно использовать в дополнение к цистоскопии для выявления невидимых опухолей, в особенности карциномы *in situ*. В этом случае особенно важны чувствительность и специфичность в диагностике опухолей высокой степени злокачественности.

5.7.3. Наблюдение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

Проводились исследования, в которых сравнивали роль цитологического исследования мочи и анализа на маркеры во время наблюдения пациентов с МНИРМП [106, 107, 119, 120, 124].

5.7.3.1. Наблюдение пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска

Опухоли высокого риска следует выявлять на ранних этапах, а процент пропущенных опухолей должен быть как можно ниже. Следовательно, наилучшая стратегия наблюдения в таких случаях включает проведение цистоскопии и цитологического исследования (см. главу 8).

5.7.3.2. Наблюдение пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря низкого и промежуточного риска

Чтобы уменьшить количество выполняемых цистоскопий, маркеры в моче должны позволить диагностировать рецидив до того, как опухоли станут крупными и множественными. Ограничение цитологического исследования мочи состоит в низкой чувствительности к рецидивам опухолей низкой степени злокачественности [101, 107] (УД: 1b).

Согласно современным данным, никакие маркеры в моче не могут заменить цистоскопию во время наблюдения и не позволяют снизить частоту выполнения цистоскопии. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) показано, что положительный результат анализа микросателлитов позволяет улучшить качество контрольной цистоскопии [125] (УД: 1b). Это подтверждает вспомогательную роль неинвазивных анализов мочи, которые выполняются перед проведением контрольной цистоскопии [125] (см. раздел 8.1).

В настоящее время доступны четыре перспективных биомаркера мочи: Sx-Bladder [106, 121], ADX-Bladder [118], Xpert Bladder [119] и EpiCheck [120]. Хотя их не оценивали в РКИ, в референтных исследованиях показана высокая чувствительность и отрицательная прогностическая ценность в отношении РМП высокой степени злокачественности, достигающая показателей цистоскопии. Эти маркеры можно использовать, чтобы отказаться от цистоскопии и/или отложить ее проведение, поскольку они позволяют диагностировать редкие рецидивы опухолей высокой степени злокачественности/G3 при МНИРМП низкой/высокой степени злокачественности (G1-2).

5.8. Цистоскопия

Диагноз папиллярного РМП в конечном итоге зависит от цистоскопического осмотра мочевого пузыря и гистологического исследования резецированного материала. Для диагностики карциномы *in situ* используют сочетание цистоскопии, цитологического исследования мочи и гистологического исследования биоптатов из нескольких участков мочевого пузыря [126].

Цистоскопию вначале проводят амбулаторно. Гибкий цистоскоп и топическое применение лубриканта с анестетиком позволяют с большей вероятностью провести осмотр мочевого пузыря по сравнению с ригидным эндоскопом, особенно у мужчин [127, 128] (УД: 1b).

С целью уменьшения болевого синдрома при прохождении мембранозного и простатического отдела уретры гибким цистоскопом можно увеличить давление в уретре путем сдавливания емкости с ирригационной жидкостью [129, 130].

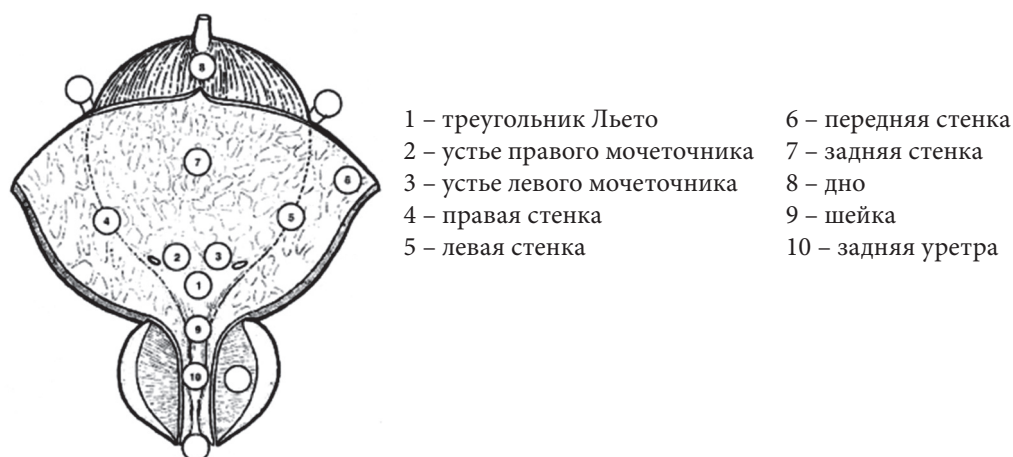


Рис. 5.1. Схема мочевого пузыря

5.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной диагностике неинвазивного рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Диагностика РМП основана на цистоскопии	1
Цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность в выявлении опухолей высокой степени злокачественности, включая карциному <i>in situ</i>	2b

Рекомендации	СР
Необходимо собирать анамнез пациента с акцентом на симптомы нарушенного мочеиспускания и гематурию	Сильная
В рамках первичного обследования пациентов с гематурией показано УЗИ почек и мочевого пузыря и/или КТ-урография (или экскреторная урография)	Сильная
При выявлении опухоли мочевого пузыря КТ-урография показана лишь в отдельных случаях (например, при локализации опухоли в зоне треугольника Льебо, множественных опухолях или опухолях высокой степени злокачественности)	Сильная
Цистоскопия рекомендована всем пациентам с симптомами, подозрительными на РМП, или при наблюдении. Ее нельзя заменить цитологическим исследованием мочи или какими-либо другими неинвазивными методами	Сильная
У мужчин цистоскопия проводится гибким эндоскопом (если имеется в наличии); для уменьшения болевого синдрома при прохождении мембранозного и простатического отдела уретры можно сдавить емкость с ирригационной жидкостью	Сильная
При цистоскопии необходимо описывать все макроскопические характеристики опухоли (локализацию, размер, количество и внешний вид) и изменения слизистой. Рекомендуется использовать схему мочевого пузыря (рис. 5.1)	Сильная
Для прогнозирования опухолей высокой степени злокачественности рекомендуется использовать цитологическое исследование мочи, полученной при мочеиспускании, в дополнение к цистоскопии	Сильная
Для цитологического исследования используют не менее 25 мл свежей мочи или мочи с адекватной фиксацией. Утренняя моча не подходит для исследования из-за часто выявляемого цитолиза	Сильная
Для описания результатов цитологического исследования необходимо использовать Парижскую систему	Сильная

5.10. Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря стадии Ta, T1

5.10.1. Стратегия операции

Цель операции ТУР при опухолях стадии Ta, T1 заключается в том, чтобы поставить правильный диагноз и полностью удалить все видимые образования. Эта операция крайне важна для диагностики и лечения РМП. ТУР следует проводить поэтапно, соблюдая следующую схему [131, 132] (см. раздел 5.14).

Этапы операции, необходимые для успешного выполнения ТУР, включают оценку факторов, позволяющих определить риск заболевания (количество опухолей, размер, мультифокальный рост, характер роста, подозрение на наличие карциномы *in situ*, рецидивная или первичная опухоль), стадию (бимануальная пальпация под анестезией, оценка клинической стадии опухоли),

адекватности резекции (визуально полная резекция, наличие мышцы в дне резекции) и осложнений (например, перфорации) [132, 133]. Для измерения размера самой крупной опухоли можно использовать резекционную петлю, диаметр которой составляет около 1 см. Характер роста опухоли может быть «ползущим», узловым, папиллярным или плоским.

5.10.2. Хирургические и технические аспекты резекции опухоли

5.10.2.1. Хирургическая стратегия резекции (резекция по частям, en-bloc резекция)

Хорошая, полная резекция, выполненная по частям или en-bloc, обеспечивает благоприятный прогноз [131, 134].

- Резекция по частям (отдельные срезы экзофитной части опухоли, подлежащей стенке мочевого пузыря и краев резекции) дает хорошую информацию о вертикальном и горизонтальном распространении опухоли [135] (УД: 2b).
- При отдельных экзофитных опухолях можно выполнить резекцию en-bloc монополярной или биполярной петлей, тулиевым или гольмиевым лазером. Высокое качество резекции опухолей подтверждается наличием детрузора в 96–100% случаев [131, 136–139] (УД: 1b).

Стратегия резекции зависит от размера и локализации опухоли и опыта хирурга.

5.10.2.2. Оценка качества резекции

Показано, что отсутствие детрузора в препарате значительно повышает риск резидуальной опухоли, рецидива и недооценки стадии [140] (УД: 1b). Наличие детрузора в препарате считается косвенным критерием качества резекции и является обязательным (кроме опухолей стадии TaG1/низкой степени злокачественности). Хирургические контрольные списки и программы оценки качества способствуют увеличению пропорции препаратов, в которых имеется детрузор, и снижению риска рецидива [132, 133, 141, 142].

С накоплением опыта результаты ТУР улучшаются, что свидетельствует о роли программ обучения [143]. В настоящее время развивается виртуальное обучение на симуляторах [144]. Необходимо определить его роль в системе обучения [132]. По данным ретроспективных исследований, опыт хирурга и/или количество операций в отделении связаны с риском осложнений [145], рецидива [146] и выживаемости [147] (УД: 3).

5.10.2.3. Монополярная и биполярная резекция

По сравнению с монополярной резекцией биполярная электрокоагуляция позволяет снизить риск осложнений (например, перфорации мочевого пузыря из-за стимуляции запирающего нерва) и получить более качественный препарат для морфологического исследования. Тем не менее результаты остаются противоречивыми [148–151], поскольку в систематическом обзоре 13 исследований (n = 2379) не выявлено различий в эффективности биполярной или монополярной ТУР [151].

5.10.2.4. Амбулаторная фульгурация и лазерная вапоризация

У пациентов с небольшими опухолями стадии Ta низкой степени злокачественности/G1 в анамнезе прижигание (фульгурация) или лазерная вапоризация небольших папиллярных рецидивных образований в амбулаторных условиях позволяет уменьшить травматичность лечения [152, 153] (УД: 3). К настоящему времени не проводилось проспективных исследований, в которых бы сравнивали онкологические результаты.

5.10.2.5. Резекция небольших папиллярных опухолей мочевого пузыря во время трансуретральной резекции предстательной железы

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы есть риск выявления опухолей мочевого пузыря. При условии папиллярного характера этих опухолей, относительно небольшого размера и небольшого числа после их резекции можно продолжить ТУР предстательной железы [154, 155]. Несмотря на отсутствие убедительных данных, маловероятно, что одновременное выполнение ТУР опухоли мочевого пузыря и предстательной железы повышает риск прогрессирования или рецидива РМП [156].

5.10.3. Биопсия мочевого пузыря

Карцинома *in situ* может представлять собой бархатистый участок красноватого цвета, неотличимый от воспаления. Кроме того, она может быть невидимой. По этой причине рекомендуется брать биопсию из всех участков измененного переходного-клеточного эпителия. При положительном результате цитологического исследования («подозрение на переходно-клеточный рак высокой степени злокачественности» по Парижской системе, см. раздел 5.5) или наличии в анамнезе РМП G3/высокой степени злокачественности, а также при опухолях непиллярного характера показана мультифокальная биопсия слизистой, имеющей нормальный вид, с картированием [157, 158]. Для получения репрезен-

тативной картины необходимо взять биопсию слизистой из треугольника, основания, правой, левой боковой стенки, передней и задней стенки мочевого пузыря [157, 158]. При доступности фотодинамическая диагностика (ФДД) повышает чувствительность рандомной биопсии.

5.10.4. Биопсия простатического отдела уретры

У мужчин с МНИРМП описано поражение простатического отдела уретры и протоков предстательной железы. Palou и соавт. показали, что у 128 мужчин с РМП стадии T1G3 частота карциномы *in situ* в простатическом отделе уретры составляет 11,7% [159] (УД: 2b). Риск поражения простатического отдела уретры и протоков предстательной железы выше, если опухоль расположена в треугольнике Льюто или шейке мочевого пузыря, при наличии карциномы *in situ* мочевого пузыря и множественных опухолях [160] (УД: 3). На основании этих данных в ряде случаев рекомендуется выполнить биопсию простатического отдела уретры (см. рекомендации в разделе 5.14) [159, 161, 162].

5.11. Новые методы визуализации опухолей

Стандартная цистоскопия и ТУР проводятся при обычном («белом») освещении. Однако при таком освещении некоторые образования остаются невидимыми, в связи с чем были разработаны новые методы визуализации.

5.11.1. Фотодинамическая диагностика (флуоресцентная цистоскопия)

ФДД выполняется с использованием фиолетового освещения после введения в мочевой пузырь 5-аминолевулиновой кислоты (ALA) или гексаминолевулиновой кислоты (HAL). Показано, что биопсия и резекция с использованием флуоресцентного метода превосходят по чувствительности стандартную цистоскопию в выявлении злокачественных опухолей, в частности карциномы *in situ* [163, 164] (УД: 1a). Согласно результатам систематических обзоров и метаанализов, ФДД обладает более высокой чувствительностью, чем эндоскопия в белом свете, как на уровне пациента (92 и 71%), так и на уровне биопсии (93 и 65%) [164]. В РКИ не подтверждено, что положительный результат цитологического исследования перед ТУР повышает частоту выявления РМП [165].

ФДД имеет более низкую специфичность, чем эндоскопия в белом свете (63 и 81%) [164]. В случае воспаления, недавно выполненной ТУР и в первые три месяца после проведения БЦЖ-терапии возможны ложноположительные результаты [166, 167] (УД: 1a).

В литературе изучали влияние ТУР с использованием ALA-флуоресценции на частоту рецидива РМП. В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 14 РКИ (n = 2906), сравнивали ФДД с ALA (6 исследований) и HAL (9 исследований). Результаты свидетельствуют о снижении частоты рецидива при ближайшем и отдаленном наблюдении. При этом не выявлено различий в показателях прогрессирования и смертности. В анализе отмечены различия между исследованиями и риск искажений в технике операции и публикации результатов [168] (УД: 1a).

В РКИ показано снижение риска рецидива и прогрессирования после ТУР-биопсии под контролем ФДД по сравнению со стандартной ТУР-биопсией [169]. По данным РКИ гибкая цистоскопия с HAL эффективна в амбулаторных условиях и позволяет снизить риск рецидива [170]. Данные результаты необходимо валидировать.

5.11.2. Узкополосная визуализация

Метод узкополосной визуализации (NBI) основан на усилении контраста между нормальным переходо-клеточным эпителием и опухолевой тканью с усиленным кровотоком. В когортных исследованиях, а также в небольшом одноцентровом РКИ показано повышение частоты выявления рака при осмотре мочевого пузыря гибким цистоскопом в режиме NBI, биопсии и резекции под контролем NBI [171–174] (УД: 3b). В РКИ оценивали снижение риска рецидива РМП при использовании NBI во время ТУР. Несмотря на в целом отрицательные результаты исследования, при опухолях низкого риска (pTa низкой степени злокачественности, <30 мм, отсутствие карциномы *in situ*) отмечалось снижение частоты рецидива через 3 и 12 месяцев [175] (УД: 1b).

5.11.3. Дополнительные технологии

Конфокальная лазерная микроэндоскопия основана на использовании визуализирующего датчика с высоким разрешением, разработанного для определения степени злокачественности во время эндоскопического исследования в режиме реального времени. Метод требует дальнейшей валидации [176]. Система профессионального усиления изображения Storz (IMAGE1 S, прежнее название SPIES) включает четыре различные линии спектра. К настоящему времени не получено проспективных данных [177].

5.12. Повторная резекция

5.12.1. Выявление резидуальных образований и повышение стадии опухоли

По данным литературы, после ТУР РМП стадии Та, Т1 имеется высокий риск резидуальной опухоли [134] (УД: 1b).

По данным систематического обзора, в котором проанализировали 8409 пациентов с РМП стадии Та/высокой степени злокачественности и Т1, риск сохранения опухоли при стадии Т1 составляет 51%, а недооценки стадии – 8%. Кроме того, при РМП стадии Та также часто имеется резидуальная опухоль, но результаты основаны на небольшом количестве пациентов. В большинстве случаев резидуальная опухоль выявляется в зоне первичной резекции [178] (УД: 1a).

По данным другого метаанализа (n = 3556), при стадии Т1 частота выявления резидуальной опухоли и повышения стадии до МИРМП остается высокой даже в подгруппе пациентов с наличием детрузора в препарате. В подгруппе из 1565 больных РМП стадии Т1 и наличием детрузора в препарате резидуальная опухоль выявлена в 58% случаев, а у 11% пациентов диагностирован МИРМП [179].

В проспективных исследованиях показано, что положительный результат цитологического исследования [180] и анализа Xpert-test (мРНК мочи) [181] независимо связаны с резидуальной опухолью при повторной ТУР и риском последующего рецидива соответственно (УД: 2b). Эти данные необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях.

5.12.2. Влияние повторной резекции на результаты лечения

Повторная ТУР повышает безрецидивную выживаемость (БРВ) [182, 183] (УД: 2a), улучшает результаты БЦЖ-терапии [184] (УД: 3) и дает важную прогностическую информацию [185-188] (УД: 3).

По данным ретроспективного анализа крупной когорты из 2451 пациента с РМП стадии Т1G3/высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии, которым проводилось лечение в нескольких клиниках, выполнение повторной резекции (n = 935) улучшает БРВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) только при отсутствии детрузора в препарате после первой резекции [189] (УД: 3).

5.12.3. Время выполнения повторной резекции

В ретроспективном анализе показано, что повторная резекция через 14–42 дня повышает БРВ и ВБП по сравнению с ее выполнением через 43–90 дней [190] (УД: 3). На основании этих данных в отдельных случаях через 2–6 недель после первичной резекции рекомендуется повторная ТУР (в разделе 5.14 представлены рекомендации по критериям отбора).

5.12.4. Запись результатов

Результаты повторной резекции (наличие резидуальной опухоли и повышение стадии) свидетельствуют о качестве первичной ТУР, и их необходимо анализировать с целью улучшения качества ТУР.

5.13. Морфологическое заключение

Морфологическое исследование препарата после ТУР и биопсии является важным этапом диагностики и определения тактики лечения РМП [191]. Рекомендуется тесное сотрудничество между урологом и морфологом. Для правильной патоморфологической оценки крайне важное значение имеет высокое качество резецированной и отправленной на исследование ткани. Для правильной оценки категории Т требуется достаточное количество мышечной ткани. Чтобы получить всю необходимую информацию, необходимо соблюдать представленные ниже рекомендации при заборе материала, его обработке и исследовании (см. раздел 5.14) [192, 193]. В сложных случаях следует отправить препарат на пересмотр морфологу, специализирующемуся на патологии органов мочеполовой системы.

5.14. Резюме по данным литературы и рекомендации по ТУР мочевого пузыря и протоколу патоморфологического исследования

Резюме по данным литературы	УД
ТУР мочевого пузыря с последующим морфологическим исследованием препарата является важным этапом лечения НИРМП	1
Отсутствие детрузора в препарате связано с более высоким риском резидуальной опухоли и недооценки стадии	2b
У пациентов с небольшими опухолями стадии Та низкой степени злокачественности/ G1 прижигание (фульгурация) небольших папиллярных рецидивных образований в амбулаторных условиях является эффективным и безопасным методом	3
Повторная ТУР позволяет выявить резидуальные опухоли и недооценку стадии, повысить БРВ, улучшить результаты БЦЖ-терапии и дает важную прогностическую информацию	2

Рекомендации	СР
При подозрении на РМП рекомендуется выполнить ТУР с последующим морфологическим исследованием препарата в качестве метода диагностики и первого шага в лечении	Сильная
Пациентам с рецидивом небольших образований при наличии в анамнезе опухолей стадии Та низкой степени злокачественности/G1 можно выполнять прижигание (фульгурацию) или лазерную вапоризацию в амбулаторных условиях	Слабая
ТУР следует проводить пошагово, соблюдая следующую схему: <ul style="list-style-type: none"> • бимануальная пальпация под анестезией. Можно не проводить при НИРМП или планировании раннего лечения ИРМП; • введение резектоскопа под визуальным контролем с осмотром всей уретры; • осмотр всего переходно-клеточного слоя мочевого пузыря; • биопсия простатического отдела уретры (если показана); • биопсия мочевого пузыря биотомом (если показана); • резекция опухоли; • оформление протокола операции; • точное описание препаратов, направленных на морфологическое исследование 	Сильная
Необходимо выполнить отдельные шаги:	
Резекция единым блоком или поэтапно, включения экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с детрузором и края зоны резекции. Кроме опухолей стадии ТаG1, обязательно наличие детрузора в препарате	Сильная
Следует максимально избегать электрокоагуляции во время ТУР, чтобы не повредить препарат	Сильная
Необходимо взять биопсию из любого измененного участка. Биопсия внешне нормальной слизистой (треугольник Льюиса, дно мочевого пузыря, правая, левая, передняя и задняя стенки мочевого пузыря) рекомендуется только в случае положительного результата цитологического исследования мочи или биомаркеров мочи. Если доступно оборудование, следует выполнить биопсию под контролем ФДД	Сильная
Биопсия простатического отдела уретры рекомендуется в тех случаях, когда опухоль расположена в шейке пузыря, имеется или подозревается карцинома <i>in situ</i> , положительный результат цитологического исследования без наличия опухоли в мочевом пузыре или при видимых изменениях в простатическом отделе уретры. Если биопсия не сделана в ходе первичной ТУР, ее необходимо выполнить при повторной резекции	Сильная
Биопсию простатического отдела уретры берут из зоны изменений и преколликулярной области (между 5 и 7 часами условного циферблата) с помощью резекционной петли. Кроме того, необходимо выполнить биопсию при наличии видимой патологии слизистой уретры	Слабая
Для улучшения визуализации опухоли следует использовать дополнительные методы (ФДД, NBI), если они доступны	Слабая
Биоптаты из различных зон и резецированные фрагменты необходимо направлять морфологу в отдельных контейнерах и с отдельными надписями	Слабая
В протоколе ТУР следует описать локализацию, внешний вид и размер опухоли, все этапы операции, а также степень и полноту резекции	Сильная
При положительном результате цитологического исследования и отсутствии изменений при цистоскопии необходимо исключить переходно-клеточный рак верхних мочевыводящих путей, карциному <i>in situ</i> мочевого пузыря (мультифокальная биопсия или биопсия под контролем ФДД) и поражение простатического отдела уретры (биопсия)	Сильная
Показания для повторной ТУР включают следующее:	
<ul style="list-style-type: none"> • неполная резекция опухоли при первичной ТУР; • если в препарате после первичной резекции нет мышечной ткани, кроме случаев опухолей стадии ТаG1 и первичной карциномы <i>in situ</i>; • во всех случаях опухолей T1 	Сильная
При наличии показаний повторную ТУР выполняют через 2–6 недель после первой резекции. Она должна включать резекцию зоны локализации первичной опухоли	Слабая
Необходимо анализировать результаты повторной ТУР, поскольку они отражают качество первичной резекции	Слабая
Рекомендуется информировать морфолога о предыдущем лечении (внутрипузырная, лучевая терапия и т.д.)	Сильная
В протоколе гистологического исследования следует указать локализацию опухоли, ее степень злокачественности и стадию, наличие лимфососудистой инвазии или необычного гистологического варианта, наличие карциномы <i>in situ</i> и то, присутствует ли в препарате участок детрузора	Сильная

6. Прогнозирование рецидива и прогрессирования рака мочевого пузыря

Тактика лечения зависит от прогноза пациента. Для индивидуального прогнозирования риска рецидива и прогрессирования РМП разработано несколько прогностических моделей.

6.1. Опухоли TaT1

6.1.1. Модели риска с использованием классификации ВОЗ 1973 г.

6.1.1.1. Модель риска European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2006 г.

Для индивидуального прогнозирования ближайшего и отдаленного риска рецидива и прогрессирования РМП группа по лечению рака мочеполовой системы Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) в 2006 г. разработала шкалы и таблицы рисков на основании классификации ВОЗ 1973 г. [194]. Балльная шкала оценки основана на шести наиболее важных клинических и патологических факторах у пациентов, которые преимущественно получали внутрипузырную ХТ:

- количество опухолей;
- размер опухоли;
- предыдущая частота рецидивов;
- категория;
- сопутствующая карцинома *in situ*;
- степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. При использовании модели риска EORTC 2006 г. можно рассчитать индивидуальную вероятность рецидива и прогрессирования через год и пять лет.

6.1.1.2. Модель для пациентов с опухолями стадии TaG1/G2 (ВОЗ 1973 г.), получавших внутрипузырную химиотерапию

Больных РМП стадии Ta G1/G2, получивших ХТ, стратифицируют на три группы риска рецидива в зависимости от наличия рецидива в анамнезе, ранее проводимой внутрипузырной ХТ, степени злокачественности (классификация ВОЗ 1973 г.), количества опухолей и проведения адъювантной ХТ [195].

6.1.1.3. Модель риска Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) для пациентов, получавших БЦЖ-терапию

Организация Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) (Испанская группа по онкологической урологии) опубликовала модель для прогнозирования риска рецидива и прогрессирования, основанную на анализе 1062 пациентов из четырех клинических исследований CUETO, в которых сравнивали различные варианты внутрипузырной БЦЖ-терапии. Пациенты получали 12 инстилляций в течение 5–6 месяцев после ТУР, и им не проводилось немедленной послеоперационной внутрипузырной ХТ или повторной ТУР. Шкала оценки включает семь прогностических факторов:

- пол;
- возраст;
- предыдущая частота рецидивов;
- количество опухолей;
- категория T;
- сопутствующая карцинома *in situ*;
- степень злокачественности опухоли.

При использовании данной модели расчетный риск рецидива ниже, чем полученный по таблицам EORTC, а вероятность прогрессирования ниже только в случае РМП высокого риска [196] (УД: 2а). Более низкий риск в таблицах CUETO может быть связан с использованием БЦЖ-терапии. Прогностическое значение шкалы EORTC подтверждено результатами исследований CUETO, в которых проводилась БЦЖ-терапия, и отдаленными результатами наблюдения независимой группы пациентов [197, 198] (УД: 2а).

6.1.1.4. Прогностическая модель EORTC 2016 г. для пациентов, получавших поддерживающую БЦЖ-терапию

В исследовании EORTC 1812 пациентов с РМП промежуточного и высокого риска без карциномы *in situ* получали поддерживающий курс БЖЦ-терапии в течение 1–3 лет. Согласно результатам, наиболее важными прогностическими факторами рецидива являются предыдущая частота рецидивов и количество опухолей, прогрессирования заболевания и канцероспецифической выживаемости – стадия и степень злокачественности, а общей выживаемости – возраст и степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. У пациентов с РМП стадии T1G3 прогноз неблагоприятный, с показателями одно- и пяти-

летней выживаемости без прогрессирования 11,4 и 19,8% соответственно. На основании этих данных разработаны новые таблицы риска EORTC для больных, которые получали БЦЖ-терапию [199] (УД: 2a).

6.1.2. Прогностическая модель с использованием классификаций ВОЗ 2004/2016 и 1973 гг.

6.1.2.1. Модель риска Европейской ассоциации урологов для мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря 2021 г.

Для обновления показателей риска прогрессирования РМП и создания новых прогностических групп риска с использованием обеих классификаций ВОЗ (1973 и 2004/2016 гг.; без центрального пересмотра) проведен анализ индивидуальных данных 3401 пациента с первичной опухолью, которые получали лечение с 1990 по 2018 г. [50] (см. раздел 4.5). В анализ включены только пациенты, которым проводилась ТУР ± внутрипузырная ХТ. Больные, получавшие БЦЖ-терапию, исключены из анализа, поскольку она может снижать риск прогрессирования. По данным многофакторного анализа, стадия опухоли, степень злокачественности по классификациям ВОЗ 1973 и 2004/2016 гг., сопутствующая карцинома *in situ*, число опухолей, размер и возраст являются независимыми прогностическими факторами прогрессирования РМП [50].

Это единственная модель, в которую включена классификация ВОЗ 2004/2016 гг. в качестве одного из параметров для определения индивидуальной группы риска и вероятности прогрессирования. Поскольку морфологи используют преимущественно классификацию ВОЗ 2004/2016 гг., рабочая группа рекомендует с целью определения группы риска применять прогностическую модель ЕАУ для МНИРМП 2021 г. (см. раздел 6.3).

Следует отметить, что прогностическая модель ЕАУ для МНИРМП 2021 г. позволяет определить только риск прогрессирования, а не рецидива, поэтому для расчета индивидуального риска рецидива необходимо использовать любую из моделей, описанных в разделе 6.1.1.

6.1.3. Другие прогностические факторы

Для отдельных популяций пациентов описаны дополнительные прогностические факторы.

- У пациентов с РМП стадии T1G3, которым проводился индукционный курс БЦЖ-терапии, важными прогностическими факторами являются женский пол и карцинома *in situ* в простатическом отделе уретры, а у больных, получавших БЦЖ-терапию, также возраст, размер опухоли и наличие карциномы *in situ* (в 62% случаев выполнен только индукционный курс) [159, 200] (УД: 2b).
- Особое внимание следует уделять пациентам с РМП стадии T1G3 в псевдодивертикуле мочевого пузыря, поскольку в стенке дивертикула отсутствует мышечный слой [201] (УД: 3).
- При РМП стадии T1 наличие резидуальной опухоли при второй ТУР является неблагоприятным прогностическим фактором [186–188] (УД: 3).
- При РМП стадии T1G2 рецидив через три месяца после ТУР считается наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования [202] (УД: 2b).
- Прогностическое значение морфологических факторов обсуждается в других разделах (см. раздел 4.6). Требуется провести больше исследований для оценки роли молекулярных маркеров в улучшении прогностической точности предложенных в настоящее время таблиц риска [197, 203].
- Предоперационное отношение нейтрофилов к лимфоцитам может иметь прогностическое значение при МНИРМП, однако необходимо провести дальнейшую валидизацию [204].

6.2. Карцинома *in situ*

Без лечения карцинома *in situ* в 54% случаев прогрессирует до МИРМП [205] (УД: 3). К сожалению, в настоящее время отсутствуют достоверные прогностические факторы, однако в ряде исследований показано, что прогноз ухудшается при одновременном наличии карциномы *in situ* и опухолей стадии T1 по сравнению с первичной карциномой *in situ* [206, 207], в случае обширной карциномы *in situ* [208] и карциномы *in situ* в области простатического отдела уретры [159] (УД: 3).

Важным прогностическим фактором прогрессирования и смерти от РМП является ответ на внутрипузырную БЦЖ-терапию или ХТ [196–198, 202]. Прогрессирование до МИРМП наблюдается у 10–20% больных с полным ответом, а при неэффективности внутрипузырной терапии этот показатель достигает 66% [209, 210] (УД: 2a).

6.3. Стратификация пациентов по группам риска

Рабочая группа ЕАУ рекомендует стратифицировать пациентов по группам риска прогрессирования до МИРМП, чтобы следовать рекомендациям по лечению. Новые критерии групп риска, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на метаанализе индивидуальных данных пациентов с первичным РМП и расчете риска прогрессирования (прогностическая модель ЕАУ для МНИРМП 2021 г.), как описано в разделах 4.5 и 6.1.2 [50].

С целью определения индивидуального риска можно использовать классификацию ВОЗ 1973 г., ВОЗ 2004/2016 гг. или обе системы. Вероятность прогрессирования составляет от <1% до >40% в зависимости от группы риска.

Для оценки группы риска у пациентов с факторами, не включенными в анализ индивидуальных данных пациентов, например редкими гистологическими вариантами, ЛВИ, первичной карциномой *in situ* и карциномой *in situ* в простатическом отделе уретры, рекомендуется использовать данные литературы.

В таблице 6.1 представлен калькулятор новой прогностической модели ЕАУ для МНИРМП 2021 г., основанной на классификации ВОЗ 2004/2016 гг. или ВОЗ 1973 г. Кроме того, доступен Интернет-ресурс (www.nmibc.net) и приложения для iOS и Android (iOS / <https://apps.apple.com/us/app/eau-nmibc-risk-calculator/id1578482687> and Android/<https://play.google.com/store/apps/details?id=net.ydeal.nmibc>) для более удобного определения группы риска в рутинной клинической практике. В таблице 6.2 представлена индивидуальная вероятность прогрессирования через год, 5 и 10 лет, согласно новой прогностической модели ЕАУ для МНИРМП.

Таблица 6.1. Клиническое построение новой прогностической модели риска ЕАУ для МНИРМП, основанной на системах классификации ВОЗ 2004/2016 гг. или ВОЗ 1973 г. [50]

- Для использования требуется только одна из двух классификаций (ВОЗ 1973 г. или ВОЗ 2004/2016 гг.).
- Если доступны обе классификации, рабочая группа рекомендует определять риск на основании классификации 1973 г., поскольку она имеет более высокую прогностическую точность.
- Категория «опухоли низкой степени злокачественности» (ВОЗ 2004/2016 гг.) также включает пациентов с опухолями PUNLMP.
- *Дополнительные факторы риска:
 - возраст >70 лет;
 - множественные папиллярные опухоли;
 - размер опухоли ≥ 3 см.

Стратификация по группам риска	Характеристики
Опухоли низкого риска	Первичные единичные опухоли стадии Ta, G1 низкой степени злокачественности, размером <3 см, без карциномы <i>in situ</i> у пациента в возрасте <70 лет
	Первичные опухоли стадии Ta LG/G1 без карциномы <i>in situ</i> и не более чем одним дополнительным фактором риска (см. выше*)
Опухоли промежуточного риска	Все опухоли, не попадающие в другие категории (низкого, высокого и очень высокого риска)
Опухоли высокого риска	<ul style="list-style-type: none"> • Все опухоли стадии T1 G3/высокой степени злокачественности без карциномы <i>in situ</i>; КРОМЕ относящихся к группе очень высокого риска • Все карциномы <i>in situ</i>; КРОМЕ относящихся к группе очень высокого риска
	Стадия, степень злокачественности с дополнительными клиническими факторами риска: <ul style="list-style-type: none"> • опухоли стадии Ta G2/низкой степени злокачественности или T1 G1, без карциномы <i>in situ</i> с тремя факторами риска • опухоли стадии Ta G3/высокой степени злокачественности или T1 низкой степени злокачественности, без карциномы <i>in situ</i> и не менее чем с двумя факторами риска • опухоли стадии T1 G2 без карциномы <i>in situ</i> не менее чем с одним фактором риска
Опухоли самого высокого риска	Стадия, степень злокачественности с дополнительными клиническими факторами риска: <ul style="list-style-type: none"> • опухоли стадии Ta G3/высокой степени злокачественности + карцинома <i>in situ</i> и со всеми тремя факторами риска • опухоли стадии T1 G2 + карцинома <i>in situ</i> не менее чем с двумя факторами риска • опухоли стадии T1G3/высокой степени злокачественности + карцинома <i>in situ</i> не менее чем с одним фактором риска • опухоли T1G3/высокой степени злокачественности без карциномы <i>in situ</i> со всеми тремя факторами риска

Прогностическая модель основана на метаанализе индивидуальных данных пациентов, но в нее не входили пациенты с первичной карциномой *in situ* (высокий риск) или рецидивными опухолями, а также некоторыми морфологическими вариантами (микропапиллярный, плазмоцитоидный, саркоматоидный, мелкоклеточный и нейроэндокринный) и ЛВИ.

- На основании данных литературы все пациенты с карциномой *in situ* в простатическом отделе уретры, редкими гистологическими вариантами или ЛВИ относятся к группе очень высокого риска.
- Пациентов с рецидивными опухолями следует включать в группу промежуточного, высокого или очень высокого риска, в зависимости от других прогностических факторов.

Таблица 6.2. Вероятность прогрессирования через год, 5 и 10 лет, согласно группам риска ЕАУ по НИРМП [50]*

Группа риска	Вероятность прогрессирования и 95%-й доверительный интервал (ДИ)		
	1 год	5 лет	10 лет
Новые группы риска по классификации ВОЗ 2004/2016 гг.			
Низкий	0,06% (ДИ 0,01–0,43%)	0,93% (ДИ 0,49–1,7%)	3,7% (ДИ 2,3–5,9%)
Промежуточный	1,0% (ДИ 0,50–2,0%)	4,9% (ДИ 3,4–7,0%)	8,5% (ДИ 5,6–13%)
Высокий	3,5% (ДИ 2,4–5,2%)	9,6% (ДИ 7,4–12%)	14% (ДИ 11–18%)
Очень высокий	16% (ДИ 10–26%)	40% (ДИ 29–54%)	53% (ДИ 36–73%)
Новые группы риска по классификации ВОЗ 1973 г.			
Низкий	0,12% (ДИ 0,02–0,82%)	0,57% (ДИ 0,21–1,5%)	3,0% (ДИ 1,5–6,3%)
Промежуточный	0,65% (ДИ 0,36–1,2%)	3,6% (ДИ 2,7–4,9%)	7,4% (ДИ 5,5–10%)
Высокий	3,8% (ДИ 2,6–5,7%)	11% (ДИ 8,1–14%)	14% (ДИ 10–19%)
Очень высокий	20% (ДИ 12–32%)	44% (ДИ 30–61%)	59% (ДИ 39–79%)

* Информация в таблице 6.2 неприменима к пациентам с редкими гистологическими вариантами, ЛВИ, карциномой *in situ* в простатическом отделе уретры, первичной карциномой *in situ* или при рецидивной опухоли.

6.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по стратификации неинвазивного рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Прогностическая модель ЕАУ НИРМП 2021 г. и таблицы риска позволяют индивидуально прогнозировать ближайший и отдаленный риск прогрессирования при использовании классификации ВОЗ 1973 г. или 2004/2016 гг. (см. раздел 6.1.2.1)	2a
Шкала EORTC 2006 г. и таблицы риска позволяют индивидуально прогнозировать ближайший и отдаленный риск рецидива и прогрессирования НИРМП при использовании классификации ВОЗ 1973 г. (см. раздел 6.1.1.1)	1a
Больных РМП стадии Та G1/G2, получивших внутривезикулярную ХТ, можно стратифицировать на три группы риска рецидива в зависимости от наличия рецидива в анамнезе, ранее проводимой внутривезикулярной ХТ, степени злокачественности (классификация ВОЗ 1973 г.), количества опухолей и проведения адъювантной ХТ	2a-b
Шкала CUETO позволяет прогнозировать ближайший и отдаленный риск рецидива и прогрессирования у больных, получавших БЦЖ-терапию в течение 5–6 месяцев при использовании классификации ВОЗ 1973 г. (см. раздел 6.1.1.3)	2a
У пациентов, которые получают поддерживающий курс БЦЖ-терапии в течение не менее года, наиболее важными прогностическими факторами рецидива являются предыдущая частота рецидивов и количество опухолей; прогрессирования заболевания и канцероспецифической выживаемости – стадия и степень злокачественности; общей выживаемости – возраст и степень злокачественности (см. раздел 6.1.1.4)	2a

Рекомендации	СР
Стратифицируйте пациентов по четырем группам риска в соответствии с табл. 6.1. Для определения группы риска используйте калькулятор EAU 2021 г., доступный на сайте www.nmibc.net	Сильная
Для оценки риска прогрессирования у пациентов с первичными опухолями стадии TaT1 используйте таблицу 6.2	Сильная
Для оценки индивидуального прогноза риска рецидива опухоли у пациентов, не получавших БЦЖ-терапию, используйте таблицы риска EORTC 2006 г.	Сильная
Для индивидуального прогнозирования рецидива опухоли у пациентов, которые получают БЦЖ-терапию, используйте таблицы риска EORTC 2016 г. и CUETO (модель EORTC 2016 г. применяется при проведении поддерживающей терапии в течение 1–3 лет, таблицы CUETO – после 5–6 месяцев БЦЖ-терапии)	Сильная

7. Лечение

7.1. Рекомендации по отказу от курения

Показано, что курение повышает риск прогрессирования и рецидива опухоли [211, 212] (УД: 3). Хотя остается неясным, влияет ли отказ от курения положительно на результаты лечения РМП, всем курильщикам следует рекомендовать бросить курить, учитывая общие риски, связанные с курением табака [201, 213–215] (УД: 3).

7.2. Адъювантная терапия

Хотя ТУР позволяет полностью удалить опухоли стадии Ta, T1, они могут рецидивировать и прогрессировать в МИРМП. Сильные различия в трехмесячной частоте рецидива свидетельствуют о том, что ТУР выполняется не полностью или провоцирует рецидив у значительной части пациентов [134]. По этой причине всем больным необходимо проводить адъювантную терапию.

7.2.1. Внутрипузырная химиотерапия

7.2.1.1. Однократная немедленная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия

Однократная немедленная внутрипузырная ХТ действует посредством разрушения циркулирующих опухолевых клеток после ТУР и аблативного влияния на резидуальные опухолевые клетки в зоне резекции и мелкие пропущенные опухоли [213–216] (УД: 3).

В четырех крупных метаанализах, которые включали от 1476 до 3103 больных, показано, что однократная немедленная внутрипузырная ХТ после ТУР снижает частоту рецидивирования по сравнению с ТУР без ХТ [220–223] (УД: 1a). В систематическом обзоре и метаанализе индивидуальных данных 2278 пациентов [220] однократная внутрипузырная ХТ позволила снизить пятилетнюю частоту рецидива на 14%, с 59 до 45%. Внутрипузырная ХТ эффективна только у пациентов с первичной опухолью или рецидивной опухолью промежуточного риска и низкой частотой рецидива (один рецидив в год и реже) и показателем рецидива по шкале EORTC 2006 г. <5 баллов. У больных с показателем по шкале EORTC 5 баллов и выше и/или частотой рецидива >1 в год однократная внутрипузырная инстилляция в виде адъювантного лечения неэффективна. К настоящему времени не проводилось РКИ, посвященных сравнению различных препаратов [220–223].

Для однократного введения успешно применяются митомицин С (ММС), эпирубицин и пирарубицин [220]. По данным РКИ (около 200 пациентов в каждой группе), однократная инстилляция гемцитабина превосходит по эффективности плацебо (физиологический раствор) с низкими показателями токсичности [224]. Эти результаты противоречат предыдущему исследованию, в котором была ниже длительность инстилляции [225]. В исследовании Böhle и соавт. в обеих группах проводилась ирригация физиологическим раствором в течение 24 часов после операции, что может объяснять низкую частоту рецидива в контрольной группе [225]. В двух метаанализах показана эффективность непрерывной ирригации мочевого пузыря физиологическим раствором для профилактики раннего рецидива [226, 227].

Профилактика имплантации опухолевых клеток эффективна в первые часы после ТУР. После этого клетки прочно имплантируются и покрываются межклеточным матриксом [216, 228–230] (УД: 3). Во всех исследованиях, в которых оценивали однократную внутрипузырную ХТ, ее проводили в течение 24 часов после операции. В двух РКИ не выявлено эффективности однократного введения апазиквона; напротив, в дополнительном анализе показано снижение риска рецидива у пациентов, которым вводили апазиквон в течение 90 минут после ТУР [231]. Для достижения максимальной эффективности инстилляции рекомендуется гибкий подход, которые позволят начать

ХТ как можно раньше после ТУР, желательно в течение первых двух часов, в палате пробуждения или даже непосредственно в операционной. Поскольку описаны тяжелые осложнения в случае экстравазации препарата [232, 233], следует соблюдать меры предосторожности (см. раздел 7.7).

7.2.1.2. Дополнительная адъювантная внутрипузырная химиотерапия

Необходимость в последующей адъювантной внутрипузырной ХТ зависит от прогноза. При РМП низкого риска (табл. 6.1 и 6.2) однократная немедленная ХТ снижает риск рецидива и считается стандартным и полным вариантом лечения [220, 221] (УД: 1a). Для других групп риска однократной немедленной ХТ недостаточно из-за высокого риска рецидива и/или прогрессирования (табл. 6.1 и 6.2). В литературе опубликованы сравнительные данные по эффективности.

Однократная инстилляция по сравнению с однократной инстилляцией и повторным введением препарата

Последующие сеансы внутрипузырной ХТ после однократного введения препарата улучшают безрецидивную выживаемость при РМП промежуточного риска [234] (УД: 2a).

Повторные инстилляции по сравнению с отсутствием адъювантной терапии

В крупном метаанализе, включавшем 3703 больных из 11 РКИ, показана высокая статистическая значимость снижения риска рецидива на 44% в течение года в пользу ХТ по сравнению с ТУР без ХТ [235]. Это соответствует абсолютной разнице в количестве пациентов с рецидивом в 13–14%. В отличие от этих данных в двух метаанализах обнаружено, что БЦЖ-терапия уменьшает риск прогрессирования опухоли [236, 237] (УД: 1a) (см. раздел 7.2.2.1). Кроме того, поддерживающая БЦЖ-терапия превосходит ХТ в профилактике рецидива [238–240] (см. раздел 7.2.2.1) (УД: 1a), однако вызывает значительно больше побочных эффектов [240] (УД: 1a).

Однократная инстилляция с повторным введением препарата по сравнению только с отсроченным введением препарата

По данным ряда исследований, у пациентов с РМП промежуточного риска ранняя инстилляция оказывает влияние на частоту рецидива даже при проведении повторных введений препарата [241–244]. В РКИ, в которое вошло 2243 больных с МНИРМП, сравнивали немедленную инстилляцию митомицина С с инстилляцией, выполненной через две недели после ТУР (с последующим проведением инстилляций в обеих группах). Согласно результатам, в группе немедленной инстилляции риск рецидива в течение трех лет снижался на 9%, с 36 до 27%. Эффект был статистически значимым у больных группы промежуточного и высокого риска, получавших дополнительные адъювантные инстилляции митомицина С [241] (УД: 2a). К сожалению, критерии групп риска значительно отличались от рекомендуемых в настоящее время. Как следствие, ряд пациентов не получили адекватную терапию, и поэтому исследование не смогло достоверно ответить на вопрос, повышает ли проведение немедленной инстилляции после ТУР эффективность последующих инстилляций [245]. Кроме того, необходимо с осторожностью интерпретировать результаты данного исследования, поскольку не все пациенты получили стандартное лечение. В РКИ, включавшем когорту пациентов с преобладанием РМП высокого риска, не показано эффективности однократного введения эпирубицина при продолжении внутрипузырной ХТ или БЦЖ-терапии [246].

Оптимальная схема внутрипузырной терапии

Оптимальная длительность и частота сеансов ХТ не определены, однако ее не рекомендуется проводить более года [244] (УД: 3).

7.2.1.3. Оптимизация эффективности внутрипузырной химиотерапии

7.2.1.3.1. Изменение рН, длительности инстилляции и концентрации препарата

Изменение рН мочи, снижение диуреза и буферизация внутрипузырного раствора снижают частоту рецидивов [247] (УД: 1b). Часовой сеанс ММС превосходит по эффективности 30-минутный, но его не сравнивали с двухчасовой инстилляцией [248] (УД: 3). В другом РКИ обнаружено, что концентрация эпирубицина важнее длительности сеанса [249] (УД: 1b). С учетом этих данных, рекомендуется предоставлять пациентам инструкции (см. раздел 7.7).

Для повышения эффективности ММС можно корректировать рН мочи, наряду с использованием альтернативных схем поддерживающей терапии. Ни один из этих подходов не отражен в цитированной выше литературе, поскольку в большинстве исследований их не использовали.

7.2.1.3.2. Внутрипузырная химиотерапия со вспомогательными методиками

Микроволновая гипертермия

Получены многообещающие данные о повышении эффективности ММС при использовании микроволновой гипертермии у пациентов с РМП высокого риска [250]. В РКИ, посвященном сравнению БЦЖ-терапии и ММС с микроволновой гипертермией в течение года у пациентов с РМП промежуточного и высокого риска, показано снижение БРВ через 24 месяца в группе ММС [251] (УД: 1b).

Внутрипузырная химиотерапия с гипертермией

Описаны различные технологии для повышения температуры вводимого ММС, однако в настоящее время отсутствуют данные по их эффективности.

Электрофорез (EDMA)

В небольшом РКИ подтверждена эффективность ММС с использованием EDMA в комбинации с БЦЖ-терапией у больных с РМП высокого риска [252]. Эти данные требуют подтверждения. Применение вспомогательных методик при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию описано в разделе 7.6.3.

7.2.1.4. Резюме по данным литературы – внутрипузырная химиотерапия

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с НИРМП низкого риска и небольшими опухолями стадии Та G1/низкой степени злокачественности, выявленными более чем через год после первичной ТУР, немедленная внутрипузырная ХТ снижает частоту рецидива по сравнению с ТУР в режиме монотерапии	1a
Однократная немедленная внутрипузырная ХТ влияет на частоту рецидива даже при проведении последующих сеансов ХТ	3
При РМП промежуточного риска последующие сеансы внутрипузырной ХТ (после однократного введения химиопрепарата после ТУР или без него) улучшают безрецидивную выживаемость	2a

7.2.2. Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия

7.2.2.1. Эффективность БЦЖ-терапии

7.2.2.1.1. Частота рецидива

В пяти метаанализах показано, что БЦЖ-терапия после ТУР превосходит ТУР в режиме монотерапии или комбинации с ХТ в профилактике рецидива МНИРМП [238, 253–256] (УД: 1a). В трех РКИ, посвященных сравнению БЦЖ-терапии с комбинацией эпирубина и интерферона [257], ММС [258] и эпирубином в виде монотерапии [239] у пациентов с опухолями промежуточного и высокого риска, подтверждено превосходство БЦЖ-терапии в профилактике рецидива (УД: 1a). БЦЖ-терапия имеет стойкий эффект [239, 258], подтвержденный при отдельном анализе пациентов с РМП промежуточного риска [239]. В метаанализе [238] оценивали данные 2820 пациентов, включенных в 9 РКИ, в которых сравнивали эффективность ММС и БЦЖ-терапии. В исследованиях по поддерживающей БЦЖ-терапии показано снижение риска рецидива в группе БЦЖ-терапии на 32% по сравнению с ММС, но при отсутствии поддерживающего курса риска рецидива повышался на 28%. В Кокрейновском систематическом обзоре подтверждена более высокая эффективность БЦЖ-терапии в снижении частоты рецидива по сравнению с ММС [259].

7.2.2.1.2. Частота прогрессирования

В двух метаанализах обнаружено, что БЦЖ-терапия позволяет снизить риск или по меньшей мере отсрочить прогрессирование опухоли [236, 237, 256] (УД: 1a). В метаанализе, проведенном группой EORTC-GUGC, оценивали данные 4863 больных, включенных в 24 РКИ. Всего использовали пять разных штаммов БЦЖ, и в 20 из этих исследований проводили те или иные виды поддерживающей БЦЖ-терапии. При медиане наблюдения 2,5 года у 260 из 2658 пациентов (9,8%), получавших БЦЖ-терапию, наблюдалось прогрессирование РМП, по сравнению с 304 из 2205 (13,8%) в контрольных группах (только ТУР, ТУР + внутрипузырная ХТ или ТУР + другая иммунотерапия). Эти результаты свидетельствуют о снижении риска прогрессирования РМП на 27% при проведении поддерживающей БЦЖ-терапии. Аналогичное снижение риска прогрессирования наблюдалось у пациентов с папиллярными опухолями стадии Та, Т1 и кар-

циномой *in situ* [237]. В РКИ с отдаленным наблюдением у больных в группе БЦЖ-терапии была ниже частота развития отдаленных метастазов и выше общая и канцероспецифическая выживаемость по сравнению с внутривезикулярной ХТ эпирубицином [239] (УД: 1b). С другой стороны, в метаанализе по индивидуальным данным пациентов и Кокрейновском обзоре не подтверждено различия между ММС и БЦЖ-терапией в отношении прогрессирования, выживаемости и причины смерти [238, 259].

Противоречивые результаты исследований могут быть связаны с различными характеристиками пациентов, длительностью наблюдения, методологией и статистической мощностью. Однако в большинстве исследований показано снижение риска прогрессирования при опухолях высокого и промежуточного риска при условии проведения поддерживающего курса БЦЖ-терапии.

7.2.2.1.3. Влияние других факторов

Результаты двух других метаанализов свидетельствуют о возможных неточностях при отборе больных в группу БЦЖ-терапии, которые ранее получали внутривезикулярную ХТ, что привело к превосходству БЦЖ-терапии [260]. Однако в метаанализе по индивидуальным данным пациентов показано, что поддерживающий курс БЦЖ-терапии превосходит по эффективности ММС, вне зависимости от того, проводилась ли ранее ХТ [238] (УД: 1a). БЦЖ-терапия менее эффективна у пациентов старше 70 лет, но при этом сохраняется ее превосходство над эпирубицином [261] (УД: 1a). Согласно результатам когортного анализа, риск рецидива опухоли после БЦЖ-терапии выше у больных с раком верхних мочевыводящих путей в анамнезе [262].

7.2.2.2. Штаммы БЦЖ

Хотя в исследованиях с небольшим числом пациентов без поддерживающей БЦЖ-терапии выявлены некоторые различия между штаммами [262–264], в сетевом метаанализе показано, что для внутривезикулярной терапии используют 10 штаммов БЦЖ и между ними не выявлено различий по эффективности [265].

Аналогичные результаты получены в метаанализе РКИ [237], анализе проспективного реестра [266], а также дополнительном анализе крупного проспективного исследования II фазы, посвященном сравнению БЦЖ-терапии и интерферона-α у пациентов, которым ранее не проводилась БЦЖ-терапия или у которых развился рецидив после БЦЖ-терапии [267] (УД: 2a). Низкое качество данных не позволяет сделать окончательные выводы.

7.2.2.3. Токсичность БЦЖ-терапии

После внутривезикулярной БЦЖ-терапии побочные эффекты развиваются чаще, чем после внутривезикулярной ХТ [237, 259] (УД: 1a). Серьезные побочные эффекты наблюдаются менее чем у 5% пациентов и практически во всех случаях поддаются эффективному лечению [268] (УД: 1b). По данным когортного анализа реестра, частота инфицирования БЦЖ после внутривезикулярной терапии составляет 1% [269]. Проведение поддерживающего курса не повышает риск побочных эффектов по сравнению с индукционным курсом [268]. Побочные эффекты, которые стали причиной отказа от лечения, чаще всего развиваются на первом году терапии [270]. Частота побочных эффектов, приводящих к прекращению лечения, с возрастом не увеличивается [271] (УД: 2a). Между различными штаммами БЦЖ не выявлено различий в профиле осложнений [266]. Симптомы могут быть следствием как БЦЖ-терапии, так и самого заболевания (распространенной карциномы *in situ*). По этой причине у значительного числа пациентов после завершения лечения наблюдается уменьшение выраженности симптомов [272].

Основные осложнения связаны с системной абсорбцией препарата, поэтому следует помнить о противопоказаниях к внутривезикулярной БЦЖ-терапии (см. раздел 7.7). Лейкоцитурия, микрогематурия или бессимптомная бактериурия не являются противопоказаниями к БЦЖ-терапии и не требуют антибактериальной профилактики [109, 273, 274] (УД: 3).

Необходимо с осторожностью проводить БЦЖ-терапию (относительные противопоказания) у пациентов со сниженным иммунитетом (на фоне иммуносупрессии, ВИЧ-инфекции) [275], хотя в ряде небольших исследований не выявлено различий в эффективности и частоте осложнений по сравнению с пациентами с нормальным иммунным статусом. Роль профилактической противотуберкулезной терапии в таких случаях конца не изучена [276–278] (УД: 3). Лечение побочных эффектов БЦЖ-терапии зависит от их типа и степени и проводится согласно рекомендациям Международной группы по раку мочевого пузыря (IBCG) и испанской группы [265–279, 280] (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Варианты лечения побочных эффектов, связанных с БЦЖ-терапией [280–283]

Варианты лечения местных побочных эффектов (модифицировано из группы IBCG)	
Симптомы цистита	Феназопиридин, пропантелина бромид или НПВС
	Если спустя несколько дней симптомы ослабевают: продолжать сеансы БЦЖ
	Если симптомы сохраняются или усиливаются:
	а. Отложить сеансы применения БЦЖ
	б. Провести посев мочи
	с. Начать эмпирическое лечение антибиотиками
	Если симптомы продолжают проявляться даже при лечении антибиотиками
Гематурия	а. При положительном результате посева — антибиотики согласно чувствительности
	б. При отрицательном результате посева — хинолоны и, возможно, анальгетики и противовоспалительные в виде внутрипузырных инстилляций 1 раз в день в течение 5 дней (при необходимости повторить цикл) [281]
Симптоматический гранулематозный простатит	Если симптомы не проходят: противотуберкулезные средства и глюкокортикоиды
	Если нет реакции на лечение и (или) отмечается сморщивание мочевого пузыря: радикальная цистэктомия
Эпидидимоорхит [282]	Посев мочи для исключения геморрагического цистита, если имеются другие симптомы
	Если сохраняется гематурия, выполнить цистоскопию для оценки наличия опухоли мочевого пузыря
	Симптомы проявляются редко: посев мочи
	Хинолоны
Варианты лечения в случае системных побочных эффектов	Если хинолоны неэффективны: изониазид (300 мг/сут) и рифампицин (600 мг/сут) в течение 3 месяцев
	Прекратить внутрипузырную терапию
Общее плохое самочувствие, лихорадка	Посев мочи, назначить хинолоны
	Прекратить внутрипузырную терапию
	Орхидэктомия при абсцессе или отсутствии ответа на лечение
Артралгия и/или артрит	Обычно проходит самостоятельно в течение 48 часов с назначением жаропонижающих или без них
	Редкое осложнение, считается аутоиммунной реакцией
	Артралгия: лечение НПВС
	Артрит: НПВС
Постоянная фебрильная температура с высокой температурой (выше 38,5 °C в течение > 48 часов)	Если ответа нет или он частичный, перейти на кортикостероиды, высокие дозы хинолонов или противотуберкулезные препараты [283]
	Абсолютное противопоказание к продолжению БЦЖ-терапии
	Немедленная оценка состояния: посев мочи, анализы крови, рентгенография органов грудной клетки
	Быстрое лечение более чем двумя антимикробными препаратами, пока проводится диагностическое обследование
БЦЖ-сепсис	Консультация инфекциониста
	Профилактика: начало БЦЖ-терапии не ранее чем через 2 недели после ТУР (если нет признаков или симптомов гематурии)
	Прекращение БЦЖ
	В случае тяжелой инфекции:
Аллергические реакции	• высокие дозы хинолонов или изониазида, рифампицина и этамбутола, 1,2 г/сут на протяжении 6 мес;
	• раннее назначение кортикостероидов в высоких дозах до тех пор, пока сохраняются симптомы;
	• возможно применение эмпирических неспецифических антибиотиков, действующих на грамотрицательные бактерии и/или энтерококки.
	Антигистаминные и противовоспалительные препараты.
	Рассмотреть назначение хинолонов в высоких дозах или изониазида и рифампицина в случае сохранения симптомов.
	Отложить терапию до прекращения аллергической реакции.

7.2.2.4. Оптимальный режим БЦЖ-терапии

Индукционный курс БЦЖ-терапии проводится по классической эмпирической 6-недельной схеме, предложенной Morales и соавт. [284]. Для оптимальной эффективности показан поддерживающий курс БЦЖ-терапии [236–238, 256] (УД: 1a), который изучали во многих исследованиях, начиная с 10 сеансов на протяжении 18 недель до 27 сеансов на протяжении трех лет [285].

7.2.2.4.1. Оптимальное количество инстилляций в индукционном цикле и оптимальная частота поддерживающих сеансов БЦЖ-терапии

Оптимальное количество инстилляций в индукционном цикле и оптимальную частоту поддерживающих сеансов изучали в проспективном РКИ III фазы NIMBUS. Результаты анализа безопасности после рандомизации 345 пациентов свидетельствуют об уменьшении эффективности лечения при снижении количества инстилляций (до трех в рамках индукционного курса и двух через 3, 6 и 12 месяцев) по сравнению со стандартной схемой (6 инстилляций в рамках индукционного курса и три через 3, 6 и 12 месяцев (УД: 1b) [286]. По результатам РКИ группы CUETO, включавшего 397 пациентов, при опухолях высокого риска поддерживающий курс с одной инстилляцией каждые три месяца не превосходит по эффективности индукционный курс. Таким образом, недостаточно проводить одну инстилляцию в каждом поддерживающем цикле вместо трех [287] (УД: 1b).

7.2.2.4.2. Оптимальная длительность поддерживающей БЦЖ-терапии

В своем метаанализе Böhle и соавт. пришли к выводу, что для получения преимущества перед ММС в профилактике рецидива или прогрессирования необходимо проводить поддерживающую терапию по меньшей мере в течение года [236] (УД: 1a).

В РКИ группы EORTC, включавшем 1355 пациентов, показано, что у пациентов с опухолями высокого риска трехлетний курс поддерживающей БЦЖ-терапии в полной дозе (три еженедельные инстилляций через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев) снижает частоту рецидивов по сравнению с курсом длительностью один год, в отличие от больных с РМП промежуточного риска. При этом между группами не было различий в показателях прогрессирования или общей выживаемости. Следует отметить, что в группе трехлетней терапии 36,1% пациентов не завершили полную схему [288] (УД: 1b). Основной причиной прекращения терапии была неэффективность, а не побочные эффекты.

7.2.2.5. Оптимальная доза БЦЖ-терапии

Для уменьшения токсичности БЦЖ-терапии предлагается вводить неполную дозу препарата. При этом у пациентов с мультифокальными опухолями более эффективна БЦЖ-терапия в полной дозе [289, 290] (УД: 1b). В исследовании CUETO сравнивали полную дозу и 1/3 полной дозы БЦЖ-терапии. Между группами не выявлено различий в эффективности. При РМП промежуточного риска доза, равная 1/3 от стандартной, выглядит минимально эффективной. Дальнейшее снижение дозы до 1/6 связано со снижением эффективности, при этом не наблюдается уменьшения токсичности [291] (УД: 1b). Группа EORTC не обнаружила различий в побочных эффектах между 1/3 и полной дозой БЦЖ-терапии, но на фоне 1/3 дозы была выше частота рецидивов, в особенности при длительности терапии один год [270, 288] (УД: 1b). Кроме того, рутинное применение 1/3 дозы затрудняется возможными техническими проблемами, связанными с ее правильной подготовкой.

7.2.2.6. Дефицит БЦЖ-терапии

Заявление рабочей группы по дефициту БЦЖ-терапии доступно по адресу:

<https://uroweb.org/guideline/non-muscleinvasive-bladder-cancer/?type=appendices-publications>.

7.2.2.7. Резюме по данным литературы – БЦЖ-терапия

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с РМП промежуточного и высокого риска внутрипузырная БЦЖ-терапия после ТУР снижает риск рецидива и превосходит по эффективности ТУР в режиме монотерапии или в комбинации с внутрипузырной ХТ	1a
Для оптимальной эффективности необходимо проводить поддерживающую БЦЖ-терапию	1a
При РМП высокого риска поддерживающая терапия длительностью три года эффективнее, чем терапия длительностью один год, однако при опухолях промежуточного риска различий не выявлено	1a

7.2.3. Комбинированная терапия

7.2.3.1. Комбинация внутривульварной БЦЖ-терапии и химиотерапии по сравнению с БЦЖ-терапией в режиме монотерапии

В РКИ показано, что комбинация ММС и БЦЖ-терапии снижает частоту рецидивов, но обладает более высокой токсичностью по сравнению с монотерапией БЦЖ (УД: 1b). При одинаковой схеме проведения БЦЖ-терапии в группе комбинированного лечения ММС вводили за день до БЦЖ [292]. В РКИ показано увеличение времени до рецидива и снижение показателей прогрессирования на фоне комбинации БЦЖ-терапии, ММС и EDMA по сравнению с монотерапией БЦЖ [252, 293] (УД: 2). В двух метаанализах описана более высокая БРВ в группе комбинированной терапии, чем в группе монотерапии БЦЖ, несмотря на сопоставимую ВВП [293, 294].

7.2.3.2. Комбинированная терапия с применением интерферона

В Кокрейновском метаанализе, включавшем четыре РКИ, в которые вошли пациенты с МНИРМП и высоким риском рецидива и прогрессирования, не показано преимущества комбинации БЦЖ-терапии и интерферона-2а перед монотерапией БЦЖ по частоте рецидива и прогрессирования [295]. По данным РКИ, при чередовании ежемесячной БЦЖ-терапии и введения интерферона после еженедельных инстилляций ММС частота рецидива выше, чем при введении ММС с последующей ежемесячной БЦЖ-терапией [296]. Кроме того, в РКИ, включавшем аналогичную популяцию пациентов с МНИРМП и посвященном сравнению монотерапии БЦЖ и комбинации эпирубицина и интерферона при длительности наблюдения до двух лет, выявлено снижение частоты рецидива в группе БЦЖ-терапии [297] (УД: 1b).

7.2.4. Особенности лечения карциномы *in situ*

7.2.4.1. Тактика лечения

Поскольку наличие сопутствующей карциномы *in situ* повышает риск рецидива и прогрессирования РМП стадии Та, Т1 [194, 196], последующее лечение является обязательным и проводится согласно критериям, представленным в разделах 7.2.1, 7.2.2, 7.5 и 7.6. При карциноме *in situ* ТУР в режиме монотерапии неэффективна. В случае гистологического подтверждения карциномы *in situ* показано дальнейшее лечение, или внутривульварная БЦЖ-терапия, или радикальная цистэктомия (УД: 4). Хотя после ранней радикальной цистэктомии у пациентов с карциномой *in situ* отмечается прекрасная канцероспецифическая выживаемость, во многих случаях лечение является избыточным [205] (УД: 3).

7.2.4.2. Когортные исследования внутривульварной БЦЖ-терапии или химиотерапии

В ретроспективных исследованиях пациентов с карциномой *in situ* полный ответ после внутривульварной ХТ наблюдался в 48%, а после БЦЖ-терапии – в 72–93% случаев [205–208, 298] (УД: 2a). У 50% больных с полным ответом на внутривульварную терапию развивается рецидив с риском прогрессирования до МНИРМП и/или вневульварный рецидив [208, 230, 285, 298] (УД: 3).

7.2.4.3. Проспективные рандомизированные исследования внутривульварной БЦЖ-терапии или химиотерапии

К сожалению, в литературе опубликовано всего несколько РКИ, включавших пациентов только с карциномой *in situ*. В метаанализе исследований, посвященных сравнению внутривульварной БЦЖ-терапии и внутривульварной ХТ у больных с карциномой *in situ*, показано превосходство БЦЖ-терапии по показателям ответа с уменьшением риска неэффективности лечения на 59% [299] (УД: 1a).

В метаанализе EORTC-GUCG, в котором оценивали частоту прогрессирования (подгруппа из 403 пациентов с карциномой *in situ*), описано снижение риска на 35% в группе БЦЖ-терапии по сравнению с внутривульварной ХТ или различными видами иммунотерапии [237] (УД: 1b). Комбинация БЦЖ-терапии и ММС не превосходит по эффективности монотерапию БЦЖ [300]. В заключение, по сравнению с внутривульварной ХТ, БЦЖ-терапия повышает частоту полного ответа, общий процент больных без рецидива и снижает риск прогрессирования опухоли (УД: 1b).

7.2.4.4. Лечение карциномы *in situ* в простатическом отделе уретры и верхних мочевыводящих путях

У пациентов с карциномой *in situ* повышен риск развития рака в верхних мочевыводящих путях и простатическом отделе уретры. По данным Solsona и соавт., у 63% пациентов с карциномой *in situ* выявляется переходно-клеточный рак вне мочевого пузыря на момент первичной диагностики или

во время наблюдения [301]. В таких случаях выживаемость хуже, чем у пациентов с карциномой *in situ* только в мочевом пузыре [301] (УД: 3). Карцинома *in situ* может развиваться только в переходном-клеточном эпителии простатического отдела уретры или протоках предстательной железы [302]. Такие случаи необходимо дифференцировать от инвазии опухоли в строму предстательной железы (РМП стадии T4a), при которой обязательно показана ранняя радикальная цистпростатэктомия. Пациентам с карциномой *in situ* в простатическом отделе уретры можно проводить внутривезикулярную БЦЖ-терапию. ТУР предстательной железы позволяет улучшить контакт вакцины БЦЖ с простатическим отделом уретры [128, 303] (УД: 3), но при этом следует учитывать возможное распространение карциномы *in situ*. Таким пациентам не рекомендуется устанавливать троакарную цистостому.

У больных с поражением протоков предстательной железы хорошие результаты БЦЖ-терапии получены только в небольших исследованиях, и поскольку их результатов недостаточно, чтобы дать убедительные рекомендации по тактике лечения, основным методом является радикальная цистэктомия [303, 304] (УД: 3).

7.2.4.5. Резюме по данным литературы – лечение карциномы *in situ*

Резюме по данным литературы	УД
При карциноме <i>in situ</i> эндоскопического лечения недостаточно	4
По сравнению с внутривезикулярной химиотерапией БЦЖ-терапия повышает частоту полного ответа, общий процент больных без рецидива и снижает риск прогрессирования опухоли	1b

7.3. Внутривезикулярная хемоабляция и неоадъювантная терапия

По данным старых исследований по маркерным образованиям, у определенной части пациентов наблюдается полный ответ после однократного введения химиопрепарата [305]. Кроме того, в ранее проводимых РКИ по формированию гипотезы, посвященных сравнению раннего предоперационного введения ММС в комбинации с EDMA и однократного введения ММС и ТУР, показано улучшение безрецидивной выживаемости в первой группе [306], что свидетельствует о длительном эффекте неоадъювантных инстилляций. Хотя это не подтверждено в других исследованиях, недавно опубликованы новые данные по неоадъювантной терапии. Частота полного ответа после 4-6 внутривезикулярных инстилляций ММС у пациентов с рецидивом опухоли низкого риска [307] и опухоли стадии Ta [308] составила 37% и 57% соответственно. Первое исследование было остановлено преждевременно, поскольку не достигнут ожидаемый показатель полного ответа после хемоабляции в 45%. По сравнению с ТУР, в лечебной группе была в меньшей степени выражена дизурия и недержание мочи. Перед проведением неоадъювантной химиотерапии в рутинной клинической практике необходимо получить данные высокого уровня доказательности с безрецидивной выживаемостью в качестве первичного оцениваемого критерия.

7.4. Радикальная цистэктомия при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря

Существует несколько причин, по которым ряду пациентов с МНИРМП показана радикальная цистэктомия:

- низкая точность стадирования опухолей T1 при ТУР – у 27–51% пациентов после радикальной цистэктомии выявляется МИРМП [162, 309–313] (УД: 3);
- у некоторых пациентов МНИРМП прогрессирует до МИРМП (табл. 6.2);
- при прогрессировании мышечно-неинвазивного РМП до мышечно-инвазивного прогноз хуже, чем при «первичном» МИРМП [314, 315].

Необходимо взвешивать вместе с пациентами возможные преимущества радикальной цистэктомии с риском осложнений и влиянием на качество жизни. Раннюю радикальную цистэктомию обоснованно предлагать пациентам с МНИРМП и очень высоким риском прогрессирования (см. разделы 6.3 и табл. 6.1 и 6.2) [66, 159, 194, 196, 316] (УД: 3).

Ранняя радикальная цистэктомия настоятельно рекомендуется при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию (см. разделы 7.7 и 7.3). Задержка в проведении радикальной цистэктомии может привести к снижению канцероспецифической выживаемости [317] (УД: 3).

У больных, которым радикальная цистэктомия проводилась с гистологическим диагнозом МНИРМП, показатель пятилетней канцероспецифической выживаемости превышает 80% [318–320] (УД: 3).

7.5. Индивидуализированная стратегия лечения пациентов с первичными и рецидивными опухолями после трансуретральной резекции, которым ранее не проводилась внутрипузырная БЦЖ-терапия

Как показано в разделе 6.3 и табл. 6.1, тактика лечения после ТУР зависит от группы риска. Стратификация и рекомендации по лечению основаны на риске прогрессирования. Для оценки индивидуального риска рецидива и определения дальнейшего лечения при опухолях промежуточного риска можно использовать прогностическую модель EORTC 2006 г. (раздел 6.1.1.1). При выборе тактики рекомендуется следовать следующим принципам:

- у пациентов группы низкого риска вероятность прогрессирования практически равна нулю. Однократная внутрипузырная инстилляция после ТУР снижает риска рецидива и считается достаточной.

Согласно прогностической модели ЕАУ для МНИРМП:

- у пациентов группы промежуточного риска показатели прогрессирования в течение 10 лет составляют 7,4 и 8,5%. В таких случаях рекомендуется проводить БЦЖ-терапию в полной дозе в течение одного года (индукционный курс плюс три еженедельные инстилляции через 3, 6 и 12 месяцев) или внутрипузырную ХТ (оптимальная схема не определена) в течение не более одного года. Окончательный выбор зависит от индивидуальной оценки риска рецидива и прогрессирования, а также эффективности и побочных эффектов каждого варианта лечения;
- у больных группы высокого риска вероятность прогрессирования в течение 10 лет составляет 14,1 и 14,2%. В данной группе рекомендуется проводить БЦЖ-терапию в течение 1–3 лет (индукционный курс плюс три еженедельные инстилляции через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев). Необходимо сравнивать преимущество поддерживающей терапии на втором и третьем году с дополнительной стоимостью, побочными эффектами и проблемами, связанными с нехваткой БЦЖ-терапии. Учитывая высокий риск прогрессирования, можно обсудить с пациентом раннюю радикальную цистэктомию, которая является самым безопасным подходом с онкологической точки зрения. Тем не менее, следует оценивать риск осложнений и снижение качества жизни, а также тот факт, что в ряде случаев радикальная цистэктомия является избыточным лечением.
- у больных группы очень высокого риска вероятность прогрессирования в течение 10 лет составляет 53,1 и 58,6%. В таких случаях следует обсуждать раннюю радикальную цистэктомию. В случае отказа пациента от операции или наличия противопоказаний рекомендуется проводить БЦЖ-терапию в полной дозе в течение 1–3 лет.

На рис. 7.1 представлен алгоритм лечения в зависимости от группы риска для определения индивидуальной тактики.

7.6. Лечение при неэффективности внутрипузырной терапии

7.6.1. Рецидивы во время или после внутрипузырной химиотерапии

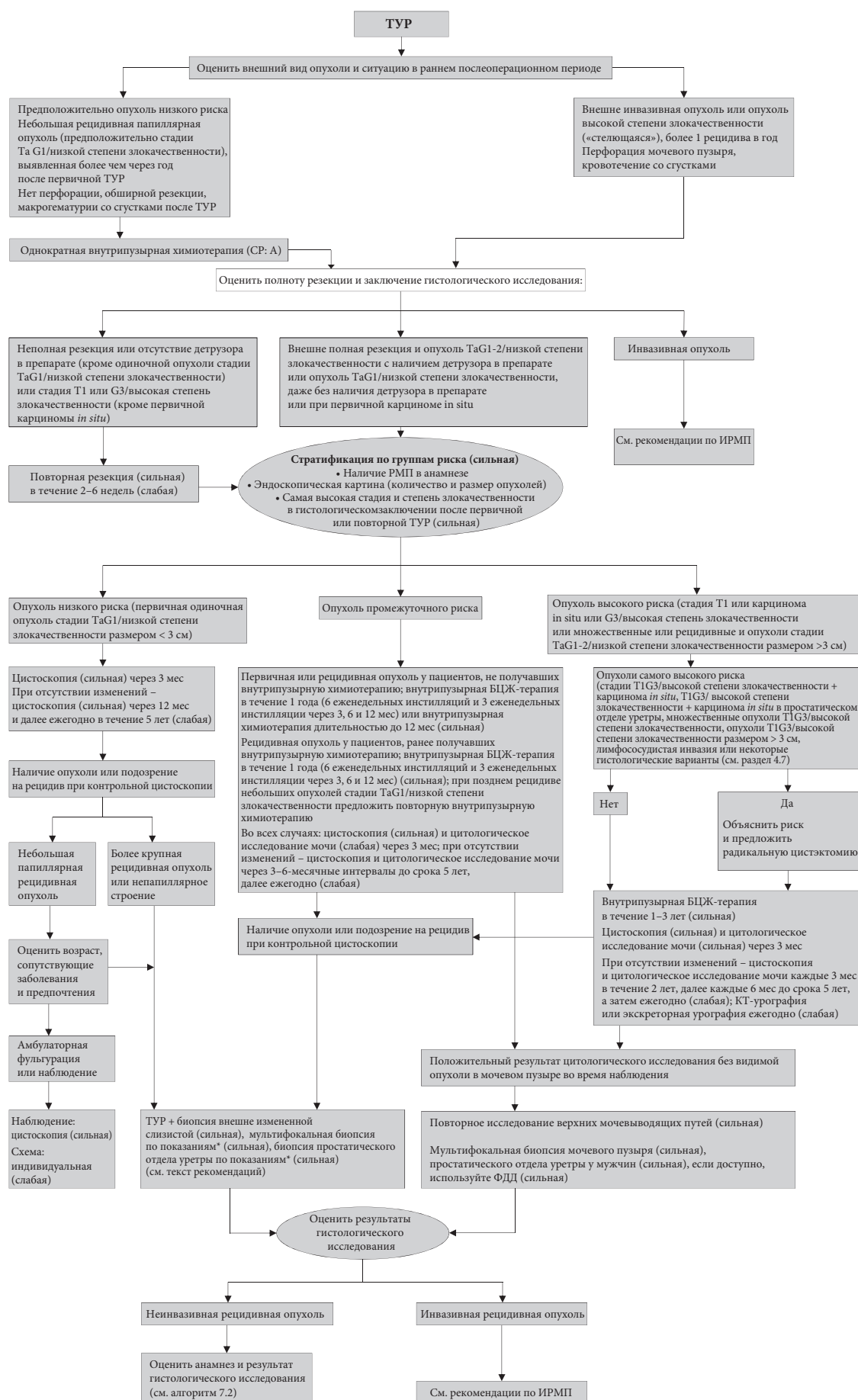
БЦЖ-терапия эффективна у пациентов с рецидивом МНИРМП во время или после ХТ. Предыдущая ХТ не влияет на эффективность БЦЖ-терапии [238] (УД: 1a).

7.6.2. Рецидивы после внутрипузырной БЦЖ-терапии

Описано несколько вариантов неэффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии, как правило определяемой как появление РМП высокой степени злокачественности во время или после лечения (см. табл. 7.2). НИРМП может персистировать на фоне БЦЖ-терапии (БЦЖ-рефрактерные опухоли) или рецидивировать после первоначального ответа (рецидив после БЦЖ-терапии). При рецидиве после БЦЖ-терапии прогноз лучше, чем при БЦЖ-рефрактерных опухолях [321].

Для выделения подгруппы пациентов с более высоким риском прогрессирования, у которых неэффективна дальнейшая БЦЖ-терапия, предложены новые категории отсутствия ответа на БЦЖ-терапию. Продолжение инстилляций связано с повышенным риском прогрессирования [209, 322]. Категория опухолей, не чувствительных к БЦЖ-терапии, включает БЦЖ-рефрактерные опухоли и часть рецидивных опухолей (см. табл. 7.2) [323]. Данное определение разработано совместно с FDA с целью сделать возможным проведение исследований без контрольной группы для получения данных по эффективности [324].

Появление рецидивной опухоли, не имеющей высокую степень злокачественности после БЦЖ-терапии, не рассматривается как ее неэффективность.



Алгоритм 7.1. Стратегия лечения первичной или рецидивной опухоли(ей) у пациентов, которые не получали БЦЖ-терапию**

* Подробности и объяснения в тексте рекомендаций

Таблица 7.2. Категории неэффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии

Любой случай выявления инвазивного РМП во время наблюдения
БЦЖ-рефрактерные опухоли
1. Через 3 месяца определяется опухоль T1G3/высокой степени злокачественности [209, 322, 325] (УД: 3). 2. Через 3 и/или 6 месяцев после второго индукционного курса или первого курса поддерживающей БЦЖ-терапии определяется опухоль TaG3/высокой степени злокачественности [302] (УД: 4). 3. Карцинома <i>in situ</i> (без сопутствующей папиллярной опухоли) выявляется через 3 месяца и персистирует через 6 месяцев после второго индукционного курса или первого курса поддерживающей БЦЖ-терапии. Эффективность дополнительного курса БЦЖ-терапии при выявлении карциномы <i>in situ</i> через 3 месяца составляет более 50% [45, 298, 302] (УД: 1b). 4. Выявление опухоли высокой степени злокачественности во время поддерживающей БЦЖ-терапии*
Рецидив после БЦЖ-терапии
Рецидив опухоли G3/высокой степени злокачественности (ВОЗ 1973/2004) после завершения поддерживающей БЦЖ-терапии, несмотря на первоначальный ответ [326] (УД: 3)
Отсутствие ответа на БЦЖ-терапию
БЦЖ-рефрактерный РМП или рецидив РМП стадии T1/Ta/высокой степени злокачественности в течение 6 месяцев после завершения адекватной БЦЖ-терапии** или карциномы <i>in situ</i> в течение 12 месяцев после завершения БЦЖ-терапии [323] (УД: 4).
Непереносимость БЦЖ-терапии
Серьезные побочные эффекты, которые не позволяют продолжать БЦЖ-терапию до завершения курса [280].

* Рецидив опухоли низкой степени злокачественности во время или после БЦЖ-терапии не следует расценивать как неэффективность БЦЖ-терапии.

** Адекватная БЦЖ-терапия определяется как завершение пяти из шести введений первого индукционного курса и не менее чем два из шести введений второго индукционного курса или два из трех введений поддерживающего курса.

7.6.3. Лечение при неэффективности БЦЖ-терапии, позднем рецидиве после БЦЖ-терапии, рецидиве низкой степени злокачественности и у пациентов с непереносимостью БЦЖ-терапии

Маловероятно, что продолжение БЦЖ-терапии будет эффективным у пациентов, у которых отсутствует первичный ответ; предпочтительным вариантом лечения остается радикальная цистэктомия. Кроме того, описан ряд стратегий сохранения мочевого пузыря, которые можно разделить на такие категории, как цитотоксическая внутрипузырная ХТ [327–330], терапия с использованием дополнительных устройств [331–339], внутрипузырная иммунотерапия [334, 335], системная иммунотерапия [336] или генная терапия [337–339].

В РКИ III фазы, включавшем преимущественно пациентов с МНИРМП высокого риска с неэффективностью по крайней мере предыдущего индукционного курса БЦЖ-терапии, двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе комбинации митомицина С с микроволновой гипертермией составила 35% по сравнению с 41% в контрольной группе (проводилась БЦЖ-терапия, внутрипузырные инстилляции митомицина С в режиме монотерапии или в комбинации с EDMA по решению исследователя). По данным заранее спланированного анализа подгрупп, в группе митомицина С и микроволновой термотерапии была ниже частота рецидива карциномы *in situ*, но чаще развивался рецидив папиллярного РМП (53 и 24%) [333].

Недавно опубликованы перспективные данные по применению новых иммунотерапевтических препаратов в когорте пациентов с карциномой *in situ*, нечувствительной к БЦЖ-терапии, в том числе в сочетании с папиллярными опухолями. В проспективном исследовании II фазы в группе пембролизумаба частота полного ответа составила 40%, и у 48% пациентов ответ сохранялся в течение 12 месяцев (n = 101), на основании чего FDA одобрила пембролизумаб по данному показанию [340]. В многоцентровом РКИ III фазы получены перспективные данные по внутрипузырным инстилляциям надофарагена фираденовека. Полный ответ наблюдался у 53,4% пациентов с карциномой *in situ*, нечувствительной к БЦЖ-терапии [341].

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 4 РКИ и 24 исследования с одной группой (все опубликованные проспективные исследования), оценивали стратегию сохранения мочевого пузыря при неэффективности БЦЖ-терапии [342]. Авторы отмечают сильные различия в дизайне исследований и характеристиках пациентов, разные критерии неэффективности БЦЖ-терапии и отсутствие информации по предыдущей БЦЖ-терапии, что может объяснять разницу в эффективности исследуемых схем. Большее число курсов БЦЖ-терапии, БЦЖ-рефрактерные/нечувствительные опухоли или карцинома *in situ* являются прогностическими факторами плохого ответа. В исследованиях с двумя и более курсами БЦЖ-терапии объединенный 12-месячный показатель ответа составил 24%, а одним и более курсами – 36%. Поскольку первичный ответ не позволяет прогнозировать отдаленные результаты, требуется проводить более длительное наблюдение. В последнем систематическом обзоре, включавшем 42 проспективных исследования по стратегиям сохранения мочевого пузыря по-

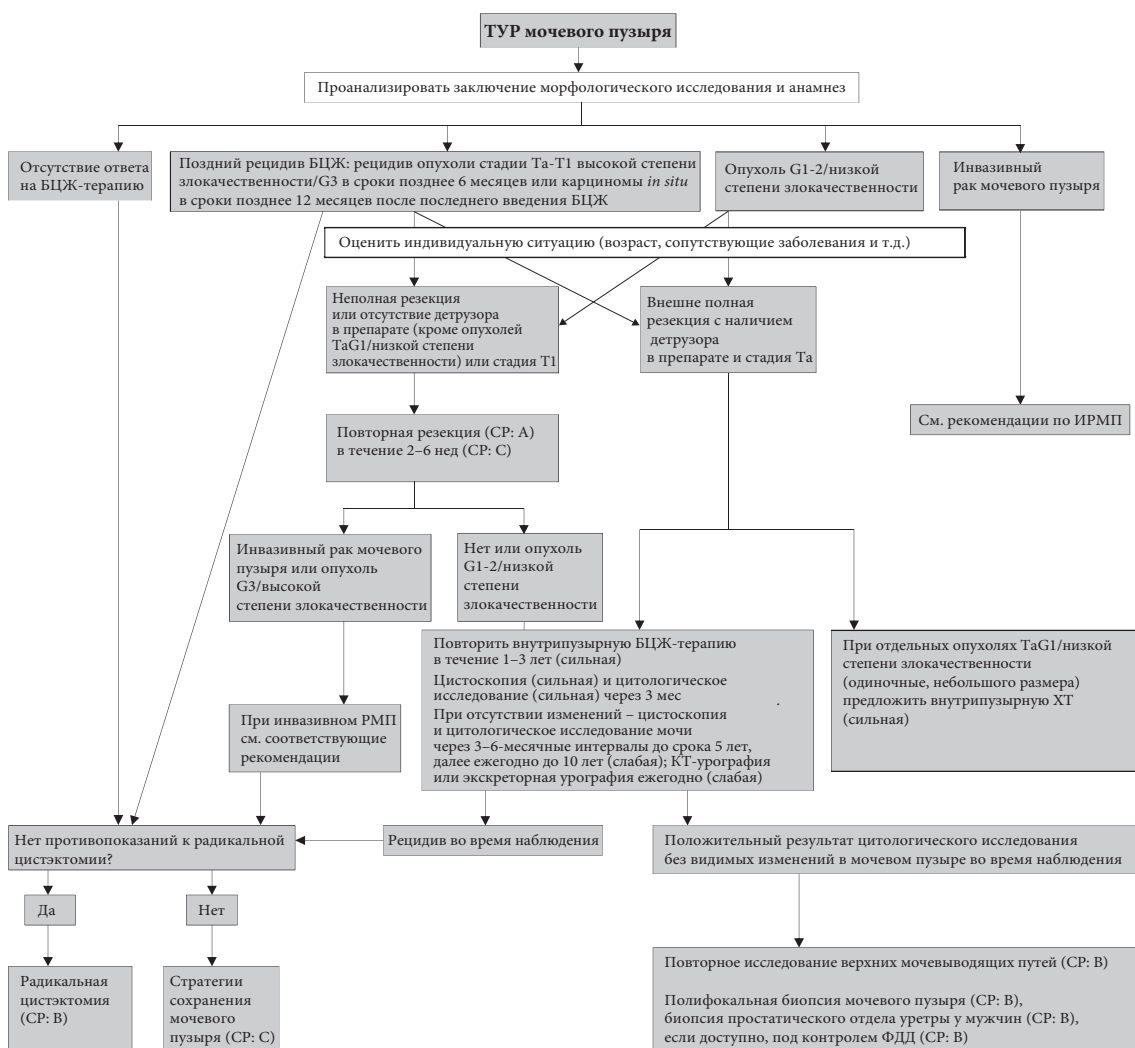
сле БЦЖ-терапии, показана более высокая эффективность в случае рецидива папиллярной опухоли (медиана отсутствия рецидива через 1 год – 44%, ВБП через 19 месяцев – 89%), чем при появлении карциномы *in situ* (медиана частоты полного ответа через 1 год – 17% при медиане наблюдения 12 месяцев), что указывает на возможные биологические различия между двумя типами опухолей. В этой связи при анализе результатов исследований их необходимо описывать раздельно [343].

В настоящее время в случае отсутствия ответа на БЦЖ-терапию любые другие методы лечения, кроме радикальной цистэктомии, считаются онкологически менее эффективными [209, 322, 325] (УД: 3). В различных исследованиях показано, что БЦЖ-терапия эффективна при рецидиве опухолей, не относящихся к высокой степени злокачественности, и даже при некоторых рецидивных опухолях высокой степени злокачественности; в частности, при рецидиве в сроки более года после предыдущей БЦЖ-терапии (такие случаи не подходят под критерии БЦЖ-нечувствительных опухолей) [344, 345] (УД: 3).

Тактика лечения при рецидиве опухоли низкой степени злокачественности после БЦЖ-терапии, который не следует расценивать как неэффективность БЦЖ-терапии, зависит от характеристик опухоли. В литературе опубликовано недостаточно данных об оптимальном лечении пациентов с опухолями высокого риска, которые не смогли завершить курс БЦЖ-терапии из-за его непереносимости.

7.6.4. Резюме по данным литературы – лечение при неэффективности внутримышечной терапии

Резюме по данным литературы	УД
Проведение внутримышечной ХТ не влияет на эффективность БЦЖ-терапии	1a
Радикальная цистэктомия превосходит по эффективности любые другие методы лечения при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию	3



Алгоритм 7.2. Стратегия лечения при рецидиве во время или после внутримышечной БЦЖ-терапии*

*подробности и объяснения в тексте рекомендаций

776. Рекомендации по адъювантной терапии опухолей стадии Ta, T1 и карциномы *in situ*

Общие рекомендации		СР
Курильщикам с подтвержденным НИРМП следует рекомендовать отказ от курения		Сильная
Вид дальнейшего лечения после ТУР зависит от группы риска, согласно разделу 6.3 и табл. 6.1. Для определения группы риска используйте калькулятор EAU 2021 г., доступный на сайте www.nmibc.net		Сильная
Пациентам с РМП низкого риска в случае выявления небольшой рецидивной папиллярной опухоли (предположительно стадии Ta, низкой степени злокачественности/G1) показана однократная немедленная внутрипузырная ХТ		Сильная
Пациентам с опухолями промежуточного риска (в том числе после немедленной внутрипузырной ХТ) показана внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение года (индукционный курс + три еженедельные инстилляции через 3, 6 и 12 месяцев) или внутрипузырная ХТ (оптимальная схема неизвестна) в течение не более года. Окончательный выбор зависит от индивидуального риска рецидива и прогрессирования, а также эффективности и побочных эффектов каждого метода лечения		Сильная
Пациентам с опухолями высокого риска показана внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет (индукционный курс + три еженедельные инстилляции через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев). Необходимо взвешивать дополнительную пользу поддерживающей терапии на втором и третьем году с расходами, побочными эффектами и проблемами, связанными с нехваткой препаратов. Кроме того, можно обсудить раннюю радикальную цистэктомию		Сильная
Пациентам с самым высоким риском прогрессирования показана ранняя радикальная цистэктомия (см. раздел 7.5). При отказе или наличии противопоказаний проводится БЦЖ-терапия с использованием полной дозы в течение 1-3 лет		Сильная
Пациентам с карциномой <i>in situ</i> в простатическом отделе уретры показана ТУР предстательной железы с последующей БЦЖ-терапией		Слабая
Необходимо соблюдать критерии опухолей, нечувствительных к БЦЖ, поскольку они позволяют с максимальной точностью выделить пациентов с низкой вероятностью ответа на БЦЖ-терапию		Сильная
При отсутствии ответа на БЦЖ-терапию показана радикальная цистэктомия		Сильная
При отсутствии ответа на БЦЖ-терапию и противопоказаниях к радикальной цистэктомии (вследствие сопутствующих заболеваний) показана стратегия сохранения мочевого пузыря (внутрипузырная ХТ, внутрипузырная ХТ с микроволновой гипертермией, внутрипузырная ХТ в комбинации с EDMA, внутрипузырная или системная иммунотерапия, предпочтительно в рамках клинических исследований)		Слабая
Рекомендации – технические аспекты лечения		
Внутрипузырная химиотерапия		
Если после ТУР необходимо провести однократную внутрипузырную терапию, она рекомендуется в течение 24 часов		Слабая
Однократная немедленная внутрипузырная терапия не показана в случае выявленной/предполагаемой внутри- или внебрюшинной перфорации (после обширной ТУР) или при выраженной макрогематурии, которая требует промывания мочевого пузыря		Сильная
Сестринскому персоналу следует дать четкие указания относительно контроля выпуска химиопрепарата из мочевого пузыря по окончании сеанса ХТ		Сильная
Оптимальная схема последующей внутрипузырной ХТ и ее длительность четко не определены и не должны превышать одного года		Слабая
Если назначается внутрипузырная ХТ, рекомендуется использовать препарат при его оптимальном pH и поддерживать концентрацию препарата путем ограничения приема жидкости до и во время инстилляций		Сильная
Длительность каждой инстилляции должна составлять 1–2 часа		Слабая
Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия		
Абсолютные противопоказания к внутрипузырной БЦЖ-терапии: <ul style="list-style-type: none"> • первые две недели после ТУР; • наличие макрогематурии; • травматичная катетеризация; • наличие симптоматической инфекции 		Сильная

7.8. Рекомендации по лечению опухолей стадии Ta, T1 и карциномы *in situ* в зависимости от группы риска

Рекомендации	СР
<i>Категория риска EAU: низкий</i>	
Однократная немедленная внутрипузырная ХТ после ТУР	Сильная
<i>Категория риска EAU: промежуточный</i>	
Всем пациентам показана внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе (индукционный курс + три еженедельные инстилляции через 3, 6 и 12 месяцев) или внутрипузырная ХТ (оптимальная схема неизвестна) в течение не более года. Окончательный выбор зависит от индивидуального риска рецидива и прогрессирования, а также эффективности и побочных эффектов каждого метода лечения. При выявлении небольшой папиллярной опухоли (предположительно стадии Ta, низкой степени злокачественности/G1) в сроки более одного года после первичной ТУР показана однократная немедленная внутрипузырная ХТ	Сильная
<i>Категория риска EAU: высокий</i>	
Внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет или радикальная цистэктомия	Сильная
<i>Категория риска EAU: очень высокий</i>	
Радикальная цистэктомия или внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет в случае отказа пациента от операции или наличия противопоказаний	Сильная

Таблица 7.3. Варианты лечения при неэффективности БЦЖ-терапии

Категория	Рекомендации по лечению
Отсутствие ответа на БЦЖ-терапию	1. Радикальная цистэктомия
	2. Включение в клинические исследования по оценке новых стратегий лечения
	3. Стратегии сохранения мочевого пузыря у пациентов, которые не подходят или отказываются от цистэктомии
Рецидив опухоли стадии T1-Ta/высокой степени злокачественности в срок более 6 месяцев или карцинома <i>in situ</i> в срок более года после завершения БЦЖ-терапии	1. Радикальная цистэктомия или повторный курс БЦЖ-терапии в зависимости от индивидуальной ситуации
	2. Стратегии сохранения мочевого пузыря
Рецидив после БЦЖ-терапии низкой степени злокачественности после лечения первичной опухоли промежуточного риска	1. Повторный курс БЦЖ-терапии или ХТ
	2. Радикальная цистэктомия

8. Наблюдение за пациентами с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря

Из-за риска рецидива и прогрессирования пациентам с МНИРМП необходимо проводить регулярное обследование после лечения. Частота выполнения цистоскопии и методов визуализации и длительность периода наблюдения должны соответствовать индивидуальному риску. Используя прогностические группы риска EAU (см. раздел 6.3, табл. 6.1 и 6.2) или другие прогностические модели для отдельных групп пациентов, можно прогнозировать ближайший и отдаленный риск рецидива и прогрессирования, чтобы определить схему наблюдения (см. раздел 8.1) [194, 196]. Следует отметить, что рекомендации по наблюдению основаны преимущественно на результатах ретроспективных исследований и в литературе отсутствует достаточное количество РКИ, в которых бы оценивали возможность безопасного уменьшения частоты цистоскопии. При планировании схемы наблюдения и методов диагностики необходимо учитывать следующие аспекты:

- Своевременное выявление МИРМП и рецидива МНИРМП G3/высокой степени злокачественности имеет крайне важное значение, поскольку задержка в диагностике и лечении может представлять угрозу для жизни. По этой причине оптимальной тактикой будет регулярное выполнение цистоскопий и цитологического исследования.
- Рецидив РМП группы низкого риска почти всегда имеет низкую стадию и G1/низкую степень злокачественности. Небольшие неинвазивные (Ta) папиллярные опухоли G1/низкой степени злокачественности не создают немедленную опасность для пациента, и их раннее выявление не является существенно важным для успешного лечения [346, 347] (УД: 2b). Хорошим и безопасным методом для снижения травматичности лечения является амбулаторное прижигание (фульгурация) небольших папиллярных рецидивных опухолей [348] (УД: 3). Многие авторы рекомендуют в отдельных случаях временное активное наблюдение [349–351] (УД: 3/2a).
- Первая цистоскопия через 3 месяца после ТУР является очень важным прогностическим показателем риска рецидива и прогрессирования [202, 208, 352–354] (УД: 1a). Всем пациентам с РМП стадии Ta, T1 и карциномой in situ обязательно необходимо провести первую цистоскопию через 3 месяца после ТУР.
- У больных РМП низкого риска редко развивается рецидив по истечении пятилетнего периода [355] (УД: 3). Через 5 лет наблюдения можно отказаться от цистоскопии или заменить ее менее инвазивными методами [354].
- У больных с РМП промежуточного, высокого и очень высокого риска рецидивы после десятилетнего периода без рецидива не являются необычными [355] (УД: 3). Следовательно, рекомендуется пожизненное наблюдение [354].
- При определении схемы наблюдения необходимо учитывать риск внепузырного рецидива (простатический отдел уретры у мужчин и верхние мочевыводящие пути у лиц обоих полов).
- Риск рецидива в верхних мочевыводящих путях увеличивается в случае множественных опухолей и опухолей высокой степени злокачественности [85] (УД: 3).
- Изучается роль новых методов визуализации опухоли при контрольной цистоскопии. В проспективном исследовании гибкой цистоскопии с голубым светом для наблюдения МНИРМП изменения выявлены в 8% случаев, и в половине из них при биопсии выявлен РМП [356]. С другой стороны, в проспективном исследовании, посвященном оценке технологии NVI для наблюдения МНИРМП, не показано преимущества перед цистоскопией в белом свете [357].
- В исследованиях оценивали эффективность цитологического исследования мочи и биомаркеров мочи в качестве дополнительных методов к цистоскопии при наблюдении пациентов с МНИРМП [106, 107, 119, 120, 124]. В РКИ показано, что положительный результат анализа микросателлитов позволяет улучшить качество контрольной цистоскопии [125] (УД: 1b), что подтверждает вспомогательную роль исследования мочи во время наблюдения [125] (см. раздел 5.7.3).
- Чтобы как можно реже проводить цистоскопию или отказаться от нее, биомаркеры мочи должны иметь диагностическую точность, вне зависимости от группы риска. В настоящее время ограничением цитологического исследования мочи и биомаркеров мочи является низкая чувствительность в диагностике опухолей низкой степени злокачественности (УД: 1b) [101, 107] (см. раздел 5.7.3).
- При первичном диагнозе РМП стадии Ta/G1-2/низкой степени злокачественности и невозможности/отказе пациента от проведения цистоскопии можно выполнять УЗИ мочевого пузыря или определять уровень маркеров мочи [123, 124, 358].
- В настоящее время ни один из маркеров мочи не позволяет отказаться от цистоскопии или проводить ее реже.

8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Первая цистоскопия через 3 месяца после ТУР является важным прогностическим фактором рецидива и прогрессирования	1a
Риск рецидива в верхних мочевыводящих путях увеличивается в случае множественных опухолей и опухолей с высокой степенью злокачественности	3

Рекомендации	СР
Контрольное обследование при РМП стадии Ta, T1 и карциноме <i>in situ</i> основано на регулярной цистоскопии	Сильная
Пациентам с РМП низкого риска стадии Ta необходимо выполнять цистоскопию через 3 месяца после операции. При отсутствии рецидива следующую цистоскопию рекомендуется проводить через 9 месяцев, а затем ежегодно на протяжении 5 лет	Слабая
Пациентам с РМП высокого риска необходимо выполнять цистоскопию и цитологическое исследование мочи через 3 месяца после операции. При отсутствии рецидива следующая цистоскопия и цитологическое исследование должны проводиться через каждые 3 месяца в течение 2 лет, а затем каждые 6 месяцев до достижения пятилетнего периода, после этого – ежегодно	Слабая
Схема наблюдения пациентов с РМП промежуточного риска стадии Ta включает цистоскопию и цитологическое исследование, частота которых определяется индивидуально	Слабая
При РМП высокого риска необходимо регулярно (ежегодно) проводить визуализацию верхних мочевыводящих путей (КТ-урография или экскреторная урография)	Слабая
При выявлении изменений на амбулаторной цистоскопии или положительном результате цитологического исследования необходимо выполнить цистоскопию под анестезией с биопсией мочевого пузыря	Сильная
При положительном результате цитологического исследования мочи и отсутствии видимых изменений в мочевом пузыре рекомендуется выполнить мультифокальную биопсию или биопсию с ФДД (если имеется такое оборудование) и исключить переходно-клеточный рак внепузырной локализации (КТ-урография, биопсия простатического отдела уретры)	Сильная
При первичном диагнозе РМП стадии Ta/G1-2/низкой степени злокачественности и невозможности/отказе пациента от проведения цистоскопии можно выполнять УЗИ мочевого пузыря	Слабая

9. Литература

1. Rouprêt, M., et al. EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract 2022. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>
2. Witjes, J., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2022. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
[https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/NON-MUSCLE-INVASIVE-BLADDER-CANCER-\(TAT1-AND-CIS\)-LIMITED-UPDATE-MARCH-2022-37](https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/NON-MUSCLE-INVASIVE-BLADDER-CANCER-(TAT1-AND-CIS)-LIMITED-UPDATE-MARCH-2022-37)
3. Gakis, G., et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma 2022. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/>
4. Babjuk, M., et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). Eur Urol. 2022. 81: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511303/>
5. Phillips, B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine-levels-of-evidence-march-2009>
6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
7. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
8. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>

9. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022.
<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
10. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877502/>
11. Teoh, J.Y., et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol*, 2020. 78: 893.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972792/>
12. Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697540/>
13. Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846855/>
14. van Osch, F.H., et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*, 2016. 45: 857.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097748/>
15. Laaksonen, M.A., et al. The future burden of kidney and bladder cancers preventable by behavior modification in Australia: A pooled cohort study. *Int J Cancer*, 2020. 146: 874.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107541/>
16. Bjurlin, M.A., et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192941/>
17. Colt, J.S., et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 2014. 71: 667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201311/>
18. Pesch, B., et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*, 2013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129706/>
19. Koutros, S., et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int*, 2020. 135: 105346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864026/>
20. Egbers, L., et al. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*, 2015. 136: 1117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978702/>
21. Corral, R., et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer*, 2014. 135: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382701/> 38 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
22. Figueroa, J.D., et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*, 2016. 25: 1203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732427/>
23. Zhong, J.H., et al. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case-control studies. *Onco Targets Ther*, 2016. 9: 1499.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042118/>
24. Al-Zalabani, A.H., et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 2016. 31: 811.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27000312/>
25. Wu, J., et al. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associated with a Reduced Risk of Bladder Cancer. *PLoS One*, 2016. 11: e0159115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27438131/>
26. Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst*, 2018. 110: 527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228305/>
27. Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and earlylife arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859871/>

28. Koutros, S., et al. Potential effect modifiers of the arsenic-bladder cancer risk relationship. *Int J Cancer*, 2018. 143: 2640.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981168/>
29. Zhang, Y., et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *BMJ*, 2020. 370: m2942.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878860/>
30. Buckland, G., et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, 2014. 134: 2504.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226765/>
31. Liu, H., et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*, 2015. 24: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642791/>
32. Vieira, A.R., et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Med*, 2015. 4: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25461441/>
33. Zhao, L., et al. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response metaanalysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*, 2017. 8: 33990.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389625/>
34. Rossi, M., et al. Flavonoids and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*, 2019. 30: 527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30903485/>
35. Witlox, W.J.A., et al. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Nutr*, 2020. 59: 287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737562/>
36. Jochems, S.H.J., et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. *Int J Cancer*, 2020. 147: 2091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285440/>
37. Tuccori, M., et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*, 2016. 352: i1541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27029385/>
38. Teleka, S., et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J Cancer*, 2018. 143: 3071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756343/>
39. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M. Brierley JD, Wittekind C., Editor. 2017, Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA.
<https://www.uicc.org/news/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published>
40. Otto, W., et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol*, 2017. 49: 431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035618/>NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 39
41. van Rhijn, B.W., et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*, 2012. 61: 378.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22036775/>
42. Moch, H., et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHOCClassification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
43. Comp rat, E., et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. *Adv Anat Pathol*, 2021. 28: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128484/>
44. Andersson, M., et al. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. *Scand J Urol*, 2021. 55: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34037496/>
45. Lamm, D., et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*, 1998. 4: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21227218/>

46. Sauter G, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs., A.F. Sauter G, Amin M, et al. Eds. 2004, IARCC Press: Lyon.
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHOCClassification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
47. Soukup, V., et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457661/>
48. Hentschel, A.E., et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUN-LMP): Still a meaningful histo-pathological grade category for Ta, noninvasive bladder tumors in 2019? *Urol Oncol*, 2020. 38: 440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704141/>
49. van Rhijn, B.W.G., et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423944/>
50. Sylvester, R.J., et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2021: 480.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419683/>
51. MacLennan, G.T., et al. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol*, 2007. 51: 889.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095142/>
52. Witjes, J.A., et al. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. *Urology*, 2006. 67: 751.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16566990/>
53. May, M., et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol*, 2010. 57: 850.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346063/>
54. van Rhijn, B.W., et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int*, 2010. 106: 206.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002439/>
55. Comperat, E., et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. *Histopathology*, 2013. 63: 756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102813/>
56. Mangrud, O.M., et al. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *PLoS One*, 2014. 9: e83192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24409280/> 40 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
57. Veskima, E., et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 625.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601522/>
58. Comperat, E.M., et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016”. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366854/>
59. Comperat, E., et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology*, 2010. 42: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21080874/>
60. Kaimakliotis, H.Z., et al. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm? *Urol Oncol*, 2014. 32: 833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954925/>
61. Willis, D.L., et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. *Urol Oncol*, 2014. 32: 826.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931270/>

62. Beltran, A.L., et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch*, 2014. 465: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24878757/>
63. Soave, A., et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urol Oncol*, 2015. 33: 21 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465301/>
64. Masson-Lecomte, A., et al. Oncological outcomes of advanced muscle-invasive bladder cancer with a micropapillary variant after radical cystectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy. *World J Urol*, 2015. 33: 1087.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25179011/>
65. Seisen, T., et al. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 524.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25051021/>
66. Willis, D.L., et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*, 2015. 193: 1129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254936/>
67. Kim, H.S., et al. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954108/>
68. Tilki, D., et al. Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. *BJU Int*, 2013. 111: 1215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23181623/>
69. Martin-Doyle, W., et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 643.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559810/>
70. Mari, A., et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int*, 2019. 123: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807387/>
71. D, D.A., et al. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool. *Urol Oncol*, 2018. 36: 239.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506941/>
72. Burger, M., et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol*, 2008. 54: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166262/>
73. Frstrup, N., et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Am J Pathol*, 2012. 180: 1824.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449953/>
74. Palou, J., et al. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2009. 56: 829.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18926620/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 41
75. van Rhijn, B.W., et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol*, 2012. 187: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099989/>
76. Remy, E., et al. A Modeling Approach to Explain Mutually Exclusive and Co-Occurring Genetic Alterations in Bladder Tumorigenesis. *Cancer Res*, 2015. 75: 4042.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238783/>
77. Dyrskjot, L., et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. *Eur Urol*, 2017. 72: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583312/>
78. Marzouka, N.A., et al. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. *Sci Rep*, 2018. 8: 3737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487377/>
79. Ramirez, D., et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 783.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26435378/>
80. Trinh, T.W., et al. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. 43: 663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677000/>

81. Nolte-Ernsting, C., et al. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol*, 2006. 16: 2670.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953373/>
82. Goessl, C., et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*, 1997. 157: 480.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996338/>
83. Palou, J., et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*, 2005. 174: 859.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093970/>
84. Holmang, S., et al. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol*, 1998. 160: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9628602/>
85. Millan-Rodriguez, F., et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*, 2000. 164: 1183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992362/>
86. Choyke, P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. *Am Fam Physician*, 2008. 78: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711950/>
87. Hilton, S., et al. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am*, 2014. 23: 863.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246053/>
88. Panebianco, V., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*, 2018. 74: 294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29755006/>
89. Del Giudice, F., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers (Basel)*, 2020. 12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33076505/>
90. Yafi, F.A., et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2015. 33: 66 e25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037483/>
91. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*, 2009. 22 Suppl 2: S53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494853/>
92. Raitanen, M.P., et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol*, 2002. 41: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180229/>
93. Karakiewicz, P.I., et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int*, 2006. 97: 997.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16542342/>
94. Rosenthal D.L. et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Springer, Zwitterland.
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-22864-842> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
95. Cowan, M.L., et al. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol*, 2017. 125: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272842/>
96. Meilleroux, J., et al. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol*, 2018. 126: 430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663682/>
97. Burton, J.L., et al. Demand management in urine cytology: a single cytospin slide is sufficient. *J Clin Pathol*, 2000. 53: 718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11041065/>
98. Nabi, G., et al. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? *J Clin Pathol*, 2004. 57: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15047737/>
99. Soria, F., et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of nonmuscle invasive bladder cancer. *World J Urol*, 2018. 36: 1981.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931526/>
100. Lokeshwar, V.B., et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*, 2005. 66: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399415/>

101. van Rhijn, B.W., et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*, 2005. 47: 736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925067/>
102. Lotan, Y., et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol*, 2010. 28: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610281/>
103. Liem, E., et al. The Role of Fluorescence In Situ Hybridization for Predicting Recurrence after Adjuvant bacillus Calmette-Gu rin in Patients with Intermediate and High Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Urol*, 2020. 203: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549936/>
104. Lotan, Y., et al. Evaluation of the Fluorescence In Situ Hybridization Test to Predict Recurrence and/or Progression of Disease after bacillus Calmette-Gu rin for Primary High Grade Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results from a Prospective Multicenter Trial. *J Urol*, 2019. 202: 920.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120373/>
105. Kamat, A.M., et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. *BJU Int*, 2011. 108: 1119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21426474/>
106. Kavalieris, L., et al. Performance Characteristics of a Multigene Urine Biomarker Test for Monitoring for Recurrent Urothelial Carcinoma in a Multicenter Study. *J Urol*, 2017. 197: 1419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986532/>
107. Beukers, W., et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance of Patients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. *J Urol*, 2017. 197: 1410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049011/>
108. Ribal, M.J., et al. Gene expression test for the non-invasive diagnosis of bladder cancer: A prospective, blinded, international and multicenter validation study. *Eur J Cancer*, 2016. 54: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26761785/>
109. Critelli, R., et al. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancer patients at diagnosis and during follow-up. *Oncotarget*, 2016. 7: 67435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611947/>
110. Roperch, J.P., et al. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BMC Cancer*, 2016. 16: 704.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27586786/>
111. Ward, D.G., et al. Multiplex PCR and Next Generation Sequencing for the Non-Invasive Detection of Bladder Cancer. *PLoS One*, 2016. 11: e0149756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901314/>
112. van der Aa, M.N., et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer trial [CEFUB]). *Eur Urol*, 2009. 55: 659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501499/>NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 43
113. Roupret, M., et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int*, 2008. 101: 1448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325051/>
114. Todenhofer, T., et al. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer. *BMC Cancer*, 2015. 15: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884545/>
115. Grossman, H.B., et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*, 2005. 293: 810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713770/>
116. Kim, P.H., et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int*, 2014. 114: 354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24128299/>
117. Palou, J., et al. Management of Patients with Normal Cystoscopy but Positive Cytology or Urine Markers. *Eur Urol Oncol*, 2019. 3: 548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331861/>
118. Roupret, M., et al. Diagnostic Accuracy of MCM5 for the Detection of Recurrence in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Followup: A Blinded, Prospective Cohort, Multicenter European Study. *J Urol*, 2020. 204: 685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314931/>

119. Valenberg, F., et al. Prospective Validation of an mRNA-based Urine Test for Surveillance of Patients with Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2019. 75: 853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553612/>
120. D'Andrea, D., et al. Diagnostic accuracy, clinical utility and influence on decision-making of a methylation urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2019. 123: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653818/>
121. Konety, B., et al. Evaluation of Cxbladder and Adjudication of Atypical Cytology and Equivocal Cystoscopy. *Eur Urol*, 2019. 76: 238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103391/>
122. Starke, N., et al. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. *BJU Int*, 2016. 117: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891519/>
123. Roobol, M.J., et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol*, 2010. 28: 686.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21062653/>
124. Babjuk, M., et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pT1 bladder urothelial carcinoma. *Urology*, 2008. 71: 718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18387400/>
125. van der Aa, M.N., et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol*, 2010. 183: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913254/>
126. Kurth, K.H., et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol*, 1995. 2 Suppl 2: 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7553309/>
127. Krajewski, W., et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res*, 2017. 26: 625.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050795/>
128. Aaronson, D.S., et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int*, 2009. 104: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239453/>
129. Berajoui, M.B., et al. A Prospective Randomized Controlled Trial of Irrigation "Bag Squeeze" to Manage Pain for Patients Undergoing Flexible Cystoscopy. *J Urol*, 2020. 204: 1012.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396409/>
130. Gunendran, T., et al. Does increasing hydrostatic pressure ("bag squeeze") during flexible cystoscopy improve patient comfort: a randomized, controlled study. *Urology*, 2008. 72: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554699/> 44 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
131. Teoh, J.Y., et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol*, 2020. 78: 546.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389447/>
132. Suarez-Ibarrola, R., et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int*, 2019. 123: 646.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248235/>
133. Anderson, C., et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *J Urol*, 2016. 196: 1014.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044571/>
134. Brausi, M., et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 2002. 41: 523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074794/>
135. Richterstetter, M., et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*, 2012. 110: E76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313727/>
136. Kramer, M.W., et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol*, 2015. 33: 1937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25910478/>

137. Hurle, R., et al. "En Bloc" Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Singlecenter Study. *Urology*, 2016. 90: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776561/>
138. Migliari, R., et al. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. *J Endourol*, 2015. 29: 1258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26102556/>
139. Zhang, X.R., et al. Two Micrometer Continuous-Wave Thulium Laser Treating Primary Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Is It Feasible? A Randomized Prospective Study. *Photomed Laser Surg*, 2015. 33: 517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26397029/>
140. Mariappan, P., et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*, 2010. 57: 843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524354/>
141. Taoka, R., et al. Use of surgical checklist during transurethral resection increases detrusor muscle collection rate and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol*, 2021. 28: 727.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33742465/>
142. Mariappan, P., et al. Enhanced Quality and Effectiveness of Transurethral Resection of Bladder Tumour in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicentre Real-world Experience from Scotland's Quality Performance Indicators Programme. *Eur Urol*, 2020. 78: 520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690321/>
143. Mariappan, P., et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*, 2012. 109: 1666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044434/>
144. Neumann, E., et al. Transurethral Resection of Bladder Tumors: Next-generation Virtual Reality Training for Surgeons. *Eur Urol Focus*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29802051/>
145. Bebane, S., et al. Perioperative outcomes of transurethral resection for t1 bladder tumors: quality evaluation based on patient, tumor and surgeon criteria. *World J Urol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160681/>
146. Jancke, G., et al. Impact of surgical experience on recurrence and progression after transurethral resection of bladder tumour in non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol*, 2014. 48: 276.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286506/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 45
147. Wettstein, M.S., et al. Association between surgical case volume and survival in T1 bladder cancer: A need for centralization of care? *Canadian Urol Ass J*, 2020. 14: E394.
<https://cuaj.ca/index.php/journal/article/view/6812>
148. Bolat, D., et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. *Arch Esp Urol*, 2016. 69: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291558/>
149. Teoh, J.Y., et al. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24: 1428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882470/>
150. Venkatramani, V., et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2014. 191: 1703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333244/>
151. Sugihara, T., et al. Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison. *J Urol*, 2014. 192: 1355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893311/>
152. Xu, Y., et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized study. *Lasers Surg Med*, 2015. 47: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25864416/>

153. Planelles Gomez, J., et al. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative to Transurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. *J Endourol*, 2017. 31: 674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28462594/>
154. Picozzi, S.C., et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710969/>
155. Tsivian, A., et al. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: hazardous or a safe timesaver? *J Urol*, 2003. 170: 2241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634388/>
156. Sari Motlagh, R., et al. The recurrence and progression risk after simultaneous endoscopic surgery of urothelial bladder tumour and benign prostatic hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *BJU Int*, 2021. 127: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564458/>
157. van der Meijden, A., et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*, 1999. 35: 267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419345/>
158. Hara, T., et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*, 2009. 16: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207607/>
159. Palou, J., et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101115/>
160. Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005563/>
161. Brant, A., et al. Prognostic implications of prostatic urethral involvement in non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*, 2019. 37: 2683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850856/>
162. Huguet, J., et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol*, 2005. 48: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15967252/>
163. Kausch, I., et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 2010. 57: 595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004052/> 46 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
164. Mowatt, G., et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011. 27: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262078/>
165. Neuzillet, Y., et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25023786/>
166. Draga, R.O., et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*, 2010. 57: 655.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819064/>
167. Ray, E.R., et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2010. 105: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19832725/>
168. Chou, R., et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta- Analysis. *J Urol*, 2017. 197: 548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780784/>
169. Rolevich, A.I., et al. Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*, 2017. 35: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604374/>

170. Drejer, D., et al. DaBlaCa-11: Photodynamic Diagnosis in Flexible Cystoscopy-A Randomized Study With Focus on Recurrence. *Urology*, 2020. 137: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843623/>
171. Zheng, C., et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and metaanalysis. *BJU Int*, 2012. 110: E680.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22985502/>
172. Drejer, D., et al. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. *Scand J Urol*, 2017. 51: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266904/>
173. Ye, Z., et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep*, 2015. 5: 10905.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26046790/>
174. Kim, S.B., et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*, 2018. 59: 98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520385/>
175. Naito, S., et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*, 2016. 70: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117749/>
176. Liem, E., et al. Validation of Confocal Laser Endomicroscopy Features of Bladder Cancer: The Next Step Towards Real-time Histologic Grading. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033066/>
177. Howard, J.M., et al. Enhanced Endoscopy with IMAGE1 S CHROMA Improves Detection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer During Transurethral Resection. *J Endourol*, 2021. 35: 647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176470/>
178. Cumberbatch, M.G.K., et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2018. 73: 925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523366/>
179. Naselli, A., et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 558.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753839/>
180. Elsayy, A.A., et al. Diagnostic performance and predictive capacity of early urine cytology after transurethral resection of nonmuscle invasive bladder cancer: A prospective study. *Urol Oncol*, 2020. 38: 935.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654947/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 47
181. Elsayy, A.A., et al. Can repeat biopsy be skipped after initial complete resection of T1 bladder cancer? The role of a novel urinary mRNA biomarker. *Urol Oncol*, 2021. 39: 437.e11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785220/>
182. Grimm, M.O., et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*, 2003. 170: 433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853793/>
183. Eroglu, A., et al. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol*, 2020. 25: 698.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760524/>
184. Gordon, P.C., et al. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089252/>
185. Hashine, K., et al. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. *Urol Ann*, 2016. 8: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834394/>
186. Dalbagni, G., et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 903.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632765/>
187. Bishr, M., et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2014. 8: E306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940455/>

188. Palou, J., et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *World J Urol*, 2018. 36: 1621. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721611/>
189. Gontero, P., et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2016. 118: 44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469362/>
190. Baltaci, S., et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2015. 116: 721. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25715815/>
191. Paner, G.P., et al. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. *Adv Anat Pathol*, 2017. 24: 113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398951/>
192. Grignon D., et al. *Carcinoma of the Bladder, Histopathology Reporting Guide*, 1st Edition. 2018, International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/bladder>
193. ICCR. Urinary Tract Carcinoma Biopsy and Transurethral Resection Specimen (TNM8). 2019. [Access date: March 2022]. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/ut-biopsy-and-tr>
194. Sylvester, R.J., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006. 49: 466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442208/>
195. Lammers, R.J., et al. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. *World J Urol*, 2016. 34: 173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025189/>
196. Fernandez-Gomez, J., et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 2009. 182: 2195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758621/>
197. van Rhijn, B.W., et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 58: 433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20646825/48> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
198. Fernandez-Gomez, J., et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol*, 2011. 60: 423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621906/>
199. Cambier, S., et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2016. 69: 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210894/>
200. Gontero, P., et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol*, 2015. 67: 74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043942/>
201. Voskuilen, C.S., et al. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis of Characteristics and Clinical Outcomes. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 1226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559065/>
202. Palou, J., et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*, 2009. 73: 1313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19362341/>
203. Alkhateeb, S.S., et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guerin. *Urol Ann*, 2011. 3: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21976923/>

204. Vartolomei, M.D., et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2018. 36: 389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884342/>
205. Lamm, D.L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1636234/>
206. Losa, A., et al. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol*, 2000. 163: 68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604316/>
207. Griffiths, T.R., et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol*, 2002. 167: 2408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992047/>
208. Takenaka, A., et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol*, 2008. 15: 309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380817/>
209. Solsona, E., et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2000. 164: 685. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953125/>
210. van Gils-Gielen, R.J., et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology*, 1995. 45: 581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7716838/>
211. Lammers, R.J., et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 713. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794974/>
212. Rink, M., et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22980442/>
213. Rink, M., et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2012. 188: 2120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083868/>
214. Crivelli, J.J., et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2014. 65: 742. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810104/>
215. Muller, J., et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int*, 2016. 118: 53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469096/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 49
216. Soloway, M.S., et al. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*, 1980. 46: 1158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7214299/>
217. Pan, J.S., et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol*, 1989. 142: 1589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2511340/>
218. Brocks, C.P., et al. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*, 2005. 174: 1115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094076/>
219. Oosterlinck, W., et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1993. 149: 749. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8455236/>
220. Sylvester, R.J., et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 2016. 69: 231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091833/>
221. Sylvester, R.J., et al. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2004. 171: 2186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126782/>

222. Abern, M.R., et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. 11: 477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584348/>
223. Perlis, N., et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*, 2013. 64: 421.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830475/>
224. Messing, E.M., et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2018. 319: 1880.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801011/>
225. Bohle, A., et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. *Eur Urol*, 2009. 56: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560257/>
226. Mahran, A., et al. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. *Can J Urol*, 2018. 25: 9579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553282/>
227. Zhou, Z., et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *World J Urol*, 2019. 37: 1075.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612154/>
228. Pode, D., et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol*, 1986. 136: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3525861/>
229. Bohle, A., et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol*, 2002. 167: 357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743356/>
230. Gofrit, O.N., et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Oncol*, 2009. 27: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440839/>
231. Karsh, L., et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Studies Evaluating Apaziquone (E09, Qapzola) Intravesical Instillation Post Transurethral Resection of Bladder Tumors for the Treatment of Low-risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*, 2018. 4: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30112440/50> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
232. Oddens, J.R., et al. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*, 2004. 46: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306104/>
233. Elmamoun, M.H., et al. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int*, 2014. 113: E34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053461/>
234. Tolley, D.A., et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol*, 1996. 155: 1233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632538/>
235. Huncharek, M., et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 2001. 21: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11299841/>
236. Bohle, A., et al. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 2004. 63: 682.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15072879/>
237. Sylvester, R.J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2002. 168: 1964.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394686/>
238. Malmstrom, P.U., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for nonmuscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409692/>

239. Sylvester, R.J., et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2010. 57: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034729/>
240. Shang, P.F., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD006885.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563157/>
241. Bosschieter, J., et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol*, 2018. 73: 226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705539/>
242. Boufflioux, C., et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and shortterm versus long-term treatment. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. J Urol*, 1995. 153: 934.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7853578/>
243. Kaasinen, E., et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol*, 2002. 42: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12160589/>
244. Sylvester, R.J., et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*, 2008. 53: 709.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18207317/>
245. Bosschieter, J., et al. An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in patients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. *Urol Oncol*, 2018. 36: 400.e7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30064935/>
246. Elsayy, A.A., et al. The value of immediate postoperative intravesical epirubicin instillation as an adjunct to standard adjuvant treatment in intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: A preliminary results of randomized controlled trial. *Urol Oncol*, 2019. 37: 179 e9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448030/>
247. Au, J.L., et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93: 597.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11309436/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 51
248. Giesbers, A.A., et al. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol*, 1989. 63: 176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2495144/>
249. Kuroda, M., et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol*, 2004. 45: 600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082202/>
250. Arends, T.J., et al. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2014. 192: 708.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704017/>
251. Arends, T.J., et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2016. 69: 1046.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803476/>
252. Di Stasi, S.M., et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16389183/>
253. Shelley, M.D., et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2001. 88: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488731/>
254. Han, R.F., et al. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 2006. 67: 1216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765182/>

255. Shelley, M.D., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*, 2004. 93: 485. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008714/>
256. Bohle, A., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*, 2003. 169: 90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478111/>
257. Duchek, M., et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon- α 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol*, 2010. 57: 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819617/>
258. Jarvinen, R., et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol*, 2009. 56: 260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395154/>
259. Schmidt, S., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 1: Cd011935. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912907/>
260. Huncharek, M., et al. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette- Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol*, 2004. 27: 522. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596924/>
261. Oddens, J.R., et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus calmette-guerin relative to maintenance epirubicin in patients with stage ta t1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol*, 2014. 66: 694. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24948466/>
262. Miyake, M., et al. Outcomes of subsequent non-muscle-invasive bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2018. 121: 764. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281857/>
263. Rentsch, C.A., et al. Bacillus calmette-guerin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol*, 2014. 66: 677. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674149/> 52 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
264. Sengiku, A., et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2013. 190: 50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376145/>
265. Boehm, B.E., et al. Efficacy of bacillus Calmette-Guerin Strains for Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Urol*, 2017. 198: 503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286068/>
266. Unda-Urzaiz, M., et al. Safety and efficacy of various strains of bacille Calmette-Guerin in the treatment of bladder tumours in standard clinical practice. *Actas Urol Esp*, 2018. 42: 238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29295749/>
267. Steinberg, R.L., et al. Bacillus Calmette-Guerin strain may not effect recurrence-free survival when used intravesically with interferon- α 2b for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2017. 35: 201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041998/>
268. van der Meijden, A.P., et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*, 2003. 44: 429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14499676/>
269. Larsen, E.S., et al. The epidemiology of bacille Calmette-Guerin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study. *BJU Int*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054198/>
270. Brausi, M., et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*, 2014. 65: 69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910233/>

271. Oddens, J.R., et al. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guerin: results from European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group study 30911. *BJU Int*, 2016. 118: 423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26945890/>
272. Danielsson, G., et al. Bladder health in patients treated with BCG instillations for T1G2-G3 bladder cancer – a follow-up five years after the start of treatment. *Scand J Urol*, 2018. 52: 377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616479/>
273. Herr, H.W. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol*, 2012. 187: 435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177154/>
274. Herr, H.W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int*, 2012. 110: E658.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883017/>
275. Lamm, D.L., et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 1992. 147: 596.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1538436/>
276. Palou, J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation*, 2003. 76: 1514.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657696/>
277. Yossepowitch, O., et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol*, 2006. 176: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813873/>
278. Roumeguere, T., et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder carcinoma after renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy. *Transpl Int*, 2015. 28: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25377421/>
279. Rodriguez, F., et al. [Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations]. *Arch Esp Urol*, 2008. 61: 591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18709813/>
280. Witjes J.A., et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 667.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569905608001103>
281. Palou, J., et al. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. *Int Urol Nephrol*, 2001. 33: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12230277/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 53
282. Falkensammer, C., et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology*, 2005. 65: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15667898/>
283. Tinazzi, E., et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int*, 2006. 26: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16220289/>
284. Morales, A., et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 1976. 116: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/820877/>
285. Lamm, D.L., et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 2000. 163: 1124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737480/>
286. Grimm, M.O., et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial “NIMBUS”. *Eur Urol*, 2020. 78: 690.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446864/>
287. Martinez-Pineiro, L., et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol*, 2015. 68: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794457/>

288. Oddens, J., et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*, 2013. 63: 462.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141049/>
289. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*, 2002. 89: 671.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11966623/>
290. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 2005. 174: 1242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145378/>
291. Ojea, A., et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*, 2007. 52: 1398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485161/>
292. Solsona, E., et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol*, 2015. 67: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301758/>
293. Cui, J., et al. Combination of Intravesical Chemotherapy and Bacillus Calmette-Guerin Versus Bacillus Calmette-Guerin Monotherapy in Intermediate- and High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e2572.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26817914/>
294. Huang, D., et al. Combination of Intravesical Bacille Calmette-Guerin and Chemotherapy vs. Bacille Calmette-Guerin Alone in Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol*, 2019. 9: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881921/>
295. Shepherd, A.R., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 3: CD012112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28268259/> 54 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
296. Jarvinen, R., et al. Long-term outcome of patients with frequently recurrent non-muscle-invasive bladder carcinoma treated with one perioperative plus four weekly instillations of mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guerin (BCG) or alternating BCG and interferon-alpha2b instillations: prospective randomised FinnBladder-4 study. *Eur Urol*, 2015. 68: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25748117/>
297. Marttila, T., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Versus Combination of Epirubicin and Interferon-alpha2a in Reducing Recurrence of Non-Muscle-invasive Bladder Carcinoma: FinnBladder-6 Study. *Eur Urol*, 2016. 70: 341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085624/>
298. Jakse, G., et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol*, 2001. 40: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528191/>
299. Sylvester, R.J., et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2005. 174: 86.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947584/>
300. Kaasinen, E., et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol*, 2016. 50: 360.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27603424/>
301. Solsona, E., et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol*, 1996. 155: 895.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583601/>
302. Sylvester, R.J., et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*, 2005. 66: 90.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399418/>
303. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*, 2007. 69: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280908/>

304. Palou Redorta, J., et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol*, 2006. 49: 834.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426729/>
305. Popert, R.J., et al. Superficial bladder cancer: the response of a marker tumour to a single intravesical instillation of epirubicin. *Br J Urol*, 1994. 74: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7921938/>
306. Di Stasi, S.M., et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 871.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21831711/>
307. Mostafid, A.H., et al. CALIBER: a phase II randomized feasibility trial of chemoablation with mitomycin-C vs surgical management in low-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2020. 125: 817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124514/>
308. Lindgren, M.S., et al. The DaBlaCa-13 Study: Short-term, Intensive Chemoresection Versus Standard Adjuvant Intravesical Instillations in Non-muscle-invasive Bladder Cancer-A Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2020. 78: 856.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736928/>
309. Fritsche, H.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*, 2010. 57: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19766384/>
310. Turker, P., et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int*, 2012. 110: 804.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22321341/>
311. May, M., et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388337/>
312. Svatek, R.S., et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU Int*, 2011. 107: 898.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21244604/>NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 55
313. Shariat, S.F., et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol*, 2007. 51: 137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793197/>
314. Moschini, M., et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*, 2016. 117: 604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851271/>
315. Schrier, B.P., et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol*, 2004. 45: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036673/>
316. Kamat, A.M., et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*, 2006. 175: 881.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469571/>
317. Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2007. 177: 1283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382713/>
318. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157016/>
319. Hautmann, R.E., et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*, 2012. 61: 1039.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381169/>
320. Shariat, S.F., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*, 2006. 176: 2414.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085118/>
321. Herr, H.W., et al. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol*, 2015. 33: 108.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813144/>

322. Lerner, S.P., et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18367117/>
323. Kamat, A.M., et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1935.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811532/>
324. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment. Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2018.
<https://www.fda.gov/media/101468/download>
325. Herr, H.W., et al. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*, 2003. 169: 1706.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686813/>
326. van den Bosch, S., et al. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscleinvasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol*, 2011. 60: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664041/>
327. Cockerill, P.A., et al. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 456.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25682834/>
328. Barlow, L., et al. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette- Guerin therapy. *BJU Int*, 2009. 104: 1098.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389012/>
329. Steinberg, G., et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol*, 2000. 163: 761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687972/>
330. Jones, G., et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1: CD009294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22259002/> 56 NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022
331. Nativ, O., et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 2009. 182: 1313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19683278/>
332. Racioppi, M., et al. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk “BCG failure” non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer*, 2018. 18: 1224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522445/>
333. Tan, W.S., et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guerin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscleinvasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274699/>
334. Morales, A., et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 2015. 193: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25286009/>
335. Joudi, F.N., et al. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol*, 2006. 24: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16818189/>
336. Wright, K.M. FDA Approves Pembrolizumab for BCG-Unresponsive NMIBC. *Oncology (Williston Park)*, 2020. 34: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645193/>
337. Shore, N.D., et al. Intravesical rAd-IFNalpha/Syn3 for Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin-Refractory or Relapsed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834453/>
338. Packiam, V.T., et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol Oncol*, 2018. 36: 440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28755959/>

339. Hassler, M.R., et al. Salvage therapeutic strategies for bacillus Calmette-Guerin failure. *Curr Opin Urol*, 2019. 29: 239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30762670/>
340. Balar, A.V., et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 919. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051177/>
341. Boorjian, S.A., et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253641/>
342. Kamat, A.M., et al. Evidence-based Assessment of Current and Emerging Bladder-sparing Therapies for Non-muscle-invasive Bladder Cancer After Bacillus Calmette-Guerin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 318. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201133/>
343. Li, R., et al. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder-preserving Treatments for Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2020. 78: 387. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32143924/>
344. Gallagher, B.L., et al. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. *Urology*, 2008. 71: 297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308107/>
345. Rosevear, H.M., et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guerin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol*, 2011. 186: 817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788050/>
346. Holmang, S., et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol*, 2001. 165: 1124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257652/> NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) – LIMITED UPDATE MARCH 2022 57
347. Gofrit, O.N., et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol*, 2006. 49: 303. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413659/>
348. Herr, H.W., et al. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol*, 2007. 178: 1201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698090/>
349. Pruthi, R.S., et al. Conservative management of low risk superficial bladder tumors. *J Urol*, 2008. 179: 87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17997444/>
350. Hernandez, V., et al. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *Urol Oncol*, 2016. 34: 165 e19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687318/>
351. Hurle, R., et al. Active Surveillance for Low Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Confirmatory and Resource Consumption Study from the BIAS Project. *J Urol*, 2018. 199: 401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847481/>
352. Holmang, S., et al. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*, 2002. 167: 1634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912378/>
353. Mariappan, P., et al. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*, 2005. 173: 1108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758711/>
354. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609313/>
355. Holmang, S., et al. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guerin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol*, 2012. 61: 503. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119022/>
356. Lotan, Y., et al. Prospective evaluation of blue-light flexible cystoscopy with hexaminolevulinate in non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2021. 127: 108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648957/>
357. Tschirdewahn, S., et al. Narrow-band imaging assisted cystoscopy in the follow-up of patients with transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized study in comparison with white light cystoscopy. *World J Urol*, 2020. 38: 1509. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31471739/>
358. Niwa, N., et al. Comparison of outcomes between ultrasonography and cystoscopy in the surveillance of patients with initially diagnosed

10. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по МНИРМП предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=panel>.

Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации EAU, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по опухолям верхних мочевыводящих путей

М. Rouprêt, М. Babjuk (председатель), М. Burger (вице-председатель),
Е. Compérat, Р. Gontero, F. Liedberg, А. Masson-Lecomte, А.Н. Mostafid,
J. Palou, B.W.G. van Rhijn, S.F. Shariat, R. Sylvester

Адвокаты пациентов: I. Benedicte Gurses, R. Wood

Помощники в написании рекомендаций: О. Capoun, D. Cohen,
J.L. Dominguez-Escrig, T. Seisen, V. Soukup

Перевод: Ширанов К.А.

Научное редактирование: Газимиев М.А.

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
1.1.	Цели и задачи	4
1.2.	Состав рабочей группы	4
1.3.	Доступные публикации	4
1.4.	История публикаций и резюме по изменениям	4
2.	МЕТОДЫ	5
2.1.	Поиск данных	5
2.2.	Рецензирование	6
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	6
3.1.	Эпидемиология	6
3.2.	Факторы риска	7
3.3.	Гистология и классификация	8
3.3.1.	Гистологические типы	8
3.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу	8
4.	СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	9
4.1.	Классификация	9
4.2.	TNM-классификация	9
4.3.	Степень злокачественности	9
4.4.	Направления для дальнейшего развития	9
5.	ДИАГНОСТИКА	10
5.1.	Клинические симптомы	10
5.2.	Методы визуализации	10
5.2.1.	Компьютерная томография с контрастированием	10
5.2.2.	Магнитно-резонансная томография	10
5.3.	Цистоскопия	10
5.4.	Цитологическое исследование мочи	10
5.5.	Диагностическая уретероскопия	10
5.6.	Отдаленные метастазы	11
5.6.1.	Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой	11
5.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей	11
6.	ПРОГНОЗ	11
6.1.	Прогностические факторы	11
6.1.1.	Характеристики пациента	12
6.1.1.1.	Возраст и пол	12
6.1.1.2.	Этническое происхождение	12
6.1.1.3.	Курение табака	12
6.1.1.4.	Задержка хирургического лечения	12
6.1.1.5.	Другие факторы	12
6.1.2.	Характеристики опухоли	12
6.1.2.1.	Стадия и степень злокачественности опухоли	12
6.1.2.2.	Локализация, мультифокальность, размер опухоли и гидронефроз	12
6.1.2.3.	Редкие морфологические варианты	13

6.1.2.4.	Поражение лимфоузлов	13
6.1.2.5.	Лимфососудистая инвазия	13
6.1.2.6.	Хирургический край	13
6.1.2.7.	Другие патоморфологические факторы	13
6.1.3.	Молекулярные маркеры	13
6.2.	Стратификация риска для определения тактики лечения	13
6.2.1.	Рак верхних мочевыводящих путей низкого и высокого риска	13
6.2.2.	Периоперационные прогностические инструменты для опухолей высокого риска	14
6.3.	Внутрипузырный рецидив	14
6.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по прогнозу	15
7.	ЛЕЧЕНИЕ	15
7.1.	Локализованный рак	15
7.1.1.	Органосохраняющее лечение	15
7.1.1.1.	Уретероскопия	15
7.1.1.2.	Чрескожный доступ	15
7.1.1.3.	Сегментарная резекция мочеточника	15
7.1.2.	Лечение неметастатического рака верхних мочевыводящих путей высокого риска	16
7.1.2.1.	Хирургический доступ	16
7.1.1.4.	Адьювантная местная терапия	16
7.1.1.5.	Рекомендации по органосохраняющему лечению переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей	16
7.1.3.	Периоперационная химиотерапия в качестве дополнения к радикальной нефруретерэктомии	17
7.1.3.1.	Неоадьювантная химиотерапия	17
7.1.3.2.	Адьювантная химиотерапия	18
7.1.4.	Адьювантная лучевая терапия после радикальной нефруретерэктомии	18
7.1.5.	Адьювантная внутрипузырная химиотерапия	18
7.1.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению неметастатического рака верхних мочевыводящих путей высокого риска	18
7.2.	Метастатическая болезнь	19
7.2.1.	Радикальная нефруретерэктомия	19
7.2.2.	Метастазэктомия	20
7.2.3.	Системная терапия	20
7.2.3.1.	Первая линия терапии	20
7.2.3.2.	Вторая линия терапии	21
7.2.3.3.	Терапия третьей линии	22
7.2.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению метастатического переходно-клеточного рака ВМП	22
8.	НАБЛЮДЕНИЕ	23
8.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей	23
9.	ЛИТЕРАТУРА	24
10.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	40
11.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	40

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Рабочая группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по неинвазивному раку мочевого пузыря (НИРМП) подготовила настоящие рекомендации, чтобы дать урологам научную информацию и практические рекомендации по клиническому лечению переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей (ВМП). Кроме того, доступны отдельные рекомендации ЕАУ по неинвазивному раку мочевого пузыря [1], инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря [2] и первичному раку уретры [3].

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по НИРМП состоит из международной многопрофильной команды экспертов, включая уролога, онкоуролога, специалиста по лучевой диагностике, морфолога и статистика. Члены рабочей группы выбраны на основании их опыта, чтобы представлять специалистов, занимающихся лечением пациентов с подозрением на переходно-клеточный рак. В 2021 г. в рабочую группу по немышечно-инвазивному раку мочевого пузыря включено два представителя пациентов. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные данные из рекомендаций по раку ВМП. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей, а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Последняя научная статья опубликована в 2020 г. [4]. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

Первые рекомендации ЕАУ по раку ВМП были опубликованы в 2011 г. Настоящее печатное издание представляет собой значительное обновление рекомендаций 2021 г. 1.4.1. Резюме по изменениям

Во всем документе проведен анализ и пересмотр литературы, если это имело значение. Во всем документе добавлены и перефразированы резюме по данным литературы и рекомендации.

Основные изменения в настоящих рекомендациях:

- раздел 3.1 – эпидемиология: включены дополнительные данные по анализу генов системы репарации неспаренных оснований ДНК. Изменен рис. 3.1: отбор пациентов с раком верхних мочевыводящих путей на скрининг наследственных форм во время первичного сбора анамнеза.
- глава 6 – прогноз: добавлено много новой информации;
- 7.1.2 Лечение метастатического рака верхних мочевыводящих путей высокого риска: добавлен новый раздел 7.1.3.2.2. Иммуноterapia.
- 7.2.3 Системная терапия. Раздел полностью реструктурирован и обновлен, что привело к изменению резюме по данным литературы и рекомендаций по лечению метастатического рака ВМП.

7.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению метастатического переходно-клеточного рака ВМП

Резюме по данным литературы	УД
При отсутствии противопоказаний комбинированная цисплатинсодержащая ХТ является стандартом лечения пациентов с распространенным или метастатическим раком	1b
Поддерживающая терапия авелумабом дает преимущество в выживаемости по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией у пациентов, у которых отсутствует прогрессирование после 4-6 циклов комбинации гемцитабина с цисплатином или карбоплатином	1b

По результатам исследования III фазы, ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной платиносодержащей ХТ, которые не получали иммунную терапию	1b
По результатам исследования II фазы, ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной платиносодержащей ХТ, которые не получали иммунную терапию	2a
По результатам исследования II фазы, ингибитор PD-1 ниволумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной платиносодержащей ХТ, которые не получали иммунную терапию	2a
Эрдафитиниб улучшает общую выживаемость пациентов с местнораспространенным или метастатическим переходно-клеточным раком, рефрактерным к препаратам платины, и мутациями генов ДНК FGFR (FGFR2 или 3, или слияние FGFR3)	2a

Рекомендации	СР
Препараты первой линии для пациентов без противопоказаний к цисплатину	
При отсутствии прогрессирования после 4-6 циклов GC показана поддерживающая терапия авелумабом	Сильная
Препараты первой линии для пациентов с противопоказаниями к цисплатину	
При отсутствии прогрессирования после 4-6 циклов гемцитабина/карбоплатина показана поддерживающая терапия авелумабом	Сильная
Препараты второй линии	
В случае резистентности к препаратам платины и наличия мутаций FGFR показан эрдафитиниб	Сильная

2. Методы

2.1. Поиск данных

Стандартная процедура для рабочей группы ЕАУ по рекомендациям включает ежегодную оценку новой опубликованной литературы, на основании чего проводятся последующие обновления. В клинических рекомендациях 2021 г. по раку ВМП посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Поиск был ограничен с 29 мая 2020 г. до 8 июня 2021 г. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE, центральном реестре и базе данных Кокрейновских систематических обзоров. После дедубликации найдены и проанализированы 823 статьи.

Из полученных статей исключены базовые исследования, серии случаев, отчеты и комментарии редакторов. Включены только исследования взрослых пациентов, результаты которых опубликованы на английском языке. Найденные публикации в основном имели ретроспективный характер, включая ряд крупных многоцентровых исследований. Вследствие недостаточного количества рандомизированных данных статьи отбирались по следующим критериям: развитие концепции, промежуточные и отдаленные клинические результаты, качество и важность исследований. Всего 45 статей включены в обновление настоящих рекомендаций. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/?type=appendices-publications>.

В разделах 3–6 («Эпидемиология, этиология и патогенез», «Стадирование и классификация», «Диагностика и прогноз») литература оценивалась по уровню доказательности (УД), а рекомендации градируют по степени (СР) согласно классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [5]. В разделах 7 и 8 («Лечение» и «Наблюдение») использовали систему, модифицированную из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах, 2009 г. [5].

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [6, 7]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах (см. выше) [5];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая». Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов [8].

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <https://uroweb.org/guidelines/policies-and-methodological-documents/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Настоящие рекомендации прошли рецензирование перед публикацией в 2021 г.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

В развитых странах переходно-клеточный рак по распространенности занимает 6-е место [9]. Он может развиваться как в нижних (в мочевом пузыре или уретре), так и в верхних мочевыводящих путях (ВМП) (в чашечно-лоханочной системе или мочеточнике). Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 90–95% всех случаев переходно-клеточного рака и является наиболее распространенной злокачественной опухолью мочевыводящих путей [1]. Переходно-клеточный рак ВМП встречается довольно редко и составляет 5–10% всех случаев переходно-клеточного рака [9] с установленными ежегодными показателями в западных странах почти 2 случая на 100 000 населения. Эти показатели увеличились за последние несколько десятилетий в результате улучшения диагностики и повышения выживаемости пациентов с РМП [10, 11]. Опухоли чашечно-лоханочной системы почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника, а многофокусные опухоли наблюдаются в 10–20% случаев [12]. У 11–36% пациентов выявляется сопутствующая карцинома *in situ* [10], а в 17% случаев одновременно диагностируется РМП [13]. У 41% мужчин в Америке в анамнезе имеется РМП по сравнению с 4% мужчин в Китае [14]. Этим, наряду с генетическими и эпигенетическими факторами, можно объяснить, почему у пациентов в Азии при первичной диагностике рак имеет более высокую стадию и степень злокачественности по сравнению с другими этническими группами [10]. У 22–47% пациентов с раком ВМП развивается рецидив в мочевом пузыре [15], а с контралатеральной стороны – всего в 2–5% случаев [16].

В исследовании, включавшем 82 пациента с РМП, которым через 1–3 года после БЦЖ-терапии проводилась визуализация ВМП, частота переходно-клеточного рака составила 13%. Все случаи были бессимптомными [17]. В другом исследовании (n = 307) без рутинной визуализации ВМП показатель достиг 25% [18]. В многоцентровом когортном исследовании (n = 402) с длительностью наблюдения 50 месяцев переходно-клеточный рак ВМП выявлен у 7,5% пациентов с неинвазивным РМП, которым проводилась БЦЖ-терапия. Прогностическими факторами были внутрипузырный рецидив и непапиллярный характер роста опухоли во время трансуретральной резекции [19]. После радикальной цистэктомии, выполненной по поводу инвазивного РМП, у 3–5% больных развивается метакхронный переходно-клеточный рак ВМП [20, 21].

Около двух третей переходно-клеточных опухолей ВМП являются инвазивными на момент диагностики по сравнению с 15–25% при РМП [22]. Возможно, это связано с отсутствием субэпителиального мышечного слоя в ВМП и завышением стадии на момент диагностики. Примерно у 9% пациентов при первичной диагностике выявляются метастазы [10, 23, 24]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 70 до 90 лет, и у мужчин эти опухоли встречаются вдвое чаще, чем у женщин [25].

При переходно-клеточном раке ВМП и РМП имеются сильные различия по частоте основных геномных нарушений. У пациентов с обоими раками в анамнезе они всегда развиваются из одного клона клеток. Анализ геномных нарушений при переходно-клеточном раке ВМП дает информацию о риске внутрипузырного рецидива и позволяет выявить опухоли, связанные с синдромом Линча [26].

Для выявления семей с вероятным наличием синдрома Линча применяются диагностические амстердамские критерии [27]. При переходно-клеточном раке ВМП, связанном с синдромом Линча, иммуногистохимический анализ в 98% случаев показывает отсутствие экспрессии белков, предрасполагающей к мутации генов, ответственных за ошибки репара-

ции ДНК (46% с микросателлитной нестабильностью и 54% с микросателлитной стабильностью) [28]. Большинство опухолей развиваются у носителей мутации MSH2 [28]. Пациентам с высоким риском синдрома Линча необходимо провести секвенирование ДНК и консультирование родственников [29, 30]. Характерные для синдрома Линча наследственные мутации в ДНК генов, ответственных за ошибки репарации ДНК, определяются у 9% пациентов с переходно-клеточным раком ВМП по сравнению с 1% больных РМП, что свидетельствует о связи переходно-клеточного рака ВМП и синдрома Линча [31]. В исследовании, включавшем 115 последовательных пациентов с переходно-клеточным раком ВМП, в 13,9% случаев был положительным скрининг, а у 5,2% больных подтвержден синдром Линча [32]. Это один из наиболее высоких показателей не выявленного генетического заболевания при урологических опухолях, который оправдывает скрининг всех пациентов с переходно-клеточным раком ВМП младше 65 лет и больных с отягощенным семейным анамнезом (см. рис. 3.1) [33, 34] или положительным результатом иммуногистохимического исследования на мутации генов системы репарации неспаренных оснований ДНК при спорадическом переходно-клеточном раке ВМП [31, 35–37].

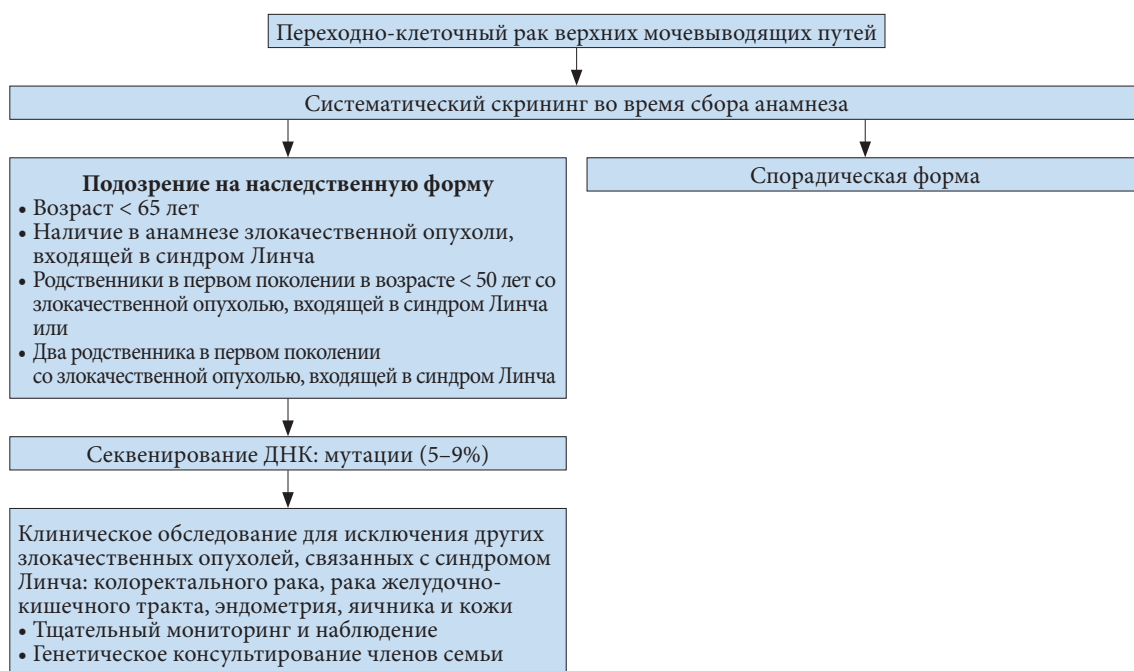


Рис. 3.1. Отбор пациентов с раком верхних мочевыводящих путей на скрининг наследственных форм во время первичного сбора анамнеза

3.2. Факторы риска

Существует большое количество факторов окружающей среды, способствующих развитию переходно-клеточного рака ВМП [12, 38]. В опубликованных исследованиях не показано убедительной роли данных факторов, за исключением курения и аристолохиевой кислоты. Курение табака увеличивает риск развития переходно-клеточного рака ВМП в 2,5–7 раз [39–41]. В крупном популяционном исследовании, включавшем 229 251 «случай» и 1 197 552 подобранных «контроля», в котором оценивали семейные случаи переходно-клеточного рака, выявлены генетические или связанные с окружающей средой факторы, независимо от статуса курения. Хотя более чем у 9% участников диагностирован переходно-клеточный рак ВМП, не наблюдалось ни одного семейного случая, что может свидетельствовать о их наличии только при переходно-клеточном раке нижних мочевыводящих путей [42].

На Тайване наличие мышьяка в питьевой воде связано с переходно-клеточным раком ВМП [43, 44]. Аристолохиевая кислота, нитрофенантрен-карболовая кислота, выделяемая из растения *Aristolochia*, которое используются по всему миру, особенно в Китае и на Тайване [45] оказывает различные эффекты на мочевыводящую систему. Она необратимо повреждает проксимальные каналы, приводя к хроническим тубулоинтерстициальным заболеваниям, а мутагенные свойства аристолохиевой кислоты преимущественно приводят к переходно-клеточному раку ВМП [45–47]. Описана связь аристолохиевой кислоты с РМП, почечно-клеточным раком, печеночно-клеточным раком и внутрипеченочной холангиокарциномой [48]. Существует два пути воздействия аристо-

лохиевой кислоты: (i) загрязнение сельскохозяйственных культур растениями *Aristolochia*, описанное при балканской эндемической нефропатии [49]; и (ii) употребление лекарственных трав на основе *Aristolochia* [50, 51]. После биологической активации аристолохиевая кислота воздействует на геномную ДНК с формированием аддуктов деоксиаденозин-аристолактама [52]; данные изменения сохраняются в тканях-мишенях на протяжении десятилетий, выступая в роли достоверных биомаркеров воздействия [9]. Аддукты создают уникальный спектр мутаций, характеризующийся трансверсиями А→Т, локализующимися преимущественно на нетранскрибируемом участке ДНК [48, 53]. Переходно-клеточный рак ВМП развивается менее чем у 10% лиц, контактирующих с аристолохиевой кислотой [47].

В двух ретроспективных исследованиях показано, что переходно-клеточный рак ВМП, связанный с аристолохиевой кислотой, чаще встречается у женщин [54, 55], хотя прогноз у них более благоприятный, чем у мужчин. Наличие мышьяка в питьевой воде и прием лекарственных трав, содержащих аристолохиевую кислоту, имеют аддитивный канцерогенный эффект [56].

Потребление алкоголя является независимым фактором риска переходно-клеточного рака ВМП. В крупном исследовании типа «случай – контроль» (1569 «случаев» и 506 797 «контролей») показано увеличение риска у пациентов, принимавших алкоголь, по сравнению с лицами, никогда его не употреблявшими (отношение шансов 1,23; 95% ДИ 1,08–1,40; $p = 0,001$). Пороговый показатель для повышения риска составляет 15 г алкоголя в сутки. Кроме того, эффект носит дозозависимый характер [57].

Различия в способности противодействовать канцерогенам могут объяснять восприимчивость к развитию переходно-клеточного рака. Поскольку определенный генетический полиморфизм связан с увеличением риска развития и прогрессирования болезни, имеет значение вариабельность в индивидуальной восприимчивости к указанным выше факторам риска. Переходно-клеточный рак ВМП и РМП могут иметь общие факторы риска или механизмы повреждения молекулярных путей [26]. К настоящему времени описано два случая полиморфизма, специфичного для рака ВМП [58].

РМП в анамнезе повышает риск развития переходно-клеточного рака ВМП (см. раздел 3.1). Стентирование мочеточников перед радикальной цистэктомией сопровождается увеличением риска рецидива в ВМП [59, 60].

3.3. Гистология и классификация

3.3.1. Гистологические типы

Опухоли ВМП с непереходно-клеточной морфологической структурой встречаются довольно редко [61, 62], но различные морфологические варианты могут наблюдаться почти в 25% случаев [63, 64]. Плоскоклеточный рак мочевыводящих путей чаще встречается при хроническом воспалении и инфекции, связанных с мочекаменной болезнью [65, 66]. Плоскоклеточный рак ВМП встречается примерно в 15% случаев опухолей [65]. Фактором риска плоскоклеточного рака является плоскоклеточная метаплазия уротелия с ороговением, которая требует наблюдения. Они всегда относятся к опухолям высокой степени злокачественности и имеют менее благоприятный прогноз по сравнению с чистым переходно-клеточным раком [64, 67, 68]. Другие, более редкие гистологические варианты включают саркоматоидную карциному и переходно-клеточный рак с инвертированным ростом [68].

Карцинома собирательных трубочек имеет аналогичные с переходно-клеточным раком ВМП характеристики, но отличается уникальной транскриптомной сигнатурой, относящейся к почечно-клеточному раку, с предполагаемым происхождением из клеток дистальных извитых канальцев. По этой причине она относится к почечно-клеточному раку, а не раку ВМП [69].

3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу

Резюме по данным литературы	УД
Аристолохиевая кислота и курение повышают риск развития рака ВМП	2
У пациентов с синдромом Линча повышен риск развития рака ВМП	3

Рекомендации	СР
Для выявления пациентов с переходно-клеточным раком ВМП необходимо оценивать личный и семейный анамнез на основании Амстердамских критериев	Слабая
Необходимо оценивать влияние курения и воздействие аристолохиевой кислоты	Слабая

4. Стадирование и классификация

4.1. Классификация

Классификация и морфология переходно-клеточного рака ВМП сходны с таковыми при РМП [1]. Выделяют неинвазивные папиллярные опухоли (папиллярные переходно-клеточные опухоли с низким злокачественным потенциалом, папиллярный переходно-клеточный рак низкой и высокой степени злокачественности) [70], плоские новообразования (карцинома *in situ*) и инвазивный рак. В большинстве случаев в биоптате небольшого размера отсутствуют глубокие ткани, что не позволяет провести точное стадирование. При переходно-клеточном раке ВМП степень злокачественности является косвенным маркером морфологической стадии, поскольку они сильно коррелируют [71].

4.2. TNM-классификация

В таблице 4.1 представлена TNM-классификация [72]. В качестве регионарных лимфатических узлов (ЛУ) рассматриваются ЛУ ворот почки и забрюшинные ЛУ, а для средней или нижней трети мочеточника – тазовые ЛУ. Сторона поражения не влияет на стадию N.

4.3. Степень злокачественности

В 2004 г. ВОЗ и Международное общество урологической патологии (ISUP) опубликовали новую классификацию неинвазивных переходно-клеточных опухолей, в которой представлена другая стратификация пациентов по сравнению с классификацией ВОЗ 1973 г. [73, 74]. При этом в 2016 г. опубликовано обновление системы градации ВОЗ 2004 г., в котором не было значимых изменений [73]. Настоящие рекомендации по-прежнему основаны на классификации 1973 и 2004/2016 гг., поскольку в большинстве публикаций используется классификация 1973 г. [70].

4.4. Направления для дальнейшего развития

В исследованиях, посвященных молекулярной классификации, при оценке экспрессии ДНК, РНК и протеинов выделены генетически различные группы опухолей. Описано четыре молекулярных подтипа с различным злокачественным потенциалом, однако неизвестно, влияют ли молекулярные характеристики на эффективность лечения [75].

Таблица 4.1. TNM-классификация 2017 г. для переходно-клеточного рака ВМП [72]

T – первичная опухоль	
Tx	первичная опухоль не может быть оценена
T0	нет данных за наличие первичной опухоли
Ta	неинвазивный папиллярный рак
Tis	<i>carcinoma in situ</i>
T1	опухоль вовлекает субэпителиальную соединительную ткань
T2	опухоль поражает мышечный слой
T3	(почечная лоханка) опухоль прорастает за пределы мышечной оболочки в перипельвикальную жировую ткань или почечную паренхиму (мочеточник) опухоль прорастает за пределы мышечного слоя в периуретральную жировую клетчатку
T4	опухоль вовлекает соседние органы или прорастает через почку в паранефральную клетчатку
N – регионарные ЛУ	
Nx	регионарные ЛУ не могут быть оценены
N0	нет метастазов в регионарных ЛУ
N1	метастаз в одном ЛУ не более 2 см в наибольшем измерении
N2	метастаз в одном ЛУ более 2 см или несколько метастазов в ЛУ
M – отдаленные метастазы	
M0	нет отдаленных метастазов
M1	есть отдаленные метастазы

5. Диагностика

5.1. Клинические симптомы

Диагноз переходно-клеточного рака ВМП может быть установлен случайно или при обследовании по поводу симптомов. Самым частым симптомом при переходно-клеточном раке ВМП является макро- или микрогематурия (70–80%) [76, 77]. Боль в боку встречается в 20–32% случаев [78]. При переходно-клеточном раке ВМП могут появляться системные симптомы (анорексия, потеря массы тела, недомогание, тошнота, лихорадка, ночная потливость или кашель), которые должны служить причиной для более глубокого обследования с целью исключения метастазов; они связаны с неблагоприятным прогнозом [78].

5.2. Методы визуализации

5.2.1. Компьютерная томография с контрастированием

Из всех доступных методов компьютерная томография (КТ) с контрастированием имеет самую высокую диагностическую точность при раке ВМП [79]. Согласно данным метаанализа 13 исследований, включавших 1233 пациента, объединенная чувствительность КТ-урографии в диагностике переходно-клеточного рака ВМП составляет 92% (ДИ 0,85–0,96), а объединенная специфичность – 95% (ДИ 0,88–0,98) [80].

Быстрая съемка тонких срезов позволяет получить изотропное изображение с высоким разрешением, которое можно рассматривать в самых разных плоскостях, что помогает поставить диагноз, не ухудшая разрешающую способность. Плоские опухоли при КТ-урографии практически не выявляются, если только они не вызывают массивную инфильтрацию или утолщение стенки. Наличие увеличенных ЛУ является сильным прогностическим фактором метастазов [81, 82].

5.2.2. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная (МР) урография показана тем пациентам, которым нельзя выполнить КТ с контрастированием, как правило при противопоказаниях к лучевой нагрузке или введению йодсодержащих контрастных препаратов [83]. Чувствительность МР-урографии при опухолях размером менее 2 см после контрастирования составляет 75% [83]. Проведение МРТ с введением контрастных веществ, содержащих гадолиний, противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), учитывая высокий риск нефрогенного системного фиброза. КТ является более предпочтительным методом в диагностике рака ВМП, чем МР-урография [84].

5.3. Цистоскопия

Уретроцистоскопия является важнейшей частью диагностики переходно-клеточного рака ВМП для исключения сопутствующего РМП [10, 13].

5.4. Цитологическое исследование мочи

Положительное цитологическое исследование мочи при нормальных результатах цистоскопии и исключении карциномы *in situ* в мочевого пузыре или простатическом отделе уретры позволяет с высокой вероятностью предположить наличие рака ВМП [1, 85, 86]. Цитология менее чувствительна к раку ВМП, чем к РМП, и должна выполняться селективно при уретероскопии [87]. Цитологическое исследование с перемешиванием позволяет выявить до 91% злокачественных опухолей [88]. Цитологическое исследование мочи из лоханки и мочеточника желательно выполнять до введения значительного количества контрастного вещества при ретроградной уретеропиелографии, поскольку контрастное вещество может испортить цитологические образцы [89]. Одним из вариантов диагностики опухолей ВМП остается ретроградная уретеропиелография [79, 90, 91].

Чувствительность флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) в выявлении молекулярных изменений, характерных для рака ВМП, составляет около 50%, и по этой причине данный метод не рекомендуется для рутинной клинической практики [92, 93].

5.5. Диагностическая уретероскопия

Для визуализации и биопсии мочеточника и чашечно-лоханочной системы почки используется гибкая уретероскопия, которая позволяет оценить наличие, внешний вид и размер опухоли. При биопсии можно определить степень злокачественности в 90% случаев с низким уровнем ложноотрицательных результатов вне зависимости от размера образца [94]. Поскольку при диагностической биопсии степень злокачественности может быть занижена, после органосохраняющего ле-

чения требуется тщательное наблюдение [95]. Уретероскопия также дает возможность селективно взять материал для цитологического исследования с целью выявления карциномы *in situ* [91, 96, 97]. Оценка стадии при биопсии, выполненной во время уретероскопии, имеет низкую точность.

Комбинация степени злокачественности по данным биопсии, изменений при инструментальной диагностике, например гидронефроза, и цитологического исследования мочи помогает сделать выбор между радикальной нефруретерэктомией (РНУ) и эндоскопическим лечением [97, 98]. По данным метаанализа, посвященного влиянию уретероскопии перед РНУ, риск внутривульварного рецидива был повышен в 8 из 12 исследований [99]. Кроме того, фактором риска внутривульварного рецидива также является проведение биопсии при уретероскопии [99].

Техническое развитие гибких уретероскопов и использование новейших технологий визуализации улучшают качество изображения и диагностику плоских образований [100]. Наиболее перспективной технологией является узкополосная визуализация (NBI), но к настоящему времени получены только предварительные результаты [101]. Оптическая когерентная томография и конфокальная лазерная эндомикроскопия (Cellvizio®) используются *in vivo* для оценки степени злокачественности и/или стадии опухоли и/или для стадирования и имеют хорошую корреляцию с послеоперационным заключением при раке высокой степени злокачественности [102, 103]. В разделе 5.7 приводятся рекомендации по диагностике.

5.6. Отдаленные метастазы

Перед радикальным лечением важно исключать наличие отдаленных метастазов. КТ является методом выбора для выявления поражения легких и органов брюшной полости [80]. По данным анализа базы данных SEER, примерно у 9% больных выявляются отдаленные метастазы [104].

5.6.1. Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой

В ретроспективном многоцентровом исследовании, включавшем 117 пациентов с переходно-клеточным раком ВМП, перенесших хирургическое лечение, показано, что чувствительность и специфичность позитронно-эмиссионной томографии/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ) в выявлении метастазов в ЛУ составляют 82 и 84% соответственно. Подозрение на поражение ЛУ по данным ПЭТ/КТ неблагоприятно влияет на безрецидивную выживаемость [105]. Необходимо валидировать эти результаты и сравнить их с МРТ и КТ.

5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей

Резюме по данным литературы	УД
Диагностика переходно-клеточного рака ВМП основана на КТ-урографии и уретероскопии	2
Селективное цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность в выявлении опухолей высокого риска, включая карциному <i>in situ</i>	3
Уретероскопия позволяет выявить сопутствующий РМП	2

Рекомендации	СР
Для исключения сопутствующего рака мочевого пузыря необходимо выполнить уретероскопию	Сильная
В рамках диагностического поиска и стадирования рекомендуется КТ-урография	Сильная
Диагностическая уретероскопия с биопсией показана в случае неубедительного результата методов визуализации и цитологического исследования мочи и/или при необходимости стратификации риска опухоли	Сильная
При наличии противопоказаний к КТ можно выполнить МР-урографию или ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ	Слабая

6. Прогноз

6.1. Прогностические факторы

Описаны различные прогностические факторы, которые можно использовать для стратификации риска и определения наиболее эффективного лечения (радикального или консервативного), а также необходимости периперационной системной терапии. Факторы можно разделить на связанные с пациентом и опухолью.

6.1.1. Характеристики пациента

6.1.1.1. Возраст и пол

Возраст пациента на момент выполнения РНУ независимо связан со снижением канцероспецифической выживаемости [106, 107] (УД: 3). Пол не влияет на прогноз рака ВМП [108].

6.1.1.2. Этническое происхождение

Хотя в многоцентровом исследовании не выявлено межрасовых различий [109], в популяционных исследованиях показано, что у пациентов афроамериканской расы результаты лечения хуже, чем у лиц другого этнического происхождения (УД: 3). Остается неизвестным, связано ли это с доступностью и/или характером медицинской помощи или биологическим поведением опухоли. В другом исследовании выявлены различия при диагностике рака между пациентами в Китае и США (факторы риска, характеристики заболевания и прогностические факторы неблагоприятных исходов) [14].

6.1.1.3. Курение табака

Курение на момент постановки диагноза повышает риск рецидива и смертности после РНУ [110, 111], а также повышает риск внутрипузырного рецидива [112] (УД: 3). Описана тесная взаимосвязь между курением табака и прогнозом [113] (УД: 3); отказ от курения благоприятно влияет на онкологические показатели [111].

6.1.1.4. Задержка хирургического лечения

Задержка между диагностикой инвазивной опухоли и ее удалением может повышать риск прогрессирования. Временная граница от выбора РНУ до ее выполнения не должна превышать 12 недель [114–118] (УД: 3).

6.1.1.5. Другие факторы

Сопутствующие заболевания и соответствующие шкалы (Американского общества анестезиологов [ASA], общего состояния [PS] и индекс коморбидности Чарльсона) также могут неблагоприятно влиять на прогноз, вне зависимости от стадии рака ВМП [119–122].

Показатель шкалы ASA коррелирует с канцероспецифической выживаемостью после РНУ [123] (УД: 3), так же как и показатель шкалы ECOG [124]. Ожирение и повышенный индекс массы тела отрицательно влияют на канцероспецифическую выживаемость после РНУ [125] (УД: 3) с возможными межрасовыми различиями [126]. Ряд биомаркеров крови позволяют прогнозировать местно-распространенный процесс и более высокую канцероспецифическую смертность, например высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам до лечения [127–130] и низкий уровень альбумина [129, 131], а также модифицированная шкала Глазго [132], высокий коэффициент Де Ритиса (отношение аспаратаминотрансферазы к аланинаминотрансферазе (АСТ/АЛТ)) [133], изменение функции почек [129, 134] и высокий уровень фибриногена [129, 134] (УД: 3).

6.1.2. Характеристики опухоли

6.1.2.1. Стадия и степень злокачественности опухоли

Основными прогностическими факторами являются стадия и степень злокачественности опухоли [22, 97, 107, 135]. Инвазия мышечной стенки связана с плохим прогнозом. По данным крупных исследований, проведенных в Нидерландах, 5-летняя канцероспецифическая выживаемость при неинвазивных опухолях составляет 86%, при инвазивных, но локализованных образованиях – 70%, а при местно-распространенном раке – 44% [136]. В современном анализе базы данных SEER, посвященном РНУ при опухолях высокого риска, 5-летняя канцероспецифическая выживаемость при стадиях T1N0, T2N0, T3N0 и T4N0/любая стадия T N1-3 составила 86%, 77%, 63% и 39% соответственно [137].

6.1.2.2. Локализация, мультифокальность, размер опухоли и гидронефроз

По данным ряда исследований, первичная локализация опухоли имеет прогностическое значение [138, 139] (УД: 3). После поправки на стадию опухоли при многоочаговых опухолях и опухолях мочеточника прогноз хуже, чем при опухолях лоханки [140–145]. Гидронефроз связан с распространенным процессом и неблагоприятными онкологическими результатами [81, 89, 146]. Размер опухоли как при раке мочеточника, так и лоханки связан с более высоким риском инвазии и/или местно-распространенного процесса. В крупном многоцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 932 пациента с неметастатическим переходо-клеточным раком ВМП, перенесших РНУ, показано, что для прогнозирования стадии $\geq pT2$ лучше всего использовать размер

опухоли ≥ 2 см [147]. При анализе базы данных SEER, включавшем 4657 пациентов с переходноклеточным раком ВМП, показано, что при увеличении размера опухоли на 1 см риск стадии pT2-T4 после РНУ повышается в 1,25 раза [104].

6.1.2.3. Редкие морфологические варианты

Редкие морфологические варианты связаны с более низкими показателями канцероспецифической и общей выживаемости (УД: 3) [64]. В большинстве исследований убедительно показано, что при микропапиллярном [67], плоскоклеточном [148] и саркоматоидном вариантах [67] чаще выявляется местно-распространенный рак, и они связаны с неблагоприятными результатами лечения.

6.1.2.4. Поражение лимфоузлов

Поражение лимфоузлов связано с низкой выживаемостью после РНУ [149]. Плотность ЛУ (пороговый показатель 30%) и экстранодальное прорастание являются сильными прогностическими факторами выживаемости при поражении ЛУ [150-152]. Лимфодиссекция во время РНУ позволяет лучше стадировать процесс, но ее лечебная роль остается противоречивой [151, 153-155] (УД: 3).

6.1.2.5. Лимфососудистая инвазия

Лимфососудистая инвазия определяется примерно в 20% случаев рака ВМП и является независимым прогностическим фактором выживаемости [156-158]. Статус лимфососудистой инвазии следует систематически включать в протокол патоморфологического исследования после РНУ [156, 159, 160] (УД: 3).

6.1.2.6. Хирургический край

Положительный хирургический край в мягких тканях после РНУ является важным фактором развития рецидива. Патоморфологи должны искать и описывать положительный край на уровне резекции мочеочника, краев стенки мочевого пузыря и вокруг края опухоли [161] (УД: 3).

6.1.2.7. Другие патоморфологические факторы

Обширный некроз опухоли ($>10\%$) является независимым прогностическим фактором у пациентов, которым проводят РНУ [162, 163] (УД: 3). Уменьшение стадии опухоли после неoadъювантной терапии связано с улучшением общей выживаемости (УД: 3) [164, 165]. Кроме того, строение опухоли по данным исследования после РНУ также является сильным прогностическим фактором, поскольку наличие широкого основания связано с неблагоприятным прогнозом [166-168] (УД: 3). Сопутствующая карцинома *in situ* при локализованном переходноклеточном раке ВМП связана с повышением риска рецидива и канцероспецифической смертности [169, 170] (УД: 3). Макроскопическая инфильтрация или инвазия окололоханочной жировой клетчатки повышают риск рецидива после РНУ по сравнению с микроскопической инфильтрацией паренхимы почки [63, 171].

6.1.3. Молекулярные маркеры

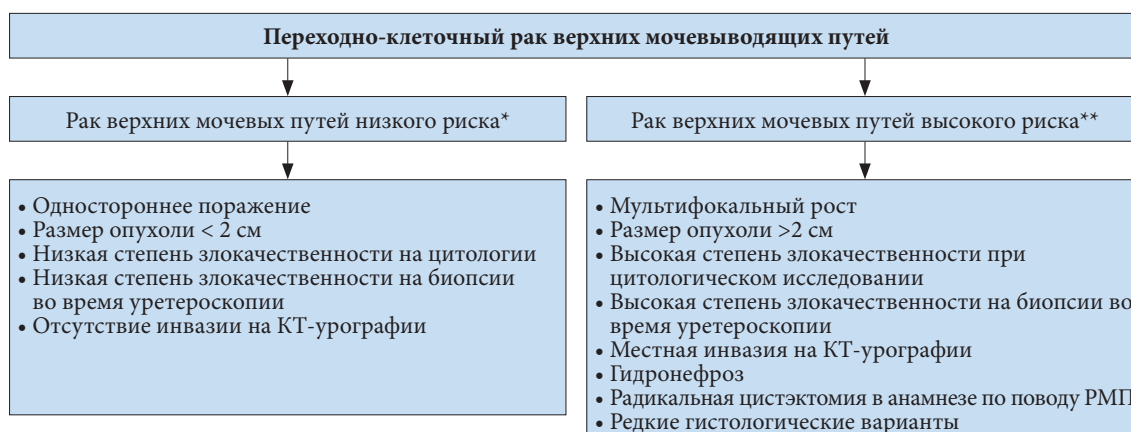
В связи с редкостью заболевания основными ограничениями молекулярных исследований являются их ретроспективный характер и небольшой размер выборки в большинстве из них. В настоящее время ни один из маркеров не валидирован для использования в клинической практике с целью определения тактики лечения [140, 172].

6.2. Стратификация риска для определения тактики лечения

6.2.1. Рак верхних мочевыводящих путей низкого и высокого риска

Поскольку при переходноклеточном раке ВМП трудно клинически оценить стадию опухоли, следует стратифицировать опухоли в группу низкого и высокого риска, чтобы отобрать пациентов, которым можно проводить органосохраняющее лечение или нужно выполнить радикальную операцию [173, 174] (рис. 6.2). На рисунке 6.1 представлены факторы для стратификации риска.

В исследованиях оценивали ряд новых прогностических моделей для улучшения точности дихотомической системы ЕАУ с целью избежать избыточного лечения (лучше стратифицировать пациентов, подходящих для органосохраняющих операций). Примеры включают многовариантные модели с новыми клиническими характеристиками [175], модели, основанные на степени злокачественности и стадии [176], и трехуровневые модели стратификации риска (низкий, промежуточный и высокий) [177]. Они требуют дальнейшей валидации.



* Должны присутствовать все факторы.

** Может присутствовать один из этих факторов.

Рис. 6.1. Стратификация риска неметастатического переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей

6.2.2. Периоперационные прогностические инструменты для опухолей высокого риска

В настоящее время предложен ряд моделей для прогнозирования мышечно-инвазивного/нелокализованного рака [162, 178-181] (УД: 3). Разработаны прогностические номограммы, основанные на дооперационных факторах и морфологических характеристиках [153, 180, 182-187]. В них включены основные факторы, и их можно использовать при консультировании пациентов по наблюдению и проведению химиотерапии (ХТ), как показано на рис. 6.2.

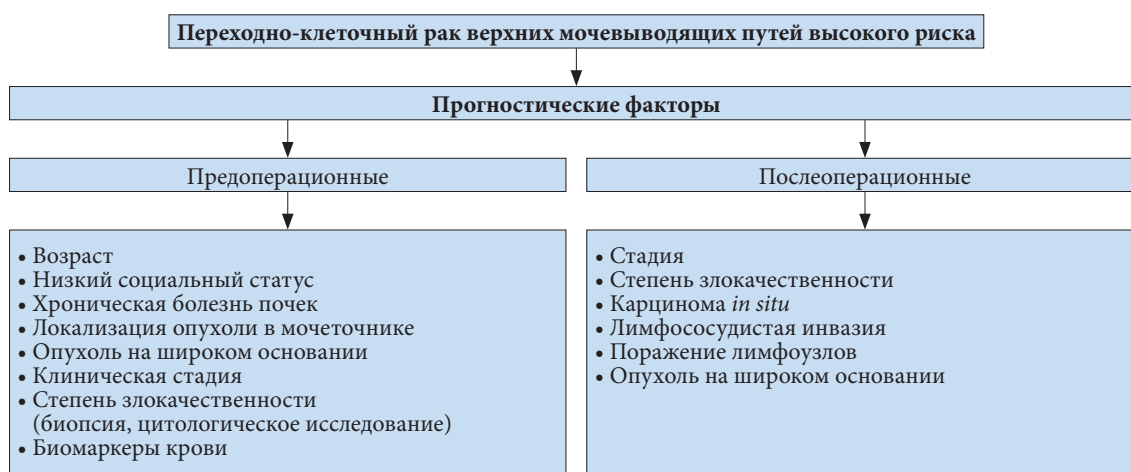


Рис. 6.2. Переходно-клеточный рак верхних мочевыводящих путей – прогностические факторы, включенные в прогностические модели

6.3. Внутрипузырный рецидив

В метаанализе выявлены прогностические факторы внутрипузырного рецидива после РНУ [188] (УД: 3). Описаны три категории факторов повышенного риска рецидива:

- характеристики пациента (мужской пол, РМП в анамнезе, курение, хроническая болезнь почек до операции);
- характеристики опухоли (положительный результат цитологического исследования, степень злокачественности, локализация опухоли в мочеточнике, мультифокальность, размер опухоли, инвазивная стадия, некроз [189]);
- факторы лечения, включая технику (лапароскопический доступ, экстравезикальное иссечение устья) и положительный хирургический край [188].

Кроме того, диагностическая уретероскопия повышает риск внутрипузырного рецидива после РНУ [190, 191] (УД: 3). На основании публикаций с низким уровнем доказательности можно сделать вывод, что однократная инстилляция после диагностической/лечебной уретероскопии при неметастатическом переходно-клеточном раке ВМП позволяет снизить риск внутрипузырного рецидива, аналогично ее выполнению после РНУ [188].

6.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по прогнозу

Резюме по данным литературы	УД
Важные послеоперационные прогностические факторы включают мультифокальность, размер, стадию и степень злокачественности опухоли, гидронефроз и редкие гистологические варианты	3
Разработаны модели для прогнозирования нелокализованного рака и изменения прогноза после РНУ	3
На риск внутрипузырного рецидива влияют факторы пациента, опухоли и проведенное лечение	3
В настоящее время не валидированы прогностические биомаркеры для рутинной клинической практики	3

Рекомендации	СР
Необходимо использовать предоперационные факторы для стратификации риска и определения тактики лечения	Слабая

7. Лечение

7.1. Локализованный рак

7.1.1. Органосохраняющее лечение

Органосохраняющее лечение рака ВМП позволяет избавить пациента от риска осложнений, связанных с РНУ, и при этом не ухудшить онкологические результаты и сохранить функцию почки [192]. При раке низкого риска оно является предпочтительным подходом, при котором показатели выживаемости сопоставимы с РНУ [192]. Органосохраняющее лечение необходимо предлагать при всех опухолях низкого риска вне зависимости от состояния контралатеральной почки. При раке высокой степени злокачественности органосохраняющее лечение показано лишь в отдельных случаях (при почечной недостаточности или единственной функционирующей почке) (УД: 3). Рекомендации по органосохраняющему лечению переходно-клеточного рака ВМП представлены в разделе 7.1.1.5.

7.1.1.1. Уретероскопия

При раке низкого риска показано эндоскопическое лечение [193, 194]. Для удаления опухолей чашечно-лоханочной системы рекомендуется использовать гибкий уретероскоп [195]. Пациента необходимо информировать о выполнении ранней (повторной) уретероскопии [196] и более тщательного и строгого наблюдения. В таких случаях требуется полная резекция или деструкция опухоли [196]. После эндоскопического лечения сохраняется вероятность прогрессирования рака из-за низкой точности методов визуализации и биопсии для стратификации риска и определения биологического поведения опухоли [197].

7.1.1.2. Чрескожный доступ

Чрескожное лечение можно рассматривать при раке лоханки почки низкого риска [193, 198] (УД: 3). Оно показано при локализации опухоли в нижней чашке, к которой невозможно или трудно добраться гибким уретерореноскопом. Данный подход стали использовать реже в связи с модернизацией эндоскопов с отклонением дистального конца [194, 198]. Чрескожный доступ сопровождается риском имплантационных метастазов [198].

7.1.1.3. Сегментарная резекция мочеточника

Сегментарная резекция мочеточника с широким иссечением краев позволяет получить материал для определения стадии и степени злокачественности и сохранить ипсилатеральную почку. Во время сегментарной резекции можно выполнить лимфодиссекцию [192]. Сегментарная резекция проксимальных двух третей мочеточника связана с более высокой частотой рецидива, чем резекция дистальной трети [199, 200] (УД: 3).

Полная резекция дистального отдела мочеточника с неопцистостомой показана при опухолях дистального отдела мочеточника низкого риска, если они не могут быть удалены полностью эндоскопически, и при опухолях высокого риска, когда органосохраняющее лечение необходимо для сохранения функции почки [183, 199, 201] (УД: 3). Полное удаление мочеточника

с замещением сегментом подвздошной кишки технически выполнимо, но показано лишь в тех случаях, когда обязательно требуется органосохраняющее лечение у пациентов с опухолями низкого риска [202].

7.1.1.4. Адъювантная местная терапия

В исследованиях изучалось антеградное введение вакцины БЦЖ (бациллы Кальметта–Герена) или митомицина С через нефростому при карциноме *in situ* (после полного удаления опухоли) [170, 203] (УД: 3). Кроме того, описано ретроградное введение по мочеточниковому катетеру, но антеградный и ретроградный доступы несут определенный риск вследствие возможной обструкции мочеточника с развитием пиеловенозного рефлюкса во время инстилляций/перфузии. Хотя можно использовать рефлюкс по стенту с двойным J-концом, данный подход не рекомендуется, поскольку препарат часто не достигает почечной лоханки [204–207].

В систематическом обзоре и метаанализе оценивали онкологические результаты у пациентов с папиллярным переходно-клеточным раком ВМП или карциномой *in situ* ВМП. Пациентам проводились органосохраняющее лечение и адъювантная внутриполостная терапия. Авторы оценивали влияние адъювантной терапии (химиотерапевтические препараты и/или иммунотерапия с БЦЖ-терапией) после органосохраняющего лечения папиллярного переходно-клеточного рака ВМП (Ta-T1) и адъювантной БЦЖ-терапии при карциноме *in situ*. Результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности различных методов введения (антеградный, ретроградный, комбинированный) в отношении частоты рецидива, прогрессирования, канцероспецифической и общей выживаемости. Следует отметить, что частота рецидива после адъювантной инстилляции сравнима с литературными данными для пациентов, не получавших адъювантного лечения, что ставит под сомнение его эффективность [208]. В анализ были включены ретроспективные исследования с небольшим числом пациентов, предвзятостью публикаций и неточностями в описании результатов.

Ранняя однократная адъювантная внутриполостная инстиляция митомицина С у пациентов с раком ВМП низкой степени злокачественности позволяет снизить риск местного рецидива [209] (УД: 3). Эти данные необходимо подтвердить в дополнительных исследованиях. Авторы описали низкую частоту осложнений, но предлагают выполнять ретроградную пиелографию перед инстилляцией препарата для исключения экстравазации контраста. Данную концепцию следует оценить в рамках РКИ [209].

В РКИ III фазы с одной группой (n = 71) показано, что инстиляции термального геля, содержащего митомицин (UGN-101), через мочеточниковый катетер в лоханку и чашечки позволяет получить полный ответ у 59% пациентов (n = 42) при подтвержденном на биопсии переходно-клеточном раке ВМП размером менее 15 мм. Медиана наблюдения больных с полным ответом составила 11 месяцев. Самыми частыми нежелательными явлениями были стриктура мочеточника (44%, n = 31), инфекция мочевыводящих путей (32%, n = 23), гематурия (31%, n = 22), боль в поясничной области (30%, n = 21) и тошнота (24%, n = 17). Серьезные нежелательные явления выявлены у 27% пациентов (n = 19). Летальных исходов не описано [210].

7.1.1.5. Рекомендации по органосохраняющему лечению переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей

Рекомендации	СР
Органосохраняющее лечение является предпочтительным вариантом для пациентов с опухолями низкого риска	Сильная
Органосохраняющее лечение опухолей высокого риска возможно только при локализации в дистальном отделе мочеточника	Слабая
Пациентам с единственной почкой и/или нарушением функции почек показано органосохраняющее лечение, если оно не нарушает онкологические результаты. Выбор тактики лечения проводится на индивидуальной основе, с активным участием пациента	Сильная

7.1.2. Лечение нематастатического рака верхних мочевыводящих путей высокого риска

7.1.2.1. Хирургический доступ

7.1.2.1.1. Открытая радикальная нефруретерэктомия

РНУ с резекцией устья представляет собой стандарт лечения рака высокой степени злокачественности, вне зависимости от его локализации [22] (УД: 3). РНУ должна соответствовать принципам онкологии, которые включают антибластику посредством недопущения входа в мочевыводящие пути во время резекции опухоли [21]. Рекомендации по РНУ представлены в разделе 7.1.6.

7.1.2.1.2. Малоинвазивная радикальная нефруретерэктомия

В литературе описаны случаи диссеминации в забрюшинном пространстве и по ходу расположения троакарных портов при удалении опухолей больших размеров в условиях пневмоперитонеума [211, 212]. Необходимо соблюдать несколько правил, чтобы избежать диссеминации опухоли при лапароскопической операции:

- 1) избегать нарушения целостности мочевыводящих путей;
- 2) избегать прямого контакта инструментов с опухолью;
- 3) лапароскопическая РНУ должна проходить в закрытой системе. Нельзя морцеллировать опухоль, а для извлечения препарата необходимо использовать контейнер;
- 4) почку и мочеточник нужно удалять единым блоком с резецированной стенкой мочевого пузыря в области устья;
- 5) наличие большой инвазивной опухоли (T3/T4 и/или N+/M+) является противопоказанием к лапароскопической РНУ, поскольку она уступает по эффективности открытой РНУ [213, 214].

Лапароскопическая РНУ безопасна в опытных руках при соблюдении строгих принципов онкологии. Наблюдается тенденция к получению сопоставимых результатов после лапароскопической и открытой РНУ [212, 215–218] (УД: 3). Только в одном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) показано, что лапароскопическая РНУ уступает открытой при нелокализованном переходном-клеточном раке ВМП, хотя в нем была небольшая выборка ($n = 80$) и, возможно, ему не хватило статистической мощности (УД: 2) [214]. За последние 30 лет онкологические результаты после РНУ значительно не изменились, несмотря на улучшение стадирования и хирургической техники [219] (УД: 3). В популяционном анализе показано, что ближайшие показатели (30- и 90-дневная смертность) и отдаленная общая выживаемость улучшаются при выполнении >6 РНУ в год [220]. Кроме того, в последних публикациях показаны сопоставимые онкологические результаты для робот-ассистированной РНУ [221–223].

7.1.2.1.3. Удаление стенки мочевого пузыря

Резекция дистального отдела мочеточника и его устья необходима в связи с риском развития рецидива в этой зоне [188, 199, 224–226]. Описано несколько техник для упрощения резекции дистального отдела мочеточника, включая отрыв, экстирпацию, трансуретральную резекцию интрамурального отдела мочеточника и инвагинацию. Ни одна из этих методик не сопоставима по эффективности с полной резекцией устья мочеточника со стенкой мочевого пузыря [16, 224, 225] (УД: 3).

7.1.2.1.4. Лимфодиссекция

Использование шаблона для лимфодиссекции, вероятнее всего, в большей степени влияет на выживаемость, чем количество удаленных ЛУ [227]. Соблюдение шаблона и полноты лимфодиссекции позволяет улучшить канцероспецифическую выживаемость у пациентов с инвазивным раком и снизить риск местного рецидива [228]. Даже при отсутствии клинических [229] или морфологических признаков поражения ЛУ [230] лимфодиссекция способствует улучшению выживаемости. Риск метастазов в ЛУ увеличивается вместе со стадией опухоли [154]. Лимфодиссекция не является необходимой при опухолях Ta–T1 вследствие низкого риска метастазов в ЛУ [231–234], однако, учитывая возможные неточности в предоперационном стадировании, лимфодиссекцию необходимо выполнять всем пациентам с неметастатическим переходном-клеточным раком ВМП высокого риска в соответствии с анатомическими шаблонами, описанными в литературе [228, 235, 236].

7.1.3. *Периоперационная химиотерапия в качестве дополнения к радикальной нефруретерэктомии*

7.1.3.1. *Неoadъювантная химиотерапия*

В ряде ретроспективных исследований, в которых оценивали роль неoadъювантной ХТ, получены перспективные результаты по снижению стадии и частоте полного ответа [164, 237–240]. К настоящему времени не опубликовано результатов РКИ, но в проспективном исследовании II фазы неoadъювантная ХТ приводила к полному морфологическому ответу у 14% пациентов с переходном-клеточным раком ВМП высокой степени злокачественности [241]. Кроме того, более чем у 60% больных диагностирована морфологическая стадия $\leq rT1$ при приемлемой токсичности терапии. По данным систематического обзора и метаанализа, включившего более 800 пациентов, получавших неoadъювантную ХТ, частичный морфологический ответ наблюдался в 43%, а снижение стадии – 33% случаев, что также сопровождалось увеличением общей и канцероспецифической выживаемости по сравнению с РНУ в режиме монотерапии [242]. Кроме того, неoadъювантная терапия позволяет снизить риск рецидива и смертность по сравнению с РНУ в режиме монотерапии и не препятствует выполнению РНУ [239, 243–245].

7.1.3.2. Адъювантная химиотерапия

В проспективном РКИ III фазы (n = 261) сравнивали адъювантную комбинированную ХТ гемцитабином и препаратами платины, проводимую в течение 90 дней после РНУ, и наблюдение. У пациентов с переходно-клеточным раком ВМП стадии pT2–pT4, N (любая) или поражением лимфоузлов (pT любая, N1–3) показано улучшение безрецидивной выживаемости (УД: 1) [246].

Основным ограничением адъювантной ХТ при распространенном раке остается невозможность использовать полную дозу цисплатина после РНУ вследствие нарушения почечной функции [247, 248]. В ретроспективных исследованиях по различным гистологическим вариантам рака ВМП получены противоречивые результаты, но адъювантная ХТ повышает общую выживаемость только при переходно-клеточном варианте [249] (УД: 3).

7.1.4. Адъювантная лучевая терапия после радикальной нефруртерэктомии

Адъювантная лучевая терапия снижает риск местного рецидива после РНУ. Данные литературы остаются противоречивыми и не позволяют сделать окончательные выводы [251–254]. Более того, необходимо оценить дополнительную пользу лучевой терапии при проведении ХТ [253].

7.1.5. Адъювантная внутрипузырная химиотерапия

Частота внутрипузырного рецидива после РНУ составляет 22–47% [174, 224]. В двух проспективных РКИ [255, 256] и двух метаанализах [257, 258] показано, что однократная внутрипузырная ХТ непосредственно после операции (митомицин С, пирарубицин, в течение 2–10 дней) снижает риск внутрипузырного рецидива в течение года (УД: 2). При подозрении на наличие экстравазации перед инстилляцией необходимо выполнить цистографию.

Маловероятно, что дополнительные инстилляции после операции влияют на риск внутрипузырного рецидива [259]. Несмотря на отсутствие прямого подтверждения эффективности внутрипузырной инстилляции химиопрепаратов после органосохраняющего лечения, однократное введение представляется эффективным (УД: 4). На рис. 7.1 и 7.2 представлен алгоритм лечения. В исследовании с низким уровнем доказательности данных показано, что ирригация мочевого пузыря позволяет снизить риск внутрипузырного рецидива после РНУ [260].

7.1.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению неметастатического рака верхних мочевыводящих путей высокого риска

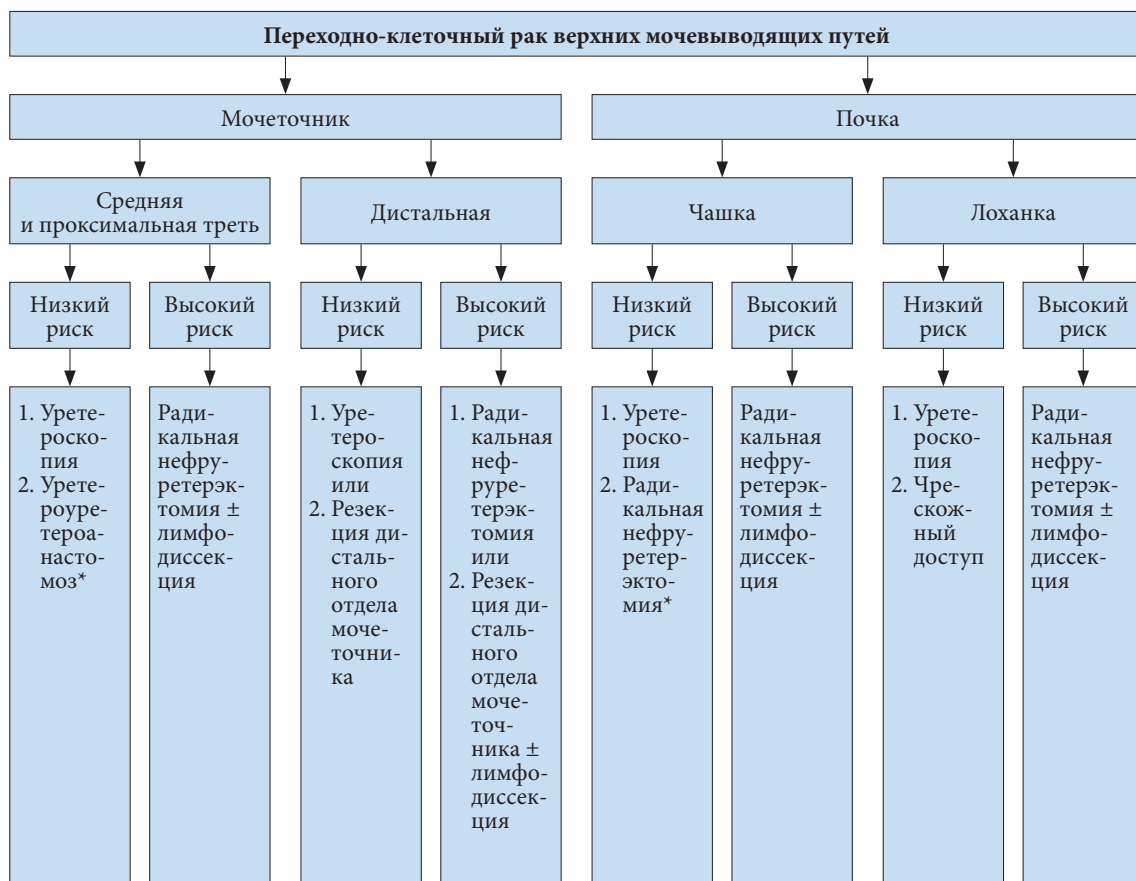
Резюме по данным литературы	УД
РНУ является стандартом лечения переходно-клеточного рака ВМП высокого риска вне зависимости от его локализации	2
Открытый, лапароскопический и робот-ассистированный доступы имеют сопоставимую эффективность при локализованном переходно-клеточном раке ВМП.	2
Неполное удаление стенки мочевого пузыря в области устья мочеточника повышает риск внутрипузырного рецидива	3
Лимфодиссекция повышает выживаемость при инвазивном переходно-клеточном раке ВМП	3
Периоперационная химиотерапия повышает выживаемость	3
Однократная внутрипузырная химиотерапия в послеоперационном периоде снижает риск внутрипузырного рецидива	1

Рекомендации	СР
РНУ показана при неметастатическом переходно-клеточном раке ВМП высокого риска	Сильная
При нелокализованном переходно-клеточном раке ВМП показана открытая РНУ	Слабая
Необходимо полностью резецировать стенку мочевого пузыря в области устья мочеточника	Сильная
При переходно-клеточном раке ВМП высокого риска показана лимфодиссекция по анатомическим шаблонам	Сильная
Пациентам с инвазивным раком ВМП показана послеоперационная системная платиносодержащая ХТ	Сильная
Для снижения риска внутрипузырного рецидива показана послеоперационная внутрипузырная ХТ	Сильная



* У пациентов с единственной почкой можно рассмотреть более консервативный подход.

Рис. 7.1. Предлагаемый алгоритм лечения локализованного переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей



1. Первый вариант лечения

2. Второй вариант лечения

* В случае невозможности эндоскопического лечения.

Рис. 7.2. Хирургическое лечение в зависимости от локализации и факторов риска

7.2. Метастатическая болезнь

7.2.1. Радикальная нефруретерэктомия

В ряде обсервационных исследований оценивали роль РНУ в лечении метастатического переходно-клеточного рака ВМП [261–264]. Несмотря на небольшое количество публикаций, РНУ повышает канцероспецифическую [261, 263, 264] и общую выживаемость у отдельных пациентов, особенно

при отсутствии противопоказаний к цисплатин-содержащей ХТ [262, 263]. Следует отметить, что эти преимущества могут относиться только к пациентам с одной локализацией метастазов [263]. Учитывая высокий риск неточностей в обсервационных исследованиях, в которых оценивали РНУ при метастатическом раке, показания к хирургическому лечению должны быть только паллиативными, с целью контроля над симптомами [18, 110] (УД: 3).

7.2.2. Метастазэктомия

В литературе отсутствуют данные по целесообразности метастазэктомии у пациентов с распространенным процессом. Результаты исследования, включавшего пациентов с раком ВМП и мочевого пузыря, свидетельствуют о безопасности и онкологической эффективности данного подхода у тщательно отобранных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 6 месяцев [265–267]. Это подтверждено в самом крупном и наиболее свежем исследовании, опубликованном на данный момент [269]. При отсутствии РКИ следует определять тактику на индивидуальной основе и принимать решение об удалении метастазов (хирургическим путем или с использованием других методов) совместно с пациентом.

7.2.3. Системная терапия

7.2.3.1. Первая линия терапии

7.2.3.1.1. Пациенты без противопоказаний к цисплатинсодержащей комбинированной химиотерапии. Экстраполируя данные по РМП и результаты небольших, одноцентровых исследований по раку ВМП, комбинированная платиносодержащая ХТ (особенно цисплатином) представляется эффективной в рамках первой линии терапии метастатического рака ВМП. Цисплатинсодержащая ХТ является стандартом лечения пациентов с распространенным и метастатическим раком ВМП, не имеющих противопоказаний [2]. Чаще всего применяется комбинация GC, хотя описаны и другие режимы. В ретроспективном анализе трех РКИ показано, что локализация первичной опухоли не оказывает влияния на выживаемость без прогрессирования или общую выживаемость у пациентов с местно-распространенным или метастатическим переходо-клеточным раком ВМП, которым проводится комбинированная платиносодержащая ХТ [270].

В литературе представлены результаты исследований, в которых оценивали роль иммунотерапии с использованием ингибиторов белка программируемой клеточной смерти-1 (PD1) или лиганда белка программируемой клеточной смерти-1 (PD-L1) в рамках первой линии терапии у пациентов с метастатическим переходо-клеточным раком, включая рак ВМП [271]. Комбинация цисплатинсодержащей ХТ и ингибиторов иммунных контрольных точек не дает преимуществ в выживаемости, и как следствие не рекомендуется [272].

7.2.3.1.2 Пациенты без противопоказаний к карбоплатинсодержащей комбинированной химиотерапии (но с противопоказаниями к карбоплатину)

При наличии противопоказаний к цисплатину рекомендуется проводить ХТ на основе карбоплатина [2]. Предпочтительным режимом является комбинация карбоплатина и гемцитабина [273].

7.2.3.1.3. Поддерживающая терапия после первой линии платиносодержащей химиотерапии

Платиносодержащая ХТ с последующей поддерживающей терапией авелумабом более предпочтительна, чем ингибиторы иммунных контрольных точек, вне зависимости от наличия экспрессии PD-L1. Результаты РКИ III фазы свидетельствуют о том, что поддерживающая терапия авелумабом после 4–6 циклов гемцитабина + цисплатин или карбоплатин позволяет увеличить общую выживаемость по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией у больных местно-распространенным или метастатическим переходо-клеточным раком, у которых не было прогрессирования и наблюдался ответ после ХТ первой линии (отношение риска 0,69; 95% ДИ: 0,56–0,86) [274, 275]. На фоне терапии авелумабом наблюдалось увеличение медианы общей выживаемости с 14 до 21 месяца. Хотя в исследовании не проводился анализ подгрупп в зависимости от локализации опухоли, почти у 30% был переходо-клеточный рак ВМП. Аналогично, в исследовании II фазы, включавшем 108 пациентов с метастатическим переходо-клеточным раком, у которых наблюдалась по крайней мере стабилизация на фоне первой линии платиносодержащей ХТ, поддерживающая терапия пембролизумабом позволила улучшить ВБП по сравнению с плацебо (5,4 и 3,0 месяца) [276].

7.2.3.1.4. Иммунотерапия у пациентов с противопоказаниями к цисплатинсодержащей химиотерапии. Пембролизумаб и атезолизумаб являются альтернативными препаратами для пациентов с положительной экспрессией PD-L1 и противопоказаниями к цисплатинсодержащей ХТ, хотя в РКИ не показано преимущества по сравнению с ХТ [272, 277]. В РКИ, посвященных дурвалумабу, также

не выявлено преимущества в общей выживаемости [278]. Согласно рекомендациям Европейского медицинского агентства (ЕМА), для выбора препаратов следует использовать биомаркеры (SP142 для атезолизумаба; 22С3 для пембролизумаба [279, 280].

По данным исследования II фазы с одной группой (n = 370), пембролизумаб вызывал объективный ответ у 22% из 69 пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком ВМП (19% от всей группы) с противопоказаниями к цисплатину [281]. Во всей когорте при экспрессии PD-L1 10% показана высокая эффективность пембролизумаба при допустимой токсичности. При использовании атезолизумаба частота объективного ответа составила 39% у 33 пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком ВМП и противопоказаниями к цисплатину (28%), включенных в исследование II фазы с одной группой (n = 119) [282]. Медиана общей выживаемости во всей когорте составила 15,9 месяца при приемлемой токсичности терапии.

В РКИ III фазы, включавшем 1213 больных метастатическим переходно-клеточным раком, из которых у 312 (26%) был рак ВМП, показано, что комбинация атезолизумаба и платиносодержащей ХТ дает преимущество в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с ХТ в режиме монотерапии [277]. В исследовании не проводилось анализа подгрупп в зависимости от локализации опухоли.

7.2.3.2. Вторая линия терапии

7.2.3.2.1. Иммунотерапия

В РКИ III фазы, включавшем 542 пациента с распространенным переходно-клеточным раком, ранее получавших платиносодержащую ХТ, показано, что пембролизумаб снижает риск летального исхода у пациентов с переходно-клеточным раком ВМП по сравнению с ХТ второй линии (паклитакселом, доцетакселом или винфлунином, по выбору исследователя). Медиана общей выживаемости составила 10,3 и 7,4 месяца соответственно (отношение риска: 0,73, 95% ДИ: 0,59–0,91) [283] с более частыми и длительными ответами в группе пембролизумаба (21% и 11%). Преимущество в общей выживаемости было более выраженным (50%) у больных переходно-клеточным раком ВМП (n = 75, 13,8%).

В исследовании IMVigor211 не показано увеличения общей выживаемости у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 в случае рецидива после ХТ препаратами платины на фоне терапии атезолизумабом [284].

В исследовании II фазы, в котором 48 пациентов с переходно-клеточным раком, рефрактерным к препаратам платины (18/48 с раком ВМП), получали кабозантиниб, наблюдался один полный и семь частичных ответов (частота объективного ответа 19%, ДИ: 9–34). Медиана ВВП составила 3,7 месяца (95% ДИ: 3–6) [285].

Частота объективного ответа для других препаратов, включая ниволумаб [286], авелумаб [287, 288] и дурвалумаб [289], в общей когорте больных метастатическим переходно-клеточным раком, резистентным к платиносодержащей ХТ, варьирует от 17,8% [289] до 19,6% [286], а медиана общей выживаемости – от 7,7 до 18,2 месяца. Эти результаты получены только в исследованиях I или II фазы без группы сравнения, и число пациентов с раком ВМП было указано только в исследовании авелумаба (n = 7/15,9%) без анализа подгрупп в зависимости от первичной локализации опухоли [288].

Комбинированная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом имеет выраженную противоопухолевую активность. В многоцентровом исследовании I/II фазы, включавшем 78 пациентов с метастатическим раком ВМП и прогрессированием после платиносодержащей ХТ, частота объективного ответа составила 38% [290]. Хотя в это исследование вошли пациенты с переходно-клеточным раком ВМП, авторы не провели анализ подгрупп. Другие комбинации иммунотерапии могут быть эффективными в рамках второй линии терапии, но к настоящему времени не получено убедительных данных [291].

7.2.3.2.2. Новые препараты

По данным исследования II фазы, включавшем 99 пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком ВМП, у которых были выявлены мутации рецептора фактора роста фибробластов (FGFR2 или 3 или слияние FGFR3) и развилось прогрессирование после ХТ первой линии, частота ответа на эрдафитиниб, ингибитор тирозинкиназы FGFR1–4, составляет 40% [292]. В подгруппе из 23 пациентов с висцеральными метастазами частота ответа составила 43%.

Конъюгаты «антитело-препарат»

В исследовании II фазы (n = 89, включая 43% больных метастатическим переходно-клеточным раком и прогрессированием после иммунотерапии ингибиторами PD-1 или PD-L1) изучали конъюгат «антитело-препарат» энфортумаба ведотина. Частота объективного ответа составила 52%, а у 20% больных наблюдался полный ответ [293].

7.2.3.3. Терапия третьей линии

В исследовании II фазы с открытым приемом 108 пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком и прогрессированием после ХТ препаратами платины или иммунотерапии получали конъюгат «антитело-препарат» сацитузумаба говитекан. Частота объективного ответа составила 27%, медиана длительности ответа 7,2 месяца, ВВП – 5,4 месяца, общей выживаемости – 10,9 месяца. Следует отметить, что в публикации не указана локализация первичной опухоли [294].

Кроме того, в заранее запланированном анализе подгрупп исследования III фазы RANGE оценивали эффективность и безопасность препарата рамуциумаб в комбинации с доцетакселом в случае прогрессирования после ХТ препаратами платины или иммунотерапии [295]. Медиана ВВП составила 3,15 месяца по сравнению с 2,73 месяца в группе доцетаксел/плацебо (отношение риска = 0,786, 95%, ДИ: 0,404–1,528, $p = 0,4877$), несмотря на более высокую пропорцию пациентов с неблагоприятным прогнозом. Для подтверждения результатов необходимо провести дополнительные исследования, поскольку результаты анализа ограничены числом пациентов и дисбалансом между лечебными группами.

7.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению метастатического переходно-клеточного рака ВМП

Резюме по данным литературы	УД
РНУ у отдельных пациентов с метастатическим раком позволяет улучшить качество жизни и онкологические результаты	3
Комбинированная цисплатинсодержащая ХТ позволяет повысить медиану выживаемости	2
При отсутствии противопоказаний комбинированная цисплатинсодержащая ХТ является стандартом лечения пациентов с распространенным или метастатическим раком	1b
Монохимиотерапия и комбинированная карбоплатинсодержащая ХТ уступают по эффективности комбинированной цисплатинсодержащей ХТ в отношении частоты полного ответа и выживаемости	3
Комбинированную ХТ без препаратов платины не сравнивали со стандартной ХТ у пациентов с или без противопоказаний к комбинированной цисплатин-содержащей ХТ	4
Поддерживающая терапия авелумабом дает преимущество в выживаемости по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией у пациентов, у которых отсутствует прогрессирование после 4-6 циклов комбинации гемцитабина с цисплатином или карбоплатином	1b
По результатам исследования III фазы, ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной платиносодержащей ХТ, которые не получали иммунную терапию	1b
По результатам исследования II фазы, ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной платиносодержащей ХТ, которые не получали иммунную терапию	2a
По результатам исследования II фазы, ингибитор PD-1 ниволумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной платиносодержащей ХТ, которые не получали иммунную терапию	2a
По результатам исследования II фазы, ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен к применению у пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком с противопоказаниями к первой линии комбинированной платиносодержащей ХТ, однако его можно использовать только при наличии экспрессии PD-L1	2a
По результатам исследования III фазы, ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен к применению у пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком с противопоказаниями к первой линии комбинированной платиносодержащей ХТ, однако его можно использовать только при наличии экспрессии PD-L1	2a
Эрдафитиниб улучшает общую выживаемость пациентов с местнораспространенным или метастатическим переходно-клеточным раком, рефрактерным к препаратам платины, и мутациями генов ДНК FGFR (FGFR2 или 3, или слияние FGFR3)	2a

Рекомендации	СР
РНУ показана в качестве паллиативного лечения пациентам с симптоматическим операбельным местно-распространенным раком ВМП	Слабая
Препараты первой линии для пациентов без противопоказаний к цисплатину	
Платиносодержащая ХТ включает схемы GC или MVAC	Сильная
Карбоплатин и комбинированная ХТ без препаратов платины не показаны	Сильная
При отсутствии прогрессирования после 4-6 циклов GC показана поддерживающая терапия авелумабом	Сильная
Препараты первой линии для пациентов с противопоказаниями к цисплатину	
Ингибиторы иммунных контрольных точек (пембролизумаб или атезолизумаб) необходимо назначать в зависимости от экспрессии PD-L1	Слабая
При отсутствии экспрессии PD-L1 показана комбинированная карбоплатин-содержащая ХТ	Сильная
При отсутствии прогрессирования после 4-6 циклов гемцитабина/карбоплатина показана поддерживающая терапия авелумабом	Сильная
Препараты второй линии	
Ингибитор иммунных контрольных точек (пембролизумаб) показан пациентам с прогрессированием метастатического рака во время или после комбинированной платиносодержащей ХТ	Сильная
Ингибитор иммунных контрольных точек (атезолизумаб или ниволумаб) показан пациентам с прогрессированием метастатического рака во время или после комбинированной платиносодержащей ХТ	Сильная
В случае резистентности к препаратам платины и наличия мутаций FGFR показан эрдафитиниб	Сильная
Винфлунин показан только пациентам с метастатическим раком в качестве препарата второй линии, если нельзя провести иммунотерапию или комбинированную ХТ. В качестве альтернативы винфлунин можно использовать в рамках третьей или последующих линий терапии	Сильная

8. Наблюдение

Риск рецидива рака ВМП и смерти изменяется по мере наблюдения после операции и, вероятно, со временем становится ниже [296]. Описана прямая связь между отсутствием рецидива при наблюдении и вероятностью выживаемости после РНУ [137]. Для выявления метакронного РМП (вероятность со временем повышается [297]), местного рецидива и отдаленных метастазов требуется самое строгое наблюдение.

Режим наблюдения включает цистоскопию и цитологическое исследование мочи [15, 297]. Развитие рецидива в мочевом пузыре не следует рассматривать как появление отдаленных метастазов. В случае выполнения органосохраняющего лечения требуется тщательный мониторинг состояния ипсилатеральных ВМП ввиду высокого риска развития рецидива [195, 298, 299] и перехода к РНУ в сроки более 5 лет [300]. Несмотря на постоянное совершенствование эндоурологической техники, наблюдение за пациентами, пролеченными консервативно, остается сложной задачей и требует повторного выполнения малоинвазивных манипуляций. Как и при РМП, после органосохраняющего лечения можно проводить ранний повторный «second-look» осмотр через 6–8 недель, но это не является рутинной практикой [2, 196]. В разделе 8.1 представлены резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению пациентов.

8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей

Резюме по данным литературы	УД
После органосохраняющего лечения требуется более частое и строгое наблюдение, чем после РНУ	3

Рекомендации	СР
После РНУ:	
<i>Опухоли низкого риска</i>	
Цистоскопия через 3 месяца, далее через 9 месяцев, далее ежегодно в течение 5 лет	Слабая
<i>Опухоли высокого риска</i>	
Цистоскопия и цитологическое исследование мочи через 3 месяца. При отрицательном результате необходимо повторять цистоскопию и цитологическое исследование мочи каждые 3 месяца в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев в течение 5 лет, далее ежегодно	Слабая
КТ-урографию и КТ органов грудной клетки необходимо проводить каждые 6 месяцев в течение 2 лет, далее ежегодно	Слабая
После органосохраняющего лечения:	
<i>Опухоли низкого риска</i>	
Цистоскопия и КТ-урография через 3 и 6 месяцев, далее ежегодно в течение 5 лет.	Слабая
Уретероскопия через 3 месяца	Слабая
<i>Опухоли высокого риска</i>	
Цистоскопия, цитологическое исследование мочи, КТ-урография и КТ органов грудной клетки через 3 и 6 месяцев, далее ежегодно	Слабая
Уретероскопия и цитологическое исследование <i>in situ</i> через 3 и 6 месяцев	Слабая

9. Литература

1. Babjuk, M., et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (T1, T1 and CIS), in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
2. Witjes, J.A., et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
3. Gakis, G., et al., EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma, in EAU Guidelines, Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022>
4. Roupr t, M., et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. Eur Urol, 2021. 79: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593530/>
5. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
7. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
8. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
9. Siegel, R.L., et al. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin, 2021. 71: 7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433946/>
10. Soria, F., et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol, 2017. 35: 379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604375/>
11. Alm s, B., et al. Higher than expected and significantly increasing incidence of upper tract urothelial carcinoma. A population based study. World J Urol, 2021. 39: 3385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420812/>
12. Green, D.A., et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. J Urol, 2013. 189: 1214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023150/>
13. Cosentino, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. World J Urol, 2013. 31: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552732/>

14. Singla, N., et al. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. *J Urol*, 2017. 197: 1208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887951/>
15. Xylinas, E., et al. Multifocal Carcinoma In Situ of the Upper Tract Is Associated With High Risk of Bladder Cancer Recurrence. *Eur Urol*, 2012. 61: 1069. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22402109/>
16. Li, W.M., et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2010. 57: 963. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079965/>
17. Miller, E.B., et al. Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. *Urology*, 1993. 42: 26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8328123/>
18. Herr, H.W. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 1099. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9508196/>
19. Nishiyama, N., et al. Upper tract urothelial carcinoma following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: Results from a multi-institutional retrospective study. *Urol Oncol*, 2018. 36: 306.e9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550096/>
20. Sanderson, K.M., et al. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *BJU Int*, 2007. 100: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17428248/>
21. Ayyathurai, R., et al. Monitoring of the upper urinary tract in patients with bladder cancer. *Indian J Urol*, 2011. 27: 238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21814316/>
22. Margulis, V., et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*, 2009. 115: 1224. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19156917/UPPER-URINARY-TRACT-UROTHELIAL-CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022 25](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19156917/UPPER-URINARY-TRACT-UROTHELIAL-CARCINOMA-LIMITED-UPDATE-2022-25)
23. Aziz, A., et al. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2021. 19: e184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153919/>
24. Browne, B.M., et al. An Analysis of Staging and Treatment Trends for Upper Tract Urothelial Carcinoma in the National Cancer Database. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506950/>
25. Shariat, S.F., et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2011. 29: 481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20886219/>
26. Audenet, F., et al. Clonal Relatedness and Mutational Differences between Upper Tract and Bladder Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2019. 25: 967. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352907/>
27. Umar, A., et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96: 261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14970275/>
28. Therkildsen, C., et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol*, 2018. 12: 1286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791078/>
29. Roupret, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol*, 2008. 54: 1226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715695/>
30. Acher, P., et al. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int*, 2010. 106: 300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553255/>
31. Ju, J.Y., et al. Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 2018. 42: 1549. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30148743/>
32. Metcalfe, M.J., et al. Universal Point of Care Testing for Lynch Syndrome in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2018. 199: 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797715/>

33. Pradere, B., et al. Lynch syndrome in upper tract urothelial carcinoma: significance, screening, and surveillance. *Curr Opin Urol*, 2017. 27: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533503/>
34. Audenet, F., et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patientspecific risk identification tool. *BJU Int*, 2012. 110: E583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22703159/>
35. Gayhart, M.G., et al. Universal Mismatch Repair Protein Screening in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 2020. 154: 792.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789450/>
36. Schneider, B., et al. Loss of Mismatch-repair Protein Expression and Microsatellite Instability in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Clinicopathologic Implications. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340874/>
37. Ito, T., et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with upper urinary tract carcinoma in a Japanese hospital-based population. *Jpn J Clin Oncol*, 2020. 50: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665498/>
38. Colin, P., et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*, 2009. 104: 1436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689473/>
39. Dickman K.G., et al. Epidemiology and Risk Factors for Upper Urinary Urothelial Cancers, In: *Upper Tract Urothelial Carcinoma*. 2015, Springer: New York, NY, USA.
40. McLaughlin, J.K., et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res*, 1992. 52: 254.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1728398/>
41. Crivelli, J.J., et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2014. 65: 742.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810104/> 26 UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022
42. Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst*, 2018. 110: 527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228305/>
43. Chen C-H., et al. Arsenics and urothelial carcinoma. In: *Health Hazards of Environmental Arsenic Poisoning from Epidemic to Pandemic*, Chen C.J., Editor. 2011, World Scientific: Taipei.
<https://tmu.pure.elsevier.com/en/publications/health-hazards-of-environmental-arsenic-poisoningfrom-epidemic-t>
44. Lopez, J.F., et al. Arsenic exposure is associated with significant upper tract urothelial carcinoma health care needs and elevated mortality rates. *Urol Oncol*, 2020. 38: 638.e7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088105/>
45. Grollman, A.P. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environ Mol Mutagen*, 2013. 54: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238808/>
46. Aristolochic acids. *Rep Carcinog*, 2011. 12: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21822318/>
47. Cosyns, J.P. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. *Drug Saf*, 2003. 26: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12495362/>
48. Rosenquist, T.A., et al. Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease. *DNA Repair (Amst)*, 2016. 44: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27237586/>
49. Jelakovic, B., et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int*, 2012. 81: 559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071594/>
50. Chen, C.H., et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109: 8241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22493262/>
51. Nortier, J.L., et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med*, 2000. 342: 1686.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10841870/>
52. Sidorenko, V.S., et al. Bioactivation of the human carcinogen aristolochic acid. *Carcinogenesis*, 2014. 35: 1814.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24743514/>
53. Hoang, M.L., et al. Mutational signature of aristolochic acid exposure as revealed by whole-exome sequencing. *Sci Transl Med*, 2013. 5: 197ra102.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926200/>
54. Huang, C.C., et al. Gender Is a Significant Prognostic Factor for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Large Hospital-Based Cancer Registry Study in an Endemic Area. *Front Oncol*, 2019. 9: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949449/>
 55. Xiong, G., et al. Aristolochic acid containing herbs induce gender-related oncological differences in upper tract urothelial carcinoma patients. *Cancer Manag Res*, 2018. 10: 6627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584358/>
 56. Chen, C.H., et al. Additive Effects of Arsenic and Aristolochic Acid in Chemical Carcinogenesis of Upper Urinary Tract Urothelium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021. 30: 317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33277322/>
 57. Zaitzu, M., et al. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol*, 2017. 48: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28364670/>
 58. Roupret, M., et al. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. *J Urol*, 2012. 187: 424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177160/>
 59. Kiss, B., et al. Stenting Prior to Cystectomy is an Independent Risk Factor for Upper Urinary Tract Recurrence. *J Urol*, 2017. 198: 1263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603003/>
 60. Sountoulides, P., et al. Does Ureteral Stenting Increase the Risk of Metachronous Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients with Bladder Tumors? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Urol*, 2021. 205: 956.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284711/> UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022 27
 61. Sakano, S., et al. Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2015. 20: 362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24964974/>
 62. Ouzzane, A., et al. Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*, 2011. 37: 366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21257269/>
 63. Rink, M., et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012. 188: 398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698626/>
 64. Mori, K., et al. Prognostic Value of Variant Histology in Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 203: 1075.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479406/>
 65. Perez-Montiel, D., et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol*, 2006. 19: 494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474378/>
 66. Desai, F.S., et al. Retrospective Evaluation of Risk Factors and Immunohistochemical Findings for Pre-Neoplastic and Neoplastic lesions of Upper Urinary Tract in Patients with Chronic Nephrolithiasis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. 16: 8293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26745075/>
 67. Zamboni, S., et al. Incidence and survival outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma diagnosed with variant histology and treated with nephroureterectomy. *BJU Int*, 2019. 124: 738.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30908835/>
 68. Kim, J.K., et al. Variant histology as a significant predictor of survival after radical nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2017. 35: 458 e9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347659/>
 69. Albadine, R., et al. PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34: 965.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20463571/>
 70. Soukup, V., et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457661/>
 71. Subiela, J.D., et al. Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in predicting stage and grade at final pathology in upper tract urothelial carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2020. 46: 1989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32674841/>

72. Brierley, J.D., et al. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. 2016.
<https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
73. Moch H, H.P., et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. 2016, Lyon.
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHOClassification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
74. Sauter, G., et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias, In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 2004, IARC Press: Lyon.
<https://isbndata.org/978-92-832-2415-0/pathology-and-genetics-of-tumours-of-the-urinarysystemand-male-genital-organs-iarc-who-classification-of-tumours>
75. Fujii, Y., et al. Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell*, 2021. 39: 793.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34129823/>
76. Inman, B.A., et al. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer*, 2009. 115: 2853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19434668/>
77. Cowan, N.C. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol*, 2012. 9: 218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22410682/28> UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022
78. Baard, J., et al. Contemporary patterns of presentation, diagnostics and management of upper tract urothelial cancer in 101 centres: the Clinical Research Office of the Endourological Society Global upper tract urothelial carcinoma registry. *Curr Opin Urol*, 2021. 31: 354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009177/>
79. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007. 99: 1363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17428251/>
80. Janisch, F., et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2020. 38: 1165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321509/>
81. Verhoest, G., et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol*, 2011. 29: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3526475/>
82. Mill n-Rodr guez, F., et al. Conventional CT signs in staging transitional cell tumors of the upper urinary tract. *Eur Urol*, 1999. 35: 318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10087395/>
83. Takahashi, N., et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*, 2010. 183: 1330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171676/>
84. Razavi, S.A., et al. Comparative effectiveness of imaging modalities for the diagnosis of upper and lower urinary tract malignancy: a critically appraised topic. *Acad Radiol*, 2012. 19: 1134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717592/>
85. Witjes, J.A., et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol*, 2010. 57: 607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20116164/>
86. Rosenthal DL, W.E., et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Switzerland.
<https://www.springer.com/gp/book/9783319228631>
87. Messer, J., et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2011. 108: 701.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21320275/>
88. Malm, C., et al. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. *Scand J Urol*, 2017. 51: 137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385123/>
89. Messer, J.C., et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 904.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906967/>
90. Wang, L.J., et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol*, 2009. 181: 524.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19100576/>

91. Lee, K.S., et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol*, 2010. 65: 185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152273/>
92. McHale, T., et al. Comparison of urinary cytology and fluorescence in situ hybridization in the detection of urothelial neoplasia: An analysis of discordant results. *Diagn Cytopathol*, 2019. 47: 282.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417563/>
93. Jin, H., et al. A comprehensive comparison of fluorescence in situ hybridization and cytology for the detection of upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97: e13859.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593189/>
94. Rojas, C.P., et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1696.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819696/>
95. Smith, A.K., et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology*, 2011. 78: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550642/>
96. Ishikawa, S., et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*, 2010. 184: 883.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643446/> UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022 29
97. Clements, T., et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. *J Endourol*, 2012. 26: 398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192113/>
98. Brien, J.C., et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2010. 184: 69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478585/>
99. Sharma, V., et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 206: 558.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33908802/>
100. Bus, M.T., et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. *J Endourol*, 2015. 29: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178057/>
101. Knoedler, J.J., et al. Advances in the management of upper tract urothelial carcinoma: improved endoscopic management through better diagnostics. *Ther Adv Urol*, 2018. 10: 421.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574202/>
102. Breda, A., et al. Correlation Between Confocal Laser Endomicroscopy (Cellvizio((R))) and Histological Grading of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Step Forward for a Better Selection of Patients Suitable for Conservative Management. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 954.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753800/>
103. Bus, M.T., et al. Optical Coherence Tomography as a Tool for In Vivo Staging and Grading of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Study of Diagnostic Accuracy. *J Urol*, 2016. 196: 1749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475968/>
104. Coll Ruvolo, C., et al. Tumor Size Predicts Muscle-invasive and Non-organ-confined Disease in Upper Tract Urothelial Carcinoma at Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737024/>
105. Voskuilen, C.S., et al. Diagnostic Value of (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591037/>
106. Kim, H.S., et al. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 7464.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27448978/>
107. Coll Ruvolo, C., et al. Incidence and Survival Rates of Contemporary Patients with Invasive Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293235/>
108. Mori, K., et al. Differential Effect of Sex on Outcomes after Radical Surgery for Upper Tract and Bladder Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995432/>

109. Matsumoto, K., et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int*, 2011. 108: E304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21507184/>
110. Simsir, A., et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol*, 2011. 43: 1039.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21547471/>
111. Rink, M., et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol*, 2013. 63: 1082.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22743166/>
112. Xylinas, E., et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int*, 2014. 114: 56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053463/>
113. Shigeta, K., et al. A Novel Risk-based Approach Simulating Oncological Surveillance After Radical Nephroureterectomy in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395480/>
114. Sundi, D., et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. *Urol Oncol*, 2012. 30: 266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20869888/>
115. Gadzinski, A.J., et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol*, 2012. 26: 566.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21879886/> 30 UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022
116. Lee, J.N., et al. Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Surg Oncol*, 2014. 110: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059848/>
117. Waldert, M., et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int*, 2010. 105: 812.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19732052/>
118. Xia, L., et al. Impact of surgical waiting time on survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: A national cancer database study. *Urol Oncol*, 2018. 36: 10 e15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031419/>
119. Kluth, L.A., et al. Predictors of survival in patients with disease recurrence after radical nephroureterectomy. *BJU Int*, 2014. 113: 911.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053651/>
120. Aziz, A., et al. Comparative analysis of comorbidity and performance indices for prediction of oncological outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma who were treated with radical nephroureterectomy. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24856977/>
121. Chromecki, T.F., et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2011. 29: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499902/>
122. Tanaka, N., et al. Patient characteristics and outcomes in metastatic upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the experience of Japanese multi-institutions. *BJU Int*, 2013. 112: E28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795795/>
123. Berod, A.A., et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. *BJU Int*, 2012. 110: E1035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22568669/>
124. Carrion, A., et al. Intraoperative prognostic factors and atypical patterns of recurrence in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with laparoscopic radical nephroureterectomy. *Scand J Urol*, 2016. 50: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926709/>
125. Ehdaie, B., et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 186: 66.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571333/>
126. Yeh, H.C., et al. Interethnic differences in the impact of body mass index on upper tract urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2021. 39: 491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318857/>
127. Dalpiaz, O., et al. Validation of the pretreatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer*, 2014. 110: 2531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691424/>

128. Vartolomei, M.D., et al. Is neutrophil-to-lymphocytes ratio a clinical relevant preoperative biomarker in upper tract urothelial carcinoma? A meta-analysis of 4385 patients. *World J Urol*, 2018. 36: 1019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29468284/>
129. Mori, K., et al. Prognostic value of preoperative blood-based biomarkers in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2020. 38: 315. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088103/>
130. Zheng, Y., et al. Combination of Systemic Inflammation Response Index and Platelet-to- Lymphocyte Ratio as a Novel Prognostic Marker of Upper Tract Urothelial Carcinoma After Radical Nephroureterectomy. *Front Oncol*, 2019. 9: 914. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31620369/>
131. Liu, J., et al. The prognostic significance of preoperative serum albumin in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*, 2018. 38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685957/>
132. Soria, F., et al. Prognostic value of the systemic inflammation modified Glasgow prognostic score in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) treated with radical nephroureterectomy: Results from a large multicenter international collaboration. *Urol Oncol*, 2020. 38: 602.e11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32037197/> UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022 31
133. Mori, K., et al. Prognostic role of preoperative De Ritis ratio in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy. *Urol Oncol*, 2020. 38: 601.e17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127252/>
134. Xu, H., et al. Pretreatment elevated fibrinogen level predicts worse oncologic outcomes in upper tract urothelial carcinoma. *Asian J Androl*, 2020. 22: 177. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169138/>
135. Mbeutcha, A., et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *World J Urol*, 2017. 35: 337. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101100/>
136. van Doeveren, T., et al. Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017. *BJU Int*, 2021. 128: 343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33690922/>
137. Rosiello, G., et al. Contemporary conditional cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with nonmetastatic urothelial carcinoma of upper urinary tract. *J Surg Oncol*, 2020. 121: 1154. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107785/>
138. Yafi, F.A., et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int*, 2012. 110: E7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177329/>
139. Ouzzane, A., et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol*, 2011. 60: 1258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21665356/>
140. Lughezzani, G., et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381168/>
141. Kaczmarek, K., et al. Survival differences of patients with ureteral versus pelvicalyceal tumours: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*, 2021. 17: 603. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34025829/>
142. Chromecki, T.F., et al. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. *Eur Urol*, 2012. 61: 245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975249/>
143. Williams, A.K., et al. Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415596/>
144. Hurel, S., et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2015. 33: 335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24810657/>
145. Lwin, A.A., et al. Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter: Does Location Make a Difference? *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: 45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786118/>

146. Ito, Y., et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 185: 1621. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419429/>
147. Foerster, B., et al. The Performance of Tumor Size as Risk Stratification Parameter in Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). *Clin Genitourin Cancer*, 2021. 19: 272.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046411/>
148. Yu, J., et al. Impact of squamous differentiation on intravesical recurrence and prognosis of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Ann Transl Med*, 2019. 7: 377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555691/>
149. Pelcovits, A., et al. Outcomes of upper tract urothelial carcinoma with isolated lymph node involvement following surgical resection: implications for multi-modal management. *World J Urol*, 2020. 38: 1243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388818/>
150. Fajkovic, H., et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2012. 187: 845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22248522/32> UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022
151. Roscigno, M., et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 776. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21798659/>
152. Raza, S.J., et al. Lymph node density for stratification of survival outcomes with node positive upper tract urothelial carcinoma. *Can J Urol*, 2019. 26: 9852. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469641/>
153. Roupret, M., et al. Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. *J Urol*, 2013. 189: 1662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23103802/>
154. Lughezzani, G., et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 2010. 75: 118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864000/>
155. Nazzani, S., et al. Rates of lymph node invasion and their impact on cancer specific mortality in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2019. 45: 1238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30563773/>
156. Kikuchi, E., et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075275/>
157. Novara, G., et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur Urol*, 2010. 57: 1064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20071073/>
158. Liu, W., et al. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*, 2019. 2019: 7386140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565103/>
159. Godfrey, M.S., et al. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int*, 2012. 110: 798. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313599/>
160. Samaratunga, H., et al. Data Set for the Reporting of Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter-Nephroureterectomy and Ureterectomy Specimens: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol*, 2019. 43: e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31192862/>
161. Colin, P., et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 3613. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22843187/>
162. Zigeuner, R., et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol*, 2010. 57: 575. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19959276/>
163. Seitz, C., et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. *J Urol*, 2010. 184: 1895. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846680/>

164. Martini, A., et al. Pathological downstaging as a novel endpoint for the development of neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30801918/>
165. Singla, N., et al. Pathologic stage as a surrogate for oncologic outcomes after receipt of neoadjuvant chemotherapy for high-grade upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2020. 38: 933.e7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430254/>
166. Remzi, M., et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int*, 2009. 103: 307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990163/>
167. Fritsche, H.M., et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2012. 30: 666. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933445/>
168. Liu, H.Y., et al. The Prognostic Impact of Tumor Architecture for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Propensity Score-Weighted Analysis. *Front Oncol*, 2021. 11: 613696. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718167/UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022 33>
169. Gao, X., et al. Concomitant carcinoma in situ as a prognostic factor in the upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2020. 38: 574. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273049/>
170. Redrow, G.P., et al. Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction. *J Urol*, 2017. 197: 287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664578/>
171. Roscigno, M., et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int*, 2012. 110: 674. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22348322/>
172. Scarpini, S., et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol Oncol*, 2012. 30: 182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20189840/>
173. Roupret, M., et al. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol*, 2014. 66: 181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361259/>
174. Seisen, T., et al. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol*, 2015. 12: 155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25708579/>
175. Foerster, B., et al. Pretreatment Risk Stratification for Endoscopic Kidney-sparing Surgery in Upper Tract Urothelial Carcinoma: An International Collaborative Study. *Eur Urol*, 2021. 80: 507. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023164/>
176. Katayama, S., et al. Accuracy and Clinical Utility of a Tumor Grade- and Stage-based Predictive Model in Localized Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34053904/>
177. Marcq, G., et al. Novel Classification for Upper Tract Urothelial Carcinoma to Better Risk-stratify Patients Eligible for Kidney-sparing Strategies: An International Collaborative Study. *Eur Urol Focus*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773965/>
178. Favaretto, R.L., et al. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int*, 2012. 109: 77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631698/>
179. Petros, F.G., et al. Preoperative multiplex nomogram for prediction of high-risk nonorgan-confined upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2019. 37: 292 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584035/>
180. Yoshida, T., et al. Development and external validation of a preoperative nomogram for predicting pathological locally advanced disease of clinically localized upper urinary tract carcinoma. *Cancer Med*, 2020. 9: 3733. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253820/>
181. Margulis, V., et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*, 2010. 184: 453. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620397/>
182. Cha, E.K., et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2012. 61: 818. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284969/>

183. Yates, D.R., et al. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *Br J Cancer*, 2012. 106: 1083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22374463/>
184. Seisen, T., et al. Postoperative nomogram to predict cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with localised and/or locally advanced upper tract urothelial carcinoma without metastasis. *BJU Int*, 2014. 114: 733. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447471/>
185. Ku, J.H., et al. External validation of an online nomogram in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer*, 2013. 109: 1130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23949152/>
186. Krabbe, L.M., et al. Postoperative Nomogram for Relapse-Free Survival in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2017. 197: 580. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670916/34 UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022>
187. Zhang, G.L., et al. A Model for the Prediction of Survival in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma After Surgery. *Dose Response*, 2019. 17: 1559325819882872. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662711/>
188. Seisen, T., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 2015. 67: 1122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25488681/>
189. Zhang, X., et al. Development and Validation of a Model for Predicting Intravesical Recurrence in Organ-confined Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Patients after Radical Nephroureterectomy: a Retrospective Study in One Center with Long-term Follow-up. *Pathol Oncol Res*, 2020. 26: 1741. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643022/>
190. Marchioni, M., et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2017. 120: 313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28621055/>
191. Guo, R.Q., et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. *BJU Int*, 2018. 121: 184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032580/>
192. Seisen, T., et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 70: 1052. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477528/>
193. Cutress, M.L., et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int*, 2012. 110: 1608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564677/>
194. Cutress, M.L., et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int*, 2012. 110: 614. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22471401/>
195. Cornu, J.N., et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol*, 2010. 28: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20044752/>
196. Villa, L., et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol*, 2016. 34: 1201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699629/>
197. Vemana, G., et al. Survival Comparison Between Endoscopic and Surgical Management for Patients With Upper Tract Urothelial Cancer: A Matched Propensity Score Analysis Using Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Data. *Urology*, 2016. 95: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233931/>
198. Roupret, M., et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol*, 2007. 51: 709. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16911852/>
199. Jeldres, C., et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J Urol*, 2010. 183: 1324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171666/>

200. Colin, P., et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int*, 2012. 110: 1134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22394612/>
201. Lughezzani, G., et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: A population-based study of 2299 patients. *Euro J Cancer*. 45: 3291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19615885/>
202. Ou, Y.C., et al. Long-term outcomes of total ureterectomy with ileal-ureteral substitution treatment for ureteral cancer: a single-center experience. *BMC Urol*, 2018. 18: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170590/>
203. Giannarini, G., et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol*, 2011. 60: 955.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21807456/> UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022 35
204. Irie, A., et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology*, 2002. 59: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796281/>
205. Horiguchi, H., et al. Impact of bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract carcinoma in situ: comparison of oncological outcomes with radical nephroureterectomy. *Med Oncol*, 2018. 35: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480348/>
206. Tomisaki, I., et al. Efficacy and Tolerability of Bacillus Calmette-Guerin Therapy as the First-Line Therapy for Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ. *Cancer Invest*, 2018. 36: 152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29393701/>
207. Yossepowitch, O., et al. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: implications for upper urinary tract instillation. *J Urol*, 2005. 173: 890.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711312/>
208. Foerster, B., et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. *Urol Oncol*, 2019. 37: 430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30846387/>
209. Gallioli, A., et al. Adjuvant Single-Dose Upper Urinary Tract Instillation of Mitomycin C After Therapeutic Ureteroscopy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Single-Centre Prospective Non- Randomized Trial. *J Endourol*, 2020. 34: 573.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164441/>
210. Kleinmann, N., et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 776.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631491/>
211. Roupret, M., et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol*, 2009. 27: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19020880/>
212. Ong, A.M., et al. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol*, 2003. 170: 1301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501747/>
213. Peyronnet, B., et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154042/>
214. Simone, G., et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol*, 2009. 56: 520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560259/>
215. Favaretto, R.L., et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? *Eur Urol*, 2010. 58: 645.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724065/>
216. Walton, T.J., et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. *BJU Int*, 2011. 108: 406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21078048/>
217. Ni, S., et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*, 2012. 61: 1142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22349569/>

218. Ariane, M.M., et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21691878/>
219. Adibi, M., et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. *Int J Urol*, 2012. 19: 1060.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22882743/>
220. Sui, W., et al. The Impact of Hospital Volume on Short-term and Long-term Outcomes for Patients Undergoing Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology*, 2021. 147: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891638/>
221. Clements, M.B., et al. Robotic-Assisted Surgery for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Comparative Survival Analysis. *Ann Surg Oncol*, 2018. 25: 2550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948423/36> UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022
222. Rodriguez, J.F., et al. Utilization and Outcomes of Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma by Surgical Approach. *J Endourol*, 2017. 31: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28537436/>
223. Aboumohamed, A.A., et al. Oncologic Outcomes Following Robot-Assisted Laparoscopic Nephroureterectomy with Bladder Cuff Excision for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2015. 194: 1561.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192256/>
224. Xylinas, E., et al. Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 2014. 65: 210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579047/>
225. Xylinas, E., et al. Prediction of Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy: Development of a Clinical Decision-making Tool. *Eur Urol*, 2014. 65: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24070577/>
226. Phe, V., et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int*, 2011. 108: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21070580/>
227. Kondo, T., et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol*, 2010. 17: 848.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20812922/>
228. Dominguez-Escrig, J.L., et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158169/>
229. Dong, F., et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. *Int J Clin Oncol*, 2019. 24: 296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334174/>
230. Lenis, A.T., et al. Role of surgical approach on lymph node dissection yield and survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2018. 36: 9 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29066013/>
231. Moschini, M., et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2017. 35: 1541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28247066/>
232. Zareba, P., et al. Association between lymph node yield and survival among patients undergoing radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper tract. *Cancer*, 2017. 123: 1741.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28152158/>
233. Xylinas, E., et al. External validation of the pathological nodal staging score in upper tract urothelial carcinoma: A population-based study. *Urol Oncol*, 2017. 35: 33 e21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816402/>
234. Xylinas, E., et al. Prediction of true nodal status in patients with pathological lymph node negative upper tract urothelial carcinoma at radical nephroureterectomy. *J Urol*, 2013. 189: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23253960/>
235. Matin, S.F., et al. Patterns of Lymphatic Metastases in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Proposed Dissection Templates. *J Urol*, 2015. 194: 1567.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094807/>

236. Kondo, T., et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the renal pelvis: a prospective study. *Int J Urol*, 2014. 21: 453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24754341/>
237. Matin, S.F., et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer*, 2010. 116: 3127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564621/>
238. Liao, R.S., et al. Comparison of Pathological Stage in Patients Treated with and without Neoadjuvant Chemotherapy for High Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2018. 200: 68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307680/>
239. Meng, X., et al. High Response Rates to Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology*, 2019. 129: 146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930207/UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022 37>
240. Almassi, N., et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Response in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Extirpative Surgery. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e1237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217764/>
241. Margulis, V., et al. Phase II Trial of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Followed by Extirpative Surgery in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2020. 203: 690.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31702432/>
242. Leow, J.J., et al. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. *Eur Urol*, 2021. 79: 635.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798146/>
243. Kubota, Y., et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. *Oncotarget*, 2017. 8: 101500.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29254181/>
244. Hosogoe, S., et al. Platinum-based Neoadjuvant Chemotherapy Improves Oncological Outcomes in Patients with Locally Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 946.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753881/>
245. Porten, S., et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer*, 2014. 120: 1794.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633966/>
246. Birtle, A., et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2020. 395: 1268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145825/>
247. Kaag, M.G., et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol*, 2010. 58: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20619530/>
248. Lane, B.R., et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer*, 2010. 116: 2967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564402/>
249. Tully, K.H., et al. Differences in survival and impact of adjuvant chemotherapy in patients with variant histology of tumors of the renal pelvis. *World J Urol*, 2020. 38: 2227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748954/>
250. Bajorin, D.F., et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021. 384: 2102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077643/>
251. Hahn, A.W., et al. Effect of Adjuvant Radiotherapy on Survival in Patients with Locoregional Urothelial Malignancies of the Upper Urinary Tract. *Anticancer Res*, 2016. 36: 4051.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466512/>
252. Huang, Y.C., et al. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *Sci Rep*, 2016. 6: 38175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27910890/>
253. Czito, B., et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol*, 2004. 172: 1271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371822/>
254. Iwata, T., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol*, 2019. 37: 659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255542/>

255. O'Brien, T., et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol*, 2011. 60: 703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684068/>
256. Ito, A., et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 1422.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460707/>
257. Hwang, E.C., et al. Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 5: Cd013160.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102534/38 UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022>
258. Fang, D., et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*, 2013. 91: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23948770/>
259. Harraz, A.M., et al. Single Versus Maintenance Intravesical Chemotherapy for the Prevention of Bladder Recurrence after Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e1108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31594736/>
260. Yamamoto, S., et al. Intravesical irrigation might prevent bladder recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Int J Urol*, 2019. 26: 791.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081198/>
261. Dong, F., et al. How do organ-specific metastases affect prognosis and surgical treatment for patients with metastatic upper tract urothelial carcinoma: first evidence from population based data. *Clin Exp Metastasis*, 2017. 34: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29500709/>
262. Seisen, T., et al. Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 2017. 71: 714.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27912971/>
263. Moschini, M., et al. Efficacy of Surgery in the Primary Tumor Site for Metastatic Urothelial Cancer: Analysis of an International, Multicenter, Multidisciplinary Database. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307962/>
264. Nazzani, S., et al. Survival Effect of Nephroureterectomy in Metastatic Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005472/>
265. Siefker-Radtke, A.O., et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol*, 2004. 171: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665863/>
266. Abe, T., et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Eur Urol*, 2007. 52: 1106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17367917/>
267. Lehmann, J., et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol*, 2009. 55: 1293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19058907/>
268. Faltas, B.M., et al. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. *Urol Oncol*, 2018. 36: 9 e11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988653/>
269. Lemke, E., et al. The Role of Metastasectomy in Urothelial Carcinoma: Where Are We in 2020? *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085986/>
270. Moschini, M., et al. Impact of Primary Tumor Location on Survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies. *J Urol*, 2018. 199: 1149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158104/>
271. Gust, K.M., et al. Update on systemic treatment of upper tract urothelial carcinoma: a narrative review of the literature. *Transl Androl Urol*, 2021. 10: 4051.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34804847/>
272. Powles, T., et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 931.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051178/>

273. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/ carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162575/>
274. Powles, T., et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 2020. 383: 1218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/>
275. Powles, T., et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol*, 2020. 38: LBA1.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1 UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022 39
276. Galsky, M.D., et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271672/>
277. Galsky, M.D., et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 395: 1547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416780/>
278. Powles, T., et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1574.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971005/>
279. European Medicines Agency. Tecentriq – atezolizumab. 2017 [access date March 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
280. European Medicines Agency. Keytruda – pembrolizumab. 2015 [access date March 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
281. Vuky, J., et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J. Clin Oncol*, 2020. 38: 2658.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552471/>
282. Balar, A.V., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939400/>
283. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 2017. 376: 1015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212060/>
284. Powles, T., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018. 391: 748.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268948/>
285. Apolo, A.B., et al. Cabozantinib in patients with platinum-refractory metastatic urothelial carcinoma: an open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1099.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32645282/>
286. Sharma, P., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 312.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131785/>
287. Patel, M.R., et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2018. 19: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217288/>
288. Apolo, A.B., et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 2117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375787/>
289. Powles, T., et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol*, 2017. 3: e172411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817753/>
290. Sharma, P., et al. Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 1608.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100038/>

291. Siefker-Radtke, A., et al. Immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma: focus on immune checkpoint inhibition. *Nat Rev Urol*, 2018. 15: 112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205200/>
292. Loriot, Y., et al. Erdaftinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 381: 338.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340094/>
293. Yu, E.Y., et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 872.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991512/> 40 UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE 2022
294. Tagawa, S.T., et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 2474.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33929895/>
295. Drakaki, A., et al. Docetaxel with or without Ramucirumab after Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors in Advanced Urothelial Carcinoma: A Pre-Specified Subgroup Analysis from the Phase 3 RANGE Trial. *Bladder Cancer*, 2020. 6: 43.
<https://content.iospress.com/articles/bladder-cancer/blc190252>
296. Ploussard, G., et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. *Eur. Urol.*, 2015. 67: 803.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145551/>
297. Shigeta, K., et al. The Conditional Survival with Time of Intravesical Recurrence of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*, 2017. 198: 1278.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634017/>
298. Mandalapu, R.S., et al. Update of the ICUD-SIU consultation on upper tract urothelial carcinoma 2016: treatment of low-risk upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol*, 2017. 35: 355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233780/>
299. Bagley, D.H., et al. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol*, 2010. 28: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20229233/>
300. Mohapatra, A., et al. Importance of long-term follow-up after endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma and factors leading to surgical management. *Int Urol Nephrol*, 2020. 52: 1465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157621/>

10. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по опухолям ВМП предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>.

Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря

J.A. Witjes (председатель), H.M. Bruins, A. Carrion, R. Cathomas,
E.M. Comperat, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, G. Gakis, A.G. van der Heijden,
A. Lorch, R.P. Meijer, M.I. Milowsky, V. Panebianco, M. Rink,
G.N. Thalmann, E. Veskimäe

Адвокаты пациентов: J. Redlef, S. Sabjornsen

Помощники в написании рекомендаций:
E. Linares Espinós, L.S. Mertens, M. Rouanne, Y. Neuzillet

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Б.Я. Алексеев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	6
1.1.	Цели и задачи	6
1.2.	Состав рабочей группы	6
1.3.	Доступные публикации	6
1.4.	История публикаций и резюме по изменениям	6
1.4.1.	История публикаций	6
1.4.2.	Резюме по изменениям	6
2.	МЕТОДЫ	9
2.1.	Поиск данных	9
2.2.	Рецензирование	9
2.2.1.	Публичное рецензирование	9
2.3.	Будущие цели	10
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	10
3.1.	Эпидемиология	10
3.2.	Этиология	10
3.2.1.	Курение табака	10
3.2.2.	Профессиональная вредность (контакт с химическими веществами)	11
3.2.3.	Лучевая терапия	11
3.2.4.	Пищевые факторы	11
3.2.5.	Метаболические расстройства	11
3.2.6.	Шистосомоз мочевого пузыря и хроническая инфекция мочевыводящих путей	11
3.2.7.	Пол	12
3.2.8.	Генетические факторы	12
3.2.9.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и факторам риска	12
3.3.	Морфологическое исследование	13
3.3.1.	Подготовка препарата после трансуретральной резекции и радикальной цистэктомии	13
3.3.2.	Морфология инвазивного рака мочевого пузыря	13
3.3.3.	Рекомендации по исследованию препарата	14
3.3.4.	Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря	14
4.	СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	14
4.1.	Морфологическое стадирование	14
4.2.	TNM-классификация	14
5.	ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ	15
5.1.	Первичная диагностика	15
5.1.1.	Симптомы	15
5.1.2.	Физикальное обследование	15
5.1.3.	Методы визуализации	15
5.1.4.	Цитологическое исследование мочи	16
5.1.5.	Цистоскопия	16
5.1.6.	Трансуретральная резекция инвазивного рака мочевого пузыря	16
5.1.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной оценке больных с подозрением на мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря	17
5.1.8.	Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря	17

5.2.	Методы визуализации для стадирования мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	17
5.2.1.	Оценка местного распространения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	18
5.2.1.1.	Стадирование мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с помощью магнитно-резонансной томографии	18
5.2.1.2.	Стадирование мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с помощью компьютерной томографии	18
5.2.2.	Диагностика поражения лимфатических узлов	19
5.2.3.	Переходно-клеточный рак верхних мочевыводящих путей	19
5.2.3.1.	Компьютерная томография	19
5.2.3.2.	Магнитно-резонансная томография	19
5.2.4.	Отдаленные метастазы (за исключением лимфатических узлов)	19
5.2.5.	Перспективные направления	19
5.2.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по стадированию инвазивного рака мочевого пузыря	20
5.3.	Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря и сопутствующие заболевания	20
5.3.1.	Оценка сопутствующих заболеваний	21
5.3.2.	Шкалы оценки сопутствующих заболеваний	23
5.3.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по шкалам сопутствующих заболеваний	24
6.	МАРКЕРЫ	24
6.1.	Введение	24
6.2.	Прогностические маркеры	24
6.2.1.	Патоморфологические и клинические маркеры	24
6.2.2.	Молекулярные маркеры	25
6.2.2.1.	Молекулярные группы, разработанные в проекте атласа ракового генома	25
6.3.	Предиктивные маркеры	25
6.3.1.	Клинические и патоморфологические параметры	25
6.3.2.	Молекулярные маркеры	26
6.4.	Заключение	27
6.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по маркерам переходно-клеточного рака	27
7.	ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	27
7.1.	Неoadъювантная химиотерапия	27
7.1.1.	Введение	27
7.1.2.	Роль цисплатинсодержащей химиотерапии	27
7.1.2.1.	Резюме по опубликованным данным	28
7.1.3.	Роль методов визуализации и биомаркеров для отбора кандидатов	29
7.1.4.	Роль неoadъювантной иммунотерапии	29
7.1.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по неoadъювантной химиотерапии	30
7.2.	Пред- и послеоперационная лучевая терапия при инвазивном раке мочевого пузыря	30
7.2.1.	Послеоперационная лучевая терапия	30
7.2.2.	Предоперационная лучевая терапия	31
7.2.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по пред- и послеоперационной лучевой терапии	31
7.3.	Радикальные операции и методы деривации мочи	31
7.3.1.	Удаление мочевого пузыря с опухолью	31
7.3.1.1.	Введение	31

7.3.1.2.	Радикальная цистэктомия: сроки	32
7.3.2.	Радикальная цистэктомия: показания	32
7.3.3.	Радикальная цистэктомия: техника выполнения и объем операции	32
7.3.3.1.	Радикальная цистэктомия у мужчин	32
7.3.3.2.	Радикальная цистэктомия у женщин	33
7.3.4.	Лимфаденэктомия: роль и границы	34
7.3.5.	Лапароскопическая и робот-ассистированная радикальная цистэктомия	35
7.3.5.1.	Лапароскопическая по сравнению с робот-ассистированной радикальной цистэктомией	37
7.3.5.2.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопической/робот-ассистированной радикальной цистэктомии	37
7.3.6.	Методы деривации мочи после радикальной цистэктомии	37
7.3.6.1.	Отбор пациентов и подготовка к операции	37
7.3.6.2.	Различные типы деривации мочи	38
7.3.7.	Осложнения и смертность	40
7.3.8.	Выживаемость	43
7.3.9.	Влияние количества операций в отделении и опыта хирурга на результаты лечения	43
7.3.10.	Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной цистэктомии и отведению мочи	43
7.4.	Неоперабельные опухоли	45
7.4.1.	Паллиативная цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря	45
7.4.1.1.	Рекомендации по неоперабельным опухолям	45
7.4.1.2.	Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря	45
7.4.2.	Поддерживающая терапия	45
7.4.2.1.	Обструкция верхних мочевыводящих путей	45
7.4.2.2.	Кровотечение и боль	45
7.5.	Стратегии сохранения мочевого пузыря при локализованной опухоли	46
7.5.1.	Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря	46
7.5.1.1.	Рекомендации по трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря	46
7.5.2.	Дистанционная лучевая терапия	46
7.5.2.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по дистанционной лучевой терапии	47
7.5.2.2.	Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря	47
7.5.3.	Химиотерапия	47
7.5.3.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря	47
7.5.4.	Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря	48
7.5.4.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по мультимодальному лечению инвазивного рака мочевого пузыря	50
7.5.4.2.	Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря	50
7.6.	Адъювантная терапия	51
7.6.1.	Роль адъювантной платиносодержащей химиотерапии	51
7.6.2.	Роль адъювантной иммунотерапии	52
7.6.3.	Рекомендации по адъювантной химиотерапии	52
7.7.	Метастатическая болезнь	52
7.7.1.	Введение	52
7.7.2.	Первая линия системной химиотерапии при метастатической болезни	53

7.7.2.1.	Первая линия системной химиотерапии при отсутствии противопоказаний к цисплатину	53
7.7.2.2.	Химиотерапия у больных, подходящих для карбоплатина, с противопоказаниями к цисплатину	54
7.7.2.3.	Интеграция иммунотерапии в первую линию терапии пациентов без противопоказаний к платиносодержащей химиотерапии	54
7.7.2.4.	Лечение пациентов с противопоказаниями к любой платиносодержащей химиотерапии	55
7.7.3.	Вторая линия системной химиотерапии при метастатической болезни	56
7.7.3.1.	Вторая линия химиотерапии	56
7.7.3.2.	Иммунотерапия второй линии у пациентов, получавших платиносодержащую химиотерапию	56
7.7.4.	Интеграция новых препаратов	57
7.7.4.1.	Конъюгированные антитела	57
7.7.4.2.	Ингибиторы рецептора фактора роста фибробластов	57
7.7.5.	Современное состояние прогностических биомаркеров	58
7.7.6.	Особые ситуации	58
7.7.6.1.	Влияние ранее проводимой неоадъювантной/адъювантной терапии на последовательность терапии	58
7.7.6.2.	Системная терапия метастатического рака при иных гистологических вариантах, чем переходно-клеточный рак	59
7.7.7.	Лечение пациентов с метастазами в кости	59
7.7.8.	Резюме: алгоритм лечения метастатического переходно-клеточного рака, обновление 2021 г.	59
7.7.9.	Резюме по данным литературы и рекомендации по метастатической болезни	60
7.8.	Качество жизни	61
7.8.1.	Введение	61
7.8.2.	Неоадъювантная химиотерапия	61
7.8.3.	Радикальная цистэктомия и деривация мочи	62
7.8.4.	Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря	62
7.8.5.	Неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря	62
7.8.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по качеству жизни, связанному со здоровьем	63
8.	НАБЛЮДЕНИЕ	63
8.1.	Наблюдение при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря	63
8.2.	Локализация рецидива	64
8.2.1.	Местный рецидив	64
8.2.2.	Отдаленные метастазы	64
8.2.3.	Рецидив рака в уретре и верхних мочевыводящих путях	64
8.3.	Схема наблюдения	65
8.4.	Оценка функциональных результатов и осложнений	65
8.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по специфической локализации рецидива	66
8.6.	Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря	66
9.	ЛИТЕРАТУРА	67
10.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	100
11.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	100

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа специалистов по мышечно-инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря (РМП) Европейской ассоциации урологов (EAU) разработала настоящие клинические рекомендации для оказания помощи урологам в ведении больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) на основании данных доказательной медицины, а также их внедрения в клиническую практику.

Кроме того, доступны отдельные рекомендации по переходно-клеточному раку верхних мочевыводящих путей [1], немышечно-инвазивному раку мочевого пузыря (НИРМП; Ta, T1 и карциноме *in situ* (Tis)) [2] и первичному раку уретры [3].

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Международная многопрофильная группа экспертов EAU по составлению рекомендаций включает урологов, онкологов, морфолога, рентгенолога и специалиста по лучевой терапии (ЛТ). В течение 2021 г. к рабочей группе по МИРМП официально присоединились два адвоката пациентов.

Раздел 5.3 «Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря и сопутствующая патология» разработан совместно с д-ром O'Hanlon, геронтологом, представителем Международного общества по гериатрической онкологии (SIOG) и членом рабочей группы EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG по раку предстательной железы. Рабочая группа по МИРМП очень благодарна ему за поддержку.

Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте EAU: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type=panel>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций.

Опубликован ряд научных статей (самая последняя датируется 2021 г. [4]), а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Все документы доступны на сайте EAU: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации EAU по РМП были опубликованы в 2000 г. В них освещался неинвазивный и инвазивный рак мочевого пузыря. Поскольку эти формы РМП требуют различных подходов к лечению, принято решение о составлении для каждого из них отдельных рекомендаций и в 2004 г. составлены первые рекомендации по МИРМП. Настоящее издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2021 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

В клинических рекомендациях 2022 г. по МИРМП посредством структурированного литературного поиска внесены изменения, в результате чего появились новые разделы, добавлены и пересмотрены рекомендации:

- Раздел 5.2. Методы визуализации для стадирования мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, в том числе раздел 5.2.1. Оценка местного распространения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря; добавлены новые рекомендации.

5.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по стадированию инвазивного рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
МРТ превосходит по точности КТ в дифференциации стадии T1 и T2	2b
Рекомендация	СР
КТ-урография является предпочтительным методом диагностики. В случае противопоказаний из-за введения контраста или лучевой нагрузки показана МР-урография	Сильная

Внесены значительные изменения в следующих разделах:

- раздел 7.1 Неоадъювантная химиотерапия.
- пересмотрен раздел 7.1.2 Роль цисплатинсодержащей химиотерапии; добавлены новые данные.
- в раздел 7.3.5 Лапароскопическая и робот-ассистированная радикальная цистэктомия включен новый подраздел по образованию стриктур.
- раздел 7.3.6.2. Различные типы деривации мочи, в особенности 7.3.6.2.1. Уретерокутанеостомия.
- раздел полностью пересмотрен 7.6.2 Роль адъювантной иммунотерапии; добавлены новые рекомендации.

7.6.3. Рекомендации по адъювантной химиотерапии

Резюме по данным литературы	УД
Адъювантная цисплатинсодержащая ХТ повышает безрецидивную и общую выживаемость пациентов с РМП стадии pT3/T4 и/или поражением ЛУ, если им не проводилась неоадъювантная ХТ, однако исследованиям не хватило статистической мощности для получения убедительных данных	2a
В настоящее время получены противоречивые результаты по адъювантной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек при МИРМП высокого риска рецидива у пациентов, которые получали или не получали неоадъювантную ХТ. В исследовании CheckMate 274 показано улучшение безрецидивной выживаемости в группе ниволумаба, а в исследовании IMvigor 010 отсутствовали различия между наблюдением и адъювантной терапией атезолизумабом	1b
По адъювантной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек при МИРМП высокого риска получены противоречивые результаты: ниволумаб увеличивает безрецидивную выживаемость (Checkmate 274) в отличие от атезолизумаба (IMvigor 010)	1b
Анализ цоДНК выглядит перспективным в качестве прогностического и предиктивного биомаркера для отбора пациентов с переходно-клеточным раком и высоким риском рецидива на адъювантную иммунотерапию, поскольку при положительном результате адъювантная терапия атезолизумабом приводит к улучшению онкологических показателей по сравнению с наблюдением	2b
Рекомендация	СР
В отдельных случаях пациентам со стадией pT3/T4 и/или pN+, которые имеют противопоказания или отказываются от адъювантной цисплатинсодержащей ХТ, показана иммунотерапия	Слабая

- полностью пересмотрен раздел 7.7 Метастатическая болезнь; добавлены новые рекомендации.

7.7.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по метастатической болезни

Резюме по данным литературы	УД
Энфортумаба ведотин дает преимущество в выживаемости по сравнению с ХТ пациентам, получавшим платиносодержащую ХТ и ингибиторы иммунных контрольных точек	1b
Ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен к применению у пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком, имеющих противопоказания к цисплатинсодержащей ХТ в случае высокой экспрессии PD-L1 (показатель иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль [IC], занимающих ≥5% площади с использованием диагностического теста SP142)	1b
Ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен к применению у пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком, имеющих противопоказания к платиносодержащей ХТ в случае высокой экспрессии PD-1 (показатель комбинированной положительной шкалы ≥10 баллов с использованием диагностического теста Dako 22C3 у EMA; FDA одобрило препарат вне зависимости от экспрессии PD-1)	1b
Рекомендация	СР
Необходимо проводить анализ на мутации гена FGFR2/3 для отбора больных местно-распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком с прогрессированием после платиносодержащей ХТ (в том числе в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей ХТ) на терапию эрдафитинибом	Слабая

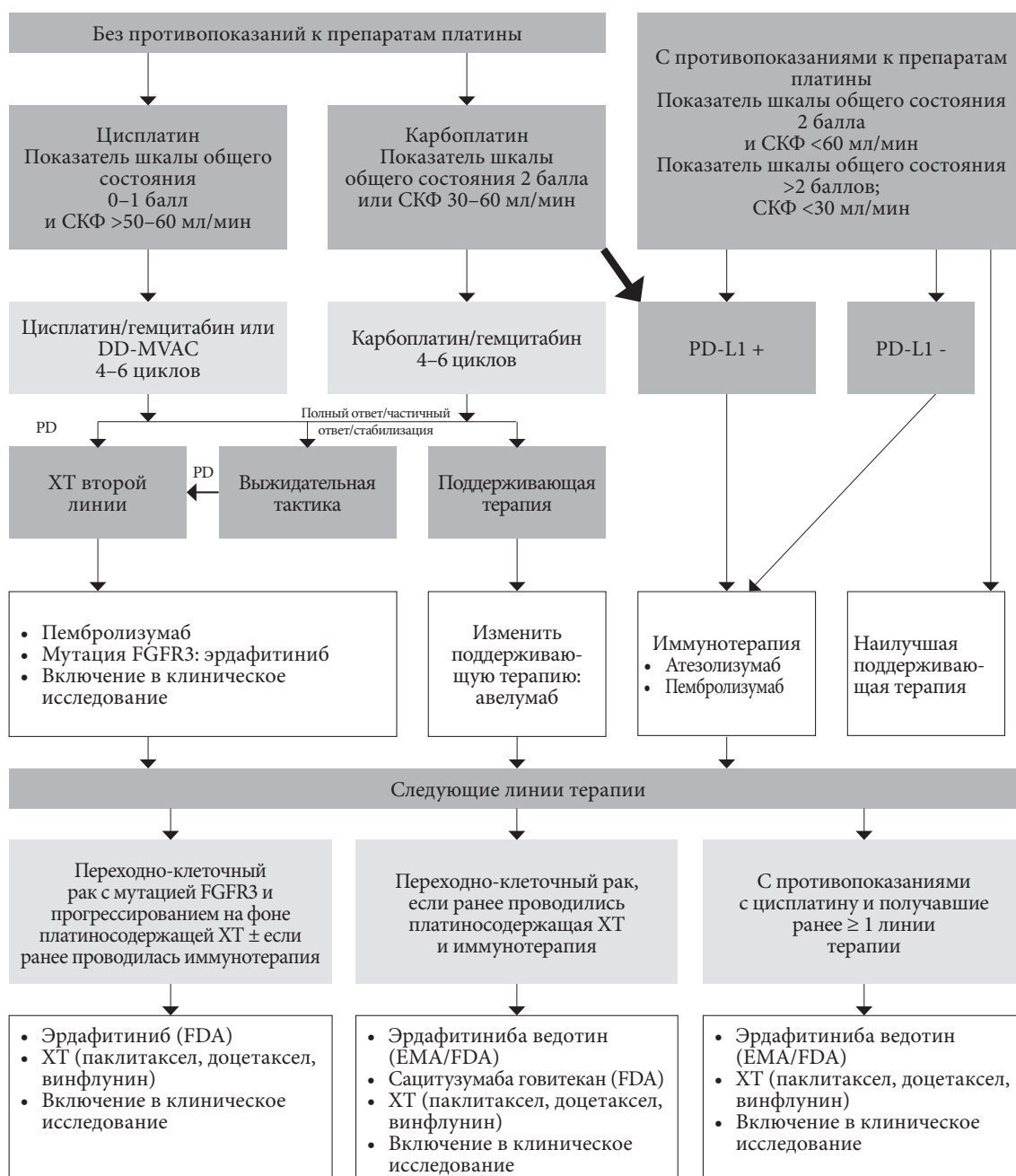


Рис. 7.2. Блок-схема лечения метастатического переходно-клеточного рака*

*Настоятельно рекомендуется проводить лечение в рамках клинических исследований

- После добавления новой информации в разделе 7.8. Качество жизни пересмотрено резюме по данным литературы.

7.8.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по качеству жизни, связанному со здоровьем

Резюме по данным литературы	УД
Качество жизни после РАРЦ (как при интра-, так и при экстракорпоральном создании резервуара) сопоставимо с открытой цистэктомией	1b

- В главу 8. Наблюдение добавлен новый раздел по редким гистологическим вариантам.

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2022 г. по МИРМП посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск был ограничен только исследованиями на английском языке и проводился в базах данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров за период с 14 мая 2020 г. по 11 июня 2021 г. Всего было найдено 2290 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. В обновление настоящих рекомендаций включена 61 публикация. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type=appendices-publications>. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [5, 6]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [7];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [6]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

В обновление рекомендаций 2020 г. включены результаты объединенного консенсуса нескольких групп по лечению поздних стадий и редких гистологических типов РМП [8, 9]. В них были приведены только положения, по которым достигнут заранее определенный порог консенсуса в трех заинтересованных группах (определялся как $\geq 70\%$ согласия и $\leq 15\%$ несогласия или наоборот). В научных публикациях подробно описана методология. С момента публикаций консенсуса появились новые данные, в результате чего ряд положений был удален из рекомендаций.

2.2. Рецензирование

В 2021 г. выполнено рецензирование всех разделов рекомендаций.

2.2.1. Публичное рецензирование

После публикации рекомендации по МИРМП 2018 г. были представлены семи пациентам, которым проводилось лечение МИРМП. Им было необходимо прокомментировать, среди прочих, следующие вопросы:

- общий тон текста рекомендаций;
- недостающая информация;
- неправильная информация;
- информация, которая не представлена в доступном виде;
- избыточная информация, которую необходимо исключить;
- разделы, которые нужно описать более подробно.

Основные комментарии рецензентов:

- в целом общий тон текста является информационным и инструктивным, но по стилю изложения очевидно нацелен на врачей, что затрудняет интерпретацию некоторых частей специалистами. Использование многих аббревиатур является дополнительной проблемой, как и методологические элементы. В том случае, если EAU рассматривает создание публичной версии рекомендаций, необходимо адаптировать язык и предоставить четкие инструкции;

- неспециалистам сложно было сказать, какие разделы можно исключить, поскольку, по их мнению, у них отсутствует опыт;
- в ряде разделов, например «Рецидивный рак» и «Биомаркеры», доказательства имеют самый низкий уровень. Вследствие этого текст написан не систематически, что еще сильнее затрудняет его интерпретацию;
- особый интерес представляет необходимость проведения скрининга;
- в частности, следует разработать разделы «Наблюдение», «Качество жизни» и «Аспекты пациентов, переживших РМП», а также предоставить дополнительную информацию о том, чего следует ожидать после лечения, поскольку она будет очень полезной для пациентов и их родственников. Кроме того, важное значение имеют элементы образа жизни (здоровый образ жизни, «как предотвратить рак»). В написании текста данного раздела особенно не хватает участия пациентов. Наиболее важным вопросом считается прозрачность процесса участия больных в подготовке рекомендаций.

Рабочая группа рекомендаций по МИРМП выражает свою признательность за уникальные идеи и рекомендации, представленные неспециалистами.

2.3. Будущие цели

В обновление рекомендаций 2023 г. будут включены следующие темы:

- систематический обзор роли позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике и стадировании пациентов с подозрением на МИРМП;
- разработка диагностического поиска при микро- и макрогематурии;
- участие в разработке стратегий включения пациентов в подготовку и внедрение рекомендаций по МИРМП.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

РМП занимает 7-е место по распространенности у мужчин и 10-е – у лиц обоих полов [10]. По всему миру стандартизированная по возрасту встречаемость составляет 9,5 и 2,4 случая на 100 000 мужчин и женщин соответственно [10], а в Европейском союзе (ЕС) – 20 и 4,6 случая соответственно [10]. Самые высокие показатели встречаемости в Европе описаны в Бельгии (31 у мужчин и 6,2 у женщин), а самые низкие – в Финляндии (18,1 и 4,3 соответственно) [10].

Во всем мире стандартизированная по возрасту смертность от РМП (на 100 000 человек в год) в 2012 г. составила 3,2 у мужчин и 0,9 у женщин [10]. Показатели встречаемости и смертности широко варьируют между странами из-за различий в факторах риска, особенностей выявления и диагностики и доступности лечения. Кроме того, вариации отчасти связаны с различной методологией и качеством сбора данных [11, 12].

В ряде реестров отмечается снижение встречаемости и смертности от РМП, что, возможно, отражает уменьшение влияния этиологических факторов [13, 14].

Примерно у 75% пациентов РМП при диагностике ограничен слизистой (стадия T_a, карцинома *in situ*) или подслизистой оболочкой (стадия T₁); у больных молодого возраста (<40 лет) данный показатель еще выше [15]. Эти категории РМП имеют высокую распространенность вследствие длительной выживаемости многих пациентов и низкой канцероспецифической смертности по сравнению с МИРМП [10, 11].

3.2. Этиология

3.2.1. Курение табака

Курение табака – важнейший фактор риска развития, на который приходится почти 50–65% случаев у мужчин и 20–30% случаев у женщин [16, 17]. В исследованиях, в которых исключены случайность, смещение и искажение, убедительно установлена причинная связь между табакокурением и РМП [18].

Заболеваемость РМП напрямую зависит от длительности курения и числа выкуриваемых сигарет в сутки [19]. Обобщенные показатели метаанализа, включившего 216 неэкспериментальных исследований, в которых изучалась связь между табакокурением и развитием рака в 1961–2003 гг., свидетельствуют о повышенном риске развития РМП у курильщиков и тех, кто бросил курить [20]. Кроме того, у пациентов, продолжающих курить, выше риск, чем у тех, кто никогда не курил, что может быть связано с изменением состава сигарет [21]. У тех, кто прекратил курить, непосредственное снижение риска развития РМП за первые 1–4 года после отказа от курения составляет около 40%, а через 25 лет – 60% [19]. Пропаганда отказа от курения приведет к снижению заболеваемости РМП у лиц обоих полов [16].

3.2.2. Профессиональная вредность (контакт с химическими веществами)

Профессиональная вредность является вторым важным фактором риска развития РМП. По данным ряда исследований, в 20–25% случаев РМП связан с профессиональной вредностью, а контакт с канцерогенами возможен в тех отраслях промышленности, в которых используют красители (кроме краски для волос [22]), резину, текстиль, краски, кожу и химикаты [23, 24]. Риск РМП, связанного с воздействием ароматических аминов, выше после 10 лет воздействия и более. Средний период до выявления РМП обычно превышает 30 лет [25, 26]. В популяционных исследованиях установлено, что частота РМП, связанного с профессиональной вредностью, у мужчин составляет 7,1%, а у женщин такой связи не установлено [11, 27].

3.2.3. Лучевая терапия

В литературе представлены данные об увеличении риска развития вторичных злокачественных опухолей мочевого пузыря в 2–4 раза после проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) при гинекологических злокачественных опухолях [24]. В популяционном когортном исследовании показано, что стандартизированное отношение встречаемости РМП у пациентов после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), ДЛТ, брахитерапии (БТ) и комбинации ДЛТ и БТ составляет 0,99, 1,42 и 1,39 соответственно по сравнению с таковым у населения США в целом [28].

В последнее время появилась гипотеза о том, что современные виды ЛТ, например модулированная по интенсивности (ЛТМИ), коррелируют с более низкой частотой развития вторичного РМП и рака прямой кишки [29]. Однако, принимая во внимание отсутствие результатов отдаленного наблюдения, а также с учетом длительного латентного периода развития РМП наибольшему риску подвергаются пациенты, перенесшие ДЛТ в молодом возрасте, и за ними необходимо проводить тщательное наблюдение [29].

3.2.4. Пищевые факторы

Некоторые пищевые факторы, возможно, связаны с развитием РМП, однако эта связь остается недоказанной. В Европейском проспективном многоцентровом когортном исследовании рака и питания (EPIC) оценивают связь между РМП и диетой, образом жизни и факторами окружающей среды. В нем не выявлено зависимости между РМП и приемом жидкости, красного мяса, овощей и фруктов, и совсем недавно были получены данные об обратной связи между потреблением флавоноидов и лигнанов и риском МИРМП, в особенности агрессивных форм [30].

3.2.5. Метаболические расстройства

В крупном проспективном исследовании, включавшем шесть когорт из Норвегии, Швеции и Австрии (проект «Метаболический синдром и рак», Me-Can 2.0), показано, что метаболические нарушения, особенно повышение артериального давления и уровня триглицеридов, связаны с увеличением риска РМП у мужчин, а высокий индекс массы тела связан со снижением риска РМП. Связь между индексом массы тела, артериальным давлением и риском РМП статистически значимо отличается у мужчин и женщин [31].

В различных метаанализах получены противоречивые результаты по связи сахарного диабета и РМП. При анализе специфических подгрупп показано, что сахарный диабет связан с риском смерти от РМП, особенно у мужчин [32]. Тиазолидиндионы (пиоглитазон и росиглитазон) – это пероральные гипогликемические препараты, которые применяются для лечения сахарного диабета 2-го типа. По-прежнему обсуждается их связь с РМП. Результаты метаанализа обсервационных исследований свидетельствуют о том, что применение пиоглитазона повышает риск РМП, причем есть связь с более высокой дозой и длительностью терапии [33]. Федеральная служба США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) рекомендует не назначать пиоглитазон пациентам с активным РМП [34]. В ряде стран Европы этот препарат убрали с рынка или включили в инструкцию предупреждение. Тем не менее необходимо взвешивать пользу от контроля над гликемией и неизвестный риск рецидива рака на фоне приема пиоглитазона у пациентов с РМП в анамнезе.

3.2.6. Шистосомоз мочевого пузыря и хроническая инфекция мочевыводящих путей

Шистосомоз – вторая по распространенности паразитарная инфекция после малярии, ею заражены около 600 млн человек в странах Африки, Азии, Южной Америки и Карибского бассейна [35]. Доказано наличие связи между шистосомозом и переходно-клеточным РМП, который может трансформироваться в плоскоклеточный. Более качественный контроль над шистосомозом позволил снизить встречаемость плоскоклеточного РМП в эндемических зонах, например в Египте [36, 37].

Аналогично, инвазивный плоскоклеточный РМП связан с наличием хронической инфекции мочевыводящих путей, помимо шистосомоза. В ряде исследований типа «случай – контроль» выявлена прямая корреляция между РМП и инфекцией мочевыводящих путей, с двукратным повышением риска РМП у пациентов с рецидивом инфекции [38]. Однако в метаанализе при объединении данных из последних исследований высокого качества не выявлено достоверной связи. Авторы подчеркивают необходимость получения более убедительных данных, чтобы можно было сделать окончательные выводы [39].

Возможными факторами риска РМП являются мочевые камни и хроническое воспаление переходного-клеточного эпителия. В метаанализе исследований типа «случай – контроль» и когортных исследований показана положительная связь мочекаменной болезни в анамнезе и РМП [40].

3.2.7. Пол

Хотя РМП чаще развивается у мужчин, чем у женщин, у последних чаще выявляются распространенные формы и ниже выживаемость после радикальной цистэктомии. В метаанализе, включавшем около 28 000 пациентов, показано, что у женщин хуже выживаемость после радикальной цистэктомии (отношение риска (ОР) 1,20, 95% ДИ 1,09–1,32) [4]. Данные результаты были представлены в описательном анализе, включавшем 27 773 пациентов в Австрии. Авторы обнаружили, что при стадии pT1 канцероспецифическая выживаемость у лиц обоих полов была сопоставима, но при более высокой стадии у женщин показатели были ниже, вне зависимости от возраста (<70 и ≥70 лет) [42]. Маловероятно, что характер лечения может объяснить различия в общей выживаемости [43]. В популяционном исследовании из онкологического реестра Онтарио проанализировали всех пролеченных пациентов с РМП с 1994 по 2008 г. После радикального лечения у мужчин и женщин не обнаружено различий в общей выживаемости, смертности и других показателях [44]. В норвежской популяции также проанализированы гендерные различия в выживаемости. В течение первых двух лет после диагностики показатели были ниже у женщин. Это различие отчасти связано с исходно более высокой стадией Т [45].

В популяционном исследовании базы данных MarketScan показано, что у женщин постановка диагноза, вероятно, занимает больше времени, так как проводится дифференциальная диагностика с более распространенными заболеваниями, чем РМП [46]. Помимо табакокурения и профессиональной вредности половые различия в заболеваемости РМП могут быть также связаны и с другими факторами. В крупном проспективном когортном исследовании климактерическое состояние коррелировало с высоким риском развития РМП даже после поправки на статус курения. Эти данные дают основания полагать, что различные уровни эстрогенов и андрогенов у мужчин и женщин могут отчасти объяснять половые различия в заболеваемости РМП [47–49]. Кроме того, в популяционном исследовании, посвященном влиянию гормонов на РМП, показано, что молодой возраст при наступлении менопаузы (≤45 лет) связан с повышенным риском РМП [50].

3.2.8. Генетические факторы

Накапливаются данные о факторах генетической предрасположенности и влиянии семейного анамнеза на распространенность РМП. По данным популяционного исследования, посвященного риску у родственников и супругов пациентов с РМП, у родственников в первом и втором поколении повышен риск развития РМП, что свидетельствует о независимом от курения влиянии генетических факторов или факторов окружающей среды [51]. Возможным фактором, ставящим под сомнение эту зависимость, является одинаковое воздействие факторов окружающей среды [52]. Описана генетическая чувствительность с независимыми локусами, которые связаны с риском развития РМП [53].

При полногеномном поиске ассоциаций (GWAS) выявлено несколько аллелей, связанных с РМП [54, 55].

3.2.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и факторам риска

Резюме по данным литературы	УД
РМП занимает 11-е место в мире по числу диагностированных случаев	2а
Описан ряд факторов риска, связанных с риском развития РМП	3
Активное и пассивное курение табака продолжает иметь важное значение как фактор риска, в то время как частота случаев заболеваемости, связанной с профессиональной вредностью, снижается	2а
Во время наблюдения необходимо учитывать повышенный риск развития РМП у пациентов, которым проводили наружную ЛТ, БТ или их комбинацию. В связи с тем что для развития РМП требуется время, пациенты, получавшие ЛТ в молодом возрасте, имеют наибольший риск, и за ними необходимо тщательное наблюдение	3

Рекомендация	СР
Основной профилактической мерой развития ИРМП является устранение активного и пассивного курения	Сильная
Несмотря на строгие правила, рабочие должны быть проинформированы о возможном канцерогенном эффекте различных веществ, длительности воздействия и латентного периода развития РМП. Необходимо рекомендовать меры защиты	Сильная
Пациентам с диагностированным РМП или РМП в анамнезе не следует назначать пиоглитазон	Сильная

3.3. Морфологическое исследование

3.3.1. Подготовка препарата после трансуретральной резекции и радикальной цистэктомии

При трансуретральной резекции (ТУР) необходимо по возможности взять биопсию из опухоли и внешне неизменной стенки мочевого пузыря. Материал, полученный при ТУР поверхностных и глубоких зон опухоли, отправляют морфологу в отдельных контейнерах, если результаты могут повлиять на тактику лечения. При выполнении множественной биопсии из различных участков слизистой каждый препарат следует направлять в отдельных контейнерах [56]. Уролог должен указывать зону резекции; в морфологическом отчете морфологу необходимо описать локализацию опухоли в препарате после цистэктомии, поскольку анатомическая локализация опухоли имеет важное значение для стадирования и прогноза [57, 58].

При радикальной цистэктомии следует как можно скорее выполнить фиксацию препарата. Морфолог должен вскрывать препарат от уретры к верхушке мочевого пузыря и фиксировать его в формалине. Если препарат получен после цистэктомии у женщины, следует измерить длину уретрального сегмента в препарате, удаленном единым блоком (желательно, чтобы измерение проводил уролог) [59].

При подготовке препарата следует руководствоваться общими принципами, опубликованными объединенной группой морфологов и урологов [60, 61]. Следует отметить, что иногда трудно подтвердить наличие неопластических очагов при внешнем осмотре препаратов, полученных при цистэктомии, выполненной после ТУР или химиотерапии (ХТ). В связи с этим следует проводить исследование втянутых или изъязвленных участков.

При исследовании обязательно проводится осмотр уретры, мочеточников, предстательной железы и радиального края резекции [62]. При выполнении цистэктомии с сохранением мочеиспускательного канала следует описать уровень резекции, состояние предстательной железы, и в особенности ее верхушки (у мужчин); наличие в препарате всей шейки мочевого пузыря и длину прилежащего мочеиспускательного канала, матки и свода влагалища (у женщин).

Все лимфоузлы (ЛУ) отправляют вместе в подписанных контейнерах. В сомнительных случаях или при жировом перерождении ЛУ необходимо изучать весь препарат. Следует определять количество и размер ЛУ в блоках. Кроме того, рекомендуется описывать прорастание капсулы и процент пораженных ЛУ, а также сосудистые эмболы [63, 64]. При метастатическом прорастании в околопузырную клетчатку без достоверных участков ЛУ (капсула и подкапсульный синус) необходимо классифицировать процесс как N+. Морфолог должен окрашивать положительный край в жировой клетчатке таза (край мягких тканей) [65]. В отдельных случаях исследование замороженных срезов помогает определить тактику лечения [66].

3.3.2. Морфология инвазивного рака мочевого пузыря

Во всех случаях МИРМП определяется переходно-клеточный рак высокой степени злокачественности. В связи с этим дальнейшая дифференциация МИРМП не несет никакой прогностической информации [67]. Тем не менее некоторые морфологические подтипы могут влиять на прогноз заболевания и выбор тактики лечения [68-70].

В настоящих рекомендациях представлена классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2004/2016 гг. [71, 72].

В настоящее время описывают следующие подтипы РМП [68, 73]:

- 1) переходно-клеточный рак (>90% всех РМП);
- 2) переходно-клеточный рак с плоскоклеточной и/или железистой дифференцировкой или трофобластной дифференцировкой;
- 3) микропапиллярный и микрокистозный рак;

- 4) гнездный вариант (включая крупно-гнездный вариант);
- 5) плазмоцитоидный, гигантоклеточный, перстневидный, диффузный, недифференцированный рак;
- 6) лимфоэпителиома-подобный рак;
- 7) мелкоклеточные раки;
- 8) саркоматоидный переходно-клеточный рак;
- 9) нейроэндокринный вариант переходно-клеточного рака;
- 10) некоторые переходно-клеточные раки с другими редкими вариантами дифференцировки.

Поскольку результаты лечения зависят от гистологического варианта, необходимо указывать его в соответствии с международными стандартами [68, 74].

3.3.3. Рекомендации по исследованию препарата

Рекомендации	СР
Описать глубину инвазии (категории pT2a и pT2b, pT3a и pT3b или pT4a и pT4b)	Сильная
Описать состояние края с особым вниманием к радиальным краям, предстательной железе, мочеточникам, уретре и брюшинному жиру, матке и своду влагалища	
Описать общее количество ЛУ, ЛУ с метастазами и прорастанием капсулы	
Описать лимфатическую или сосудистую инвазию	
Описать наличие карциномы <i>in situ</i>	
В направлении на морфологическое исследование необходимо указывать локализацию, а также размер опухоли	

3.3.4. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [8, 9]*

Положения консенсуса
При переходно-клеточном раке с мелкоклеточным нейроэндокринным вариантом показана неoadъювантная ХТ с последующим консолидирующим местным лечением
При инвазивном плоскоклеточном раке мочевого пузыря без других гистологических вариантов показана первичная радикальная цистэктомия с лимфаденэктомией
При инвазивной аденокарциноме мочевого пузыря без других гистологических вариантов показана первичная радикальная цистэктомия с лимфаденэктомией
При инвазивном мелкоклеточном нейроэндокринном варианте переходно-клеточного РМП не показано превентивное облучение головного мозга во избежание рецидива
Для определения тактики лечения необходимо дифференцировать аденокарциному урахуса и другие подтипы аденокарциномы
При РМП стадии T1 высокой степени злокачественности с микропапиллярной дифференцировкой (диагностированном после полного удаления опухоли при ТУР и/или повторной ТУР) показана ранняя радикальная цистэктомия с лимфаденэктомией

* Приведены только положения, по которым достигнут заранее определенный порог консенсуса в трех заинтересованных группах (определялся как $\geq 70\%$ согласия и $\leq 15\%$ несогласия или наоборот).

4. Стадирование и классификация

4.1. Морфологическое стадирование

Для стадирования рекомендуется использовать классификацию TNM (2017, 8-е издание) [75]. Инвазия кровеносных и лимфатических сосудов и поражение ЛУ имеют независимую прогностическую значимость [76, 77].

4.2. TNM-классификация

Для того чтобы дифференцировать степень распространения опухоли, чаще всего используют TNM-классификацию [75] (табл. 4.1).

Таблица 4.1. TNM-классификация РМП [75]

Т – первичная опухоль
<p>Tx – первичная опухоль не может быть оценена</p> <p>T0 – нет признаков первичной опухоли</p> <p>Ta – неинвазивная папиллярная карцинома</p> <p>Tis – карцинома <i>in situ</i> (плоская опухоль)</p> <p>T1 – опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань</p> <p>T2 – опухоль прорастает мышечный слой:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2a – поверхностный (внутреннюю половину) • T2b – глубокий (наружную половину) <p>T3 – опухоль прорастает паравезикальную клетчатку:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T3a – микроскопически • T3b – макроскопически (экстравезикальная опухолевая ткань) <p>T4 – опухоль распространяется на одну из следующих структур:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T4a – предстательную железу, матку или влагалище • T4b – стенку таза или брюшную стенку
N – лимфатические узлы
<p>Nx – регионарные ЛУ не могут быть оценены</p> <p>N0 – метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют</p> <p>N1 – метастазы в единичном (подвздошном, запирательном, наружном подвздошном или пресакральном) ЛУ в малом тазе</p> <p>N2 – метастазы в нескольких (подвздошных, запирательных, наружных подвздошных или пресакральных) ЛУ в малом тазе</p> <p>N3 – метастазы в единичном общем подвздошном ЛУ или более</p>
M – отдаленные метастазы
<p>M0 – нет отдаленных метастазов</p> <p>M1a – метастазы в нерезионарных ЛУ</p> <p>M1b – отдаленные метастазы в других локализациях</p>

Если стадирование проводится после неoadъювантной ХТ и радикальной цистэктомии, следует указывать стадию ypTNM (International Collaboration on Cancer Reporting) [74]. Стадия ypT0N0 после неoadъювантной ХТ и радикальной цистэктомии связана с хорошим прогнозом [78, 79].

5. Диагностика и стадирование

5.1. Первичная диагностика

5.1.1. Симптомы

Основным симптомом РМП является безболевая гематурия. Кроме того, некоторые пациенты предъявляют жалобы на urgency, дизурию, учащенное мочеиспускание. При более распространенных опухолях могут встречаться боли в области таза, а также симптомы, связанные с обструкцией мочевыводящих путей.

5.1.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование должно включать ректальное и вагинальное бимануальное исследование. У больных с местно-распространенными опухолями иногда можно пальпировать опухолевые массы в малом тазу. Кроме того, бимануальную пальпацию под анестезией следует выполнять до и после ТУР, чтобы определить, присутствует ли пальпируемое образование и фиксирована ли опухоль к стенке малого таза [80, 81]. Учитывая несоответствие данных бимануальной пальпации и стадии pT после радикальной цистэктомии (в 11% случаев завышение стадии, в 31% – недооценка), следует проявлять осторожность при интерпретации результатов [82].

5.1.3. Методы визуализации

Пациентам, у которых любым способом диагностирована опухоль мочевого пузыря, показана цистоскопия с биопсией и/или резекцией для патоморфологической диагностики и стадирования.

Высокая специфичность методов диагностики в выявлении РМП означает, что при положительном результате можно отказаться от гибкой цистоскопии и выполнять ригидную цистоскопию с ТУР опухоли [83, 84].

5.1.4. Цитологическое исследование мочи

Исследование образцов мочи или промывных вод из мочевого пузыря на наличие слущенных опухолевых клеток имеет высокую чувствительность при опухолях высокой степени злокачественности, и это хороший метод при наличии низкодифференцированной злокачественной опухоли или карциномы *in situ*. Положительный результат цитологического исследования мочи указывает на присутствие переходно-клеточной опухоли в любом месте мочевыводящих путей.

Качественной оценке могут препятствовать недостаточное число клеток, инфекция мочевыводящих путей, конкременты или внутрипузырные инстилляци. Однако в опытных руках чувствительность метода превышает 90% [85, 86]. Отрицательный результат цитологического исследования не исключает наличие опухоли. К настоящему времени отсутствуют специфические маркеры в моче для диагностики МИРМП [87].

В 2016 г. Парижская рабочая группа опубликовала стандартизированную систему описания результатов цитологического исследования мочи [88]:

- адекватность образца мочи (адекватность);
- отсутствие переходно-клеточного рака высокой степени злокачественности (отрицательный);
- атипичский переходно-клеточный эпителий (AUC);
- подозрение на переходно-клеточный рак высокой степени злокачественности (подозрение);
- переходно-клеточный рак высокой степени злокачественности (HGUC);
- переходно-клеточный рак низкой степени злокачественности (LGUN).

5.1.5. Цистоскопия

Диагностика РМП в первую очередь зависит от эндоскопического осмотра мочевого пузыря и гистологического исследования резецированной ткани. Как правило, цистоскопия вначале выполняется с использованием гибкого эндоскопа. В случае если опухоль мочевого пузыря была четко видна при ранее выполненных методах визуализации, таких как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) или ультразвуковое исследование (УЗИ), можно не проводить диагностическую цистоскопию, а направлять пациента на ТУР с целью удаления опухоли и морфологической верификации. Во время операции необходимо провести тщательный осмотр слизистой мочевого пузыря ригидным цистоскопом под анестезией, чтобы не пропустить опухоль на уровне шейки. В настоящее время не получено убедительных данных о роли фотодинамической диагностики в первичном выявлении МИРМП.

Необходимо подробно описывать результаты цистоскопии, указывая локализацию, размер, число и внешний вид (папиллярная или солидная) опухоли, а также отметить наличие изменений слизистой [89]. При описании рекомендуется использовать схему мочевого пузыря.

Фотодинамическая диагностика показана при наличии РМП стадии T1 высокой степени злокачественности для исключения сопутствующей карциномы *in situ*. Дополнительное наличие карциномы *in situ* может повлиять на план лечения (см. рекомендации ЕАУ по НИРМП [2]). Фотодинамическая диагностика обладает высокой чувствительностью в выявлении карциномы *in situ*, а в опытных руках частота ложноположительных результатов может быть сопоставимой с показателями для стандартной цистоскопии [77, 90].

5.1.6. Трансуретральная резекция инвазивного рака мочевого пузыря

Цель выполнения ТУР – установить правильный диагноз и стадировать процесс, что подразумевает включение участка мышцы мочевого пузыря при осуществлении биопсии.

При подозрении на МИРМП необходимо удалять образование фрагментами, которые включают экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с детрузором и границы удаляемой зоны. Чтобы морфолог мог поставить правильный диагноз, следует направлять в отдельном контейнере по крайней мере дно резекции. В случаях, когда рассматривается ЛТ и необходимо исключить карциному *in situ*, показана фотодинамическая диагностика [91].

У мужчин с опухолями мочевого пузыря описано вовлечение простатической части мочеиспускательного канала или протоков предстательной железы. Хотя точный риск не определен, считается, что он выше, если опухоль локализуется в зоне треугольника или шейки мочевого пузыря, при наличии карциномы *in situ* и множественных опухолях [58, 92, 93]. Оценить поражение простатического отдела уретры можно и во время выполнения первичной ТУР опухоли, и при исследовании замороженных срезов во время цистпростатэктомии. Второй метод имеет более высокую отрицательную прогностическую ценность и точность [94-96].

Отрицательный результат исследования замороженных срезов края уретры позволяет выявить пациентов, которым можно не выполнять уретрэктомия. При этом положительный резуль-

тат предоперационной биопсии имеет низкую прогностическую ценность, поскольку плохо коррелирует с результатом морфологического исследования после цистэктомии [94, 97].

При выявлении опухоли уретры перед цистэктомией или наличии рака при исследовании замороженных срезов уретры показана уретрэктомия, которая исключает создание ортотопического мочевого пузыря. При этом не рекомендуется отказываться от формирования ортотопического резервуара только на основании положительного результата предоперационной биопсии, поэтому исследование замороженных срезов должно быть обязательной частью радикальной цистэктомии, особенно у мужчин [98, 99].

5.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной оценке больных с подозрением на мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Для диагностики РМП требуется выполнение цистоскопии	1
Цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность при опухолях высокой степени злокачественности, включая карциному <i>in situ</i>	2b
Биопсию простатического отдела уретры выполняют при наличии изменений слизистой и из преколликулярной области (между 5 и 7 часами условного циферблата) с помощью резекционной петли. В случае видимой патологии простатического отдела уретры необходимо выполнить биопсию	2b

Рекомендации	СР
При цистоскопии необходимо описывать все макроскопические характеристики опухоли (локализация, размер, число и вид) и изменения слизистой. Рекомендуется использовать схему мочевого пузыря	Сильная
Биопсия простатического отдела уретры показана при обнаружении опухоли шейки мочевого пузыря, подозрении на наличие или выявлении карциномы <i>in situ</i> мочевого пузыря, положительном результате цитологического исследования и отсутствии опухоли в мочевом пузыре или при наличии видимой патологии простатического отдела уретры	Сильная
Мужчинам с отрицательным результатом биопсии простатического отдела уретры, которым планируется создание ортотопического резервуара, можно не выполнять интраоперационное исследование замороженных срезов	Сильная
Положительный результат биопсии простатического отдела уретры у мужчин не исключает создание ортотопического резервуара, кроме случаев, когда при интраоперационном исследовании замороженных срезов выявляются опухолевые клетки в дистальном крае резекции уретры	Сильная
У женщин, которым планируется создание ортотопического резервуара, необходимо тщательно изучать состояние края резекции в области шейки мочевого пузыря и уретры до или во время цистэктомии	Сильная
В гистологическом заключении следует указать степень дифференцировки, глубину инвазии опухоли и наличие/отсутствие в препарате собственной пластинки слизистой оболочки и мышечной ткани	Сильная

(Для общей информации по диагностике опухолей мочевого пузыря смотрите рекомендации EAU по НИРМП [2]).

5.1.8. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [8, 9]*

Положения консенсуса
Для определения тактики лечения необходимо дифференцировать аденокарциному урахуса и другие подтипы аденокарциномы

* Приведены только положения, по которым достигнут заранее определенный порог консенсуса в трех заинтересованных группах (определялся как $\geq 70\%$ согласия и $\leq 15\%$ несогласия или наоборот).

5.2. Методы визуализации для стадирования мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Тактика лечения и прогноз МИРМП зависят от стадии и степени злокачественности опухоли [73, 100, 101]. С целью исключения патологии мочевого пузыря при наличии симптомов и в группе высокого риска показаны методы визуализации. Кроме того, их стали более широко применять для местного стадирования и выявления отдаленных метастазов.

Основные цели визуализации при РМП включают следующее:

- выявление образований (при УЗИ, если применимо);
- оценка местного распространения опухоли, оптимально с дифференциацией опухолей стадии T1 и T2, при которых отличается тактика лечения (МРТ с оценкой по шкале Vesical Imaging Reporting and Data System [VI-RADS]);
- определение местного распространения опухоли и вовлечения в опухолевый процесс ЛУ (КТ и МРТ для оценки лимфоузлов в брюшной полости и малом тазу и/или ПЭТ/КТ);
- определение распространения опухоли на верхние мочевыводящие пути и наличие отдаленных метастазов (печень, легкие, кости, брюшная полость, плевра, надпочечники) (КТ-урография для исключения рака верхних мочевыводящих путей и ПЭТ/КТ для исключения отдаленных метастазов).

Для выбора тактики лечения необходимо провести точное стадирование опухоли.

5.2.1. Оценка местного распространения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

5.2.1.1. Стадирование мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с помощью магнитно-резонансной томографии

МРТ имеет преимущество при контрастировании мягких тканей по сравнению с КТ. МРТ позволяет оценить постбиопсийные изменения, поскольку контрастирование опухоли наступает раньше, чем нормальной стенки мочевого пузыря, в связи с наличием в опухоли патологических сосудов [102, 103].

Точность МРТ в стадировании первичной опухоли варьирует от 73 до 96% (в среднем 85%). По данным систематического обзора, проведенного Huang и соавт., объединенная чувствительность и специфичность МРТ составила 0,90 и 0,88 соответственно с увеличением показателей до 0,92 и 0,96 при проведении МРТ на аппарате 3Т в комбинации с диффузно-взвешенным изображением [104]. В систематическом обзоре, включавшем 20 исследований ($n = 1724$), показано, что объединенная чувствительность и специфичность в дифференцировании стадии $\leq T1$ и $\geq T2$ перед операцией составляют 0,92 (95% ДИ: 0,88–0,95) и 0,88 (95% ДИ: 0,78–0,94), соответственно [105]. Учитывая связь между контрастными веществами на основе гадолиния и нефрогенным системным фиброзом, пациентам с нарушением функции почек исследование проводится в соответствии с рекомендациями Европейского общества урогенитальной радиологии [106].

Недавно внедрена мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) с использованием шкалы VI-RADS, которая позволяет с высокой диагностической точностью дифференцировать первичный МИРМП и НИРМП [107]. Шкала VI-RADS предлагает стандартизированный подход к проведению исследования и описанию результатов мпМРТ при РМП. Остается определить, каким образом лучше использовать мпМРТ в клинической практике и с каким пороговым показателем шкалы VI-RADS [103]. К настоящему времени шкала VI-RADS валидирована несколькими исследовательскими группами, подтвердившими ее диагностическую точность в выявлении МИРМП [108, 109].

В метаанализе показано, что объединенная чувствительность и специфичность мпМРТ в прогнозировании МИРМП составляют 0,83 и 0,90 соответственно. При этом, согласно результатам метаанализа 24 исследований, эффективность шкалы VI-RADS сопоставима с МРТ мочевого пузыря до введения VI-RADS: объединенная чувствительность и специфичность составляют 0,92 (95% ДИ 0,88–0,95) и 0,87 (95% ДИ 0,78–0,93) соответственно [110]. При анализе показана высокая согласованность между исследователями с показателями каппа (κ) от 0,81 до 0,92 [110]. По данным систематического обзора и метаанализа ($n = 1016$), объединенная взвешенная средняя κ составляет 0,83 (95% ДИ: 0,78–0,88) [111].

5.2.1.2. Стадирование мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с помощью компьютерной томографии

К преимуществам КТ относят высокое пространственное разрешение, получение снимков за более короткий промежуток времени, более широкое покрытие за одну задержку дыхания и более низкую чувствительность к анатомическим особенностям пациента. КТ нельзя использовать для дифференцировки опухолей стадий Tа–T3а, но метод полезен в выявлении инвазии в околопузырную клетчатку (стадия T3b) и прилегающие органы. Точность диагностики внепузырного распространения первичной опухоли с помощью КТ варьирует от 55 до 92% [112] и повышается по мере увеличения стадии [113].

КТ и МРТ применяются для оценки местной инвазии при стадии T3b и выше, но ни один из методов не позволяет точно диагностировать микроскопическую инвазию околопузырной жировой клетчатки (T2 или T3а) [114]. КТ с контрастным усилением является альтернативой МРТ при наличии к ней противопоказаний [115].

5.2.2. Диагностика поражения лимфатических узлов

Оценка поражения регионарных ЛУ основана только на определении их размера и ограничена неспособностью как КТ, так и МРТ определять метастазы в незначительно увеличенных или нормальных по размеру ЛУ. Чувствительность обоих методов в определении метастатического поражения ЛУ низкая и варьирует от 48 до 87%. Специфичность также низкая, поскольку увеличение ЛУ может быть связано не только с онкологической патологией. Таким образом, КТ и МРТ дают сопоставимые результаты в выявлении метастатического поражения ЛУ при всем многообразии первичных опухолей малого таза [116-120]. По данным КТ или МРТ, увеличенными считаются ЛУ малого таза размером >8 мм и ЛУ брюшной полости диаметром >10 мм по короткой оси [121, 122].

В клиническую практику активно внедряется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в комбинации с КТ, и в настоящее время проводится изучение ее роли [123].

5.2.3. Переходно-клеточный рак верхних мочевыводящих путей

5.2.3.1. Компьютерная томография

КТ-урография с контрастным усилением представляет собой метод визуализации с наиболее высокой точностью в диагностике переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей [124]. Чувствительность КТ-урографии составляет от 0,67 до 1,0, а специфичность – 0,93–0,99 [125].

При быстром получении тонких срезов создаются изотропные изображения высокого качества, которые можно просматривать в различных плоскостях без потери разрешения. Эпителиальные «плоские образования», не вызывающие дефекта контура или утолщения слизистой, как правило, пропускаются на КТ.

Вторичные признаки гидронефроза связаны с распространенным процессом и неблагоприятными онкологическими результатами [126, 127]. Увеличение ЛУ при опухолях верхних мочевыводящих путей имеет высокую прогностическую значимость в отношении метастазов [128].

5.2.3.2. Магнитно-резонансная томография

МР-урография показана, если пациентам нельзя выполнить КТ, обычно из-за противопоказаний к ионизирующему излучению или йодсодержащим контрастным веществам [129]. Чувствительность МР-урографии после введения контраста для опухолей размером <2 см составляет 0,75 [129]. Следует ограничить введение контраста на основе гадолиния пациентам с тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин) из-за риска нефрогенного системного фиброза. Для диагностики и стадирования опухолей верхних мочевыводящих путей КТ является более предпочтительным методом, чем МРТ.

5.2.4. Отдаленные метастазы (за исключением лимфатических узлов)

Перед выбором любого вида радикального лечения необходимо исключить наличие отдаленных метастазов. КТ и МРТ являются предпочтительными диагностическими методами, применяемыми для выявления метастазов в легкие [130] и печень [131] соответственно. При МИРМП редко встречаются метастазы в кости и головной мозг. В связи с этим не рекомендуется выполнять остеосцинтиграфию и исследование головного мозга, за исключением пациентов со специфическими симптомами [132, 133]. МРТ превосходит остеосцинтиграфию по чувствительности и специфичности в выявлении метастазов в кости [134, 135] (УД: 2b).

5.2.5. Перспективные направления

В литературе накапливаются данные о возможном применении ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой для стадирования метастатического РМП [136, 137], но ожидаются результаты исследований, на основании которых можно будет дать рекомендации. Недавно показана возможная роль мпМРТ в качестве метода первой линии для местного стадирования РМП, в качестве альтернативы ТУР [138].

Потенциальные направления развития МРТ включают радиомический анализ изображений для прогнозирования МИРМП. В метаанализе (n = 860) объединенные показатели чувствительности и специфичности в отношении МИРМП составили 82% (95% ДИ: 77–86%) и 81% (95% ДИ: 76–85%) соответственно [139].

Опубликованы результаты исследования, посвященного изучению ПЭТ/КТ в оценке поражения ЛУ у пациентов, получавших неoadъювантную терапию пембролизумабом. Диагностическая точность метода не оправдывает его рутинное применение при МИРМП стадии cN0, но позволяет оптимизировать отбор пациентов для неoadъювантной иммунотерапии в рамках клинических исследований [140].

Опубликовано первое исследование, в котором показано преимущество диффузно-взвешенной МРТ над МРТ в режиме T2-усиления и МРТ с динамическим контрастированием для оценки ответа на индукционную ХТ при МИРМП [141]. Более высокая специфичность диффузно-взвешенной МРТ свидетельствует о том, что метод позволяет точно прогнозировать полный патоморфологический ответ, помогая лучше отбирать больных в протоколы сохранения мочевого пузыря. Предоперационная МРТ в различных условиях дает важную информацию по эффективности лечения. Возможное применение шкалы VI-RADS может включать прогнозирование ответа на лечение в качестве периперационного показателя [142].

5.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по стадированию инвазивного рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Методы визуализации в рамках стадирования МИРМП дают информацию о прогнозе и помогают выбрать наиболее эффективную тактику лечения	2b
Для диагностики переходного-клеточного рака верхних мочевыводящих путей показана КТ-урография и уретероскопия	2
МРТ превосходит по точности КТ в дифференциации стадии T1 и T2	2b

Рекомендации	СР
Для больных с подтвержденным диагнозом МИРМП с целью оптимального стадирования показана КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с включением специальной фазы для оптимальной оценки переходного-клеточного эпителия	Сильная
КТ-урография является предпочтительным методом диагностики. В случае противопоказаний из-за введения контраста или лучевой нагрузки показана МР-урография	Сильная

5.3. Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря и сопутствующие заболевания

Осложнения радикальной цистэктомии могут быть напрямую связаны с сопутствующими заболеваниями, а также хирургическим вмешательством, кишечным анастомозом и деривацией мочи. В литературе опубликовано большое количество данных по роли возраста в качестве прогностического фактора при радикальной цистэктомии [143-145]. «Хрупкость» представляет собой синдром, при котором снижена способность отвечать на стрессовое воздействие. У «хрупких» («ослабленных») пациентов повышен риск летальности и отрицательных побочных эффектов онкологического лечения [146]. Сохраняются противоречия относительно возраста, радикальной цистэктомии и типа деривации мочи. Радикальная цистэктомия связана с наибольшим снижением риска смерти, связанной с РМП, и смерти по другим причинам заболевания у больных младше 80 лет [147].

В самом крупном ретроспективном исследовании по радикальной цистэктомии у пациентов старше 70 и 80 лет, в котором анализировали базу данных Национальной программы улучшения качества хирургического лечения (n = 1710), не показано различий по раневым, сердечно-сосудистым или легочным осложнениям. При этом риск смерти у пациентов старше 80 лет выше, чем у больных старше 70 лет (4,3 и 2,3%) [148]. Несмотря на возможность успешного формирования ортотопического резервуара, в большинстве случаев пациентам после 80 лет создают подвздошно-кишечный конduit. Определение функциональных возможностей и качества жизни пожилых пациентов с помощью стандартизированной гериатрической оценки (СГО) имеет важное значение, как и стандартное обследование [149].

По данным крупного многоцентрового исследования, саркопения является независимым прогностическим фактором общей и канцероспецифической выживаемости после радикальной цистэктомии [150]. Для прогнозирования канцероспецифической смертности после радикальной цистэктомии у пациентов, получавших неоадъювантную ХТ, следует оценивать саркопению после ее завершения [151]. Другие факторы риска осложнений включают операции на органах брюшной полости, прорастание за пределы мочевого пузыря и ЛТ в анамнезе [152]. Женский пол, повышенный индекс массы тела и низкий уровень альбумина до операции связаны с более высокой частотой вентральной грыжи [153]. Кроме того, низкий уровень альбумина приводит к нарушению заживления раны, желудочно-кишечным осложнениям и снижению выживаемости без рецидива и общей выживаемости после радикальной цистэктомии [154, 155]. По этой причине его можно использовать в качестве прогностического биомаркера.

5.3.1. Оценка сопутствующих заболеваний

Rochon и соавт. показали, что оценка сопутствующих заболеваний – это более сильный показатель ожидаемой продолжительности жизни при МИРМП, чем возраст пациента [156]. Обследование помогает определить сопутствующую патологию, которая может препятствовать или повлиять на тип лечения, развитие и прогноз МИРМП [157].

Важность оценки общего состояния здоровья перед выбором и проведением операции подчеркивалась Zietman и соавт., которые обнаружили корреляцию между сопутствующими заболеваниями, неблагоприятными морфологическими характеристиками и показателями выживаемости после радикальной цистэктомии [158]. Аналогичное влияние сопутствующих заболеваний на канцероспецифическую смертность и смертность по другим причинам показано в популяционном анализе с конкурирующими рисками, включавшем 11 260 пациентов из реестра SEER («Наблюдение, эпидемиология и результаты»). Возраст был наиболее сильным фактором риска смерти по другим причинам заболевания, но не коррелировал с онкологической смертностью, а самым сильным прогностическим фактором снижения канцероспецифической выживаемости была стадия T [159].







Стратификация лиц пожилого возраста в зависимости от их профиля «риск/польза» с помощью многопрофильного подхода позволяет отобрать больных, которым радикальная операция принесет наибольшую пользу, и оптимизировать результаты лечения [160]. Разработаны различные инструменты скрининга «хрупкости»; кроме того, можно следовать местным рекомендациям. Возможные варианты включают шкалу G8 и шкалу Clinical Frailty Scale (см. ниже табл. 5.1 и рис. 5.1).

С целью скрининга когнитивного нарушения можно использовать такой инструмент, как шкала mini-COG (<https://mini-cog.com/>), состоящая из запоминания трех слов и теста «рисование часов», которую можно заполнить за 5 минут. Показатель шкалы $\leq 3/5$ указывает на необходимость направить пациента на полное исследование когнитивной функции. У больных с когнитивным нарушением любого типа (болезнь Альцгеймера или деменция сосудистого генеза) следует определять способность принимать осознанное решение, что является важным фактором при оценке общего состояния здоровья. Когнитивное нарушение также позволяет прогнозировать риск делирия, представляя важное значение для больных, которым планируется хирургическое лечение [161].

Таблица 5.1. Скрининговый инструмент Geriatric 8 (адаптировано из [162])

	Вопрос	Возможные ответы (показатель)
A	Снизилось ли потребление пищи за последние 3 месяца из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, жеванием или глотанием?	0 – сильное снижение потребления пищи
		1 – умеренное снижение потребления пищи
		2 – отсутствие снижения потребления пищи
B	Потеря веса за последние 3 месяца?	0 – снижение веса >3 кг
		1 – не знаю
		2 – снижение веса от 1 до 3 кг
		3 – вес не уменьшился
C	Подвижность?	0 – привязан к постели или креслу
		1 – может подняться с постели/кресла, но не выходит из дома
		2 – выходит из дома
D	Нервно-психологические проблемы?	0 – тяжелая деменция или депрессия
		1 – легкая деменция
		2 – нет психологических проблем
E	ИМТ? (масса в кг)/ (рост в м ²)	0 – ИМТ <19
		1 – ИМТ 19 – <21
		2 – ИМТ 21 – <23
		3 – ИМТ ≥ 23
F	Принимаете ли Вы более трех назначенных препаратов в день?	0 – да
		1 – нет
G	По сравнению с другими людьми такой же возрастной группы как Вы оцениваете свое состояние здоровья?	0,0 – не так хорошо
		0,5 – не знаю
		1,0 – так же хорошо
		2,0 – лучше
H	Возраст	0 – ≥ 85
		1 – 80–85
		2 – <80
	Общий показатель	0–17

Клиническая шкала астении

	1	Отличное состояние здоровья	Пациенты активны, энергичны, высокий уровень мотивации. Регулярно выполняют физические упражнения и являются одними из самых физически приспособленных для своего возраста.
	2	Хорошее состояние здоровья	Имеются заболевания в неактивной фазе. Уровень активности несколько ниже, чем у пациентов из категории 1. Нередко выполняют физические упражнения, высокая сезонная активность (например, летом).
	3	Удовлетворительное состояние здоровья	Имеются хронические заболевания, которые хорошо контролируются лечением. Нерегулярная активность помимо рутинной ходьбы.
	4	Преастения	Несмотря на независимость от посторонней помощи, физическая активность ограничена. Типичны жалобы на медлительность, повышенную утомляемость. Раньше категория называлась «уязвимые». Она представляет собой плавный переход от полной независимости. Хотя пациент не нуждается в ежедневной посторонней помощи, симптомы заболевания часто ограничивают активность. Частой жалобой является «замедление» и/или усталость в течение дня.
	5	Легкая старческая астения	Значительно более медлительны, нуждаются в помощи для выполнения сложной активности (финансовые вопросы, транспорт, работа по дому, прием препаратов). Возникают проблемы с самостоятельным совершением покупок и прогулками, приготовлением пищи и выполнением работы по дому.
	6	Умеренная старческая астения	Нуждаются в помощи почти во всех видах инструментальной активности и ведении домашнего хозяйства. Проблемы с подъемом по лестнице, нуждаются в помощи при выполнении гигиенических мероприятий. Минимальная потребность в помощи с одеванием.
	7	Тяжелая старческая астения	Полностью зависят от посторонней помощи независимо от причины (физически или когнитивно). В целом состояние относительно стабильное. Невысокий риск смерти в течение ближайших 6 месяцев.
	8	Очень тяжелая старческая астения	Полностью зависимы от посторонней помощи, приближаются к концу жизни. Обычно не могут восстановиться даже после легкой болезни.
	9	Терминальное состояние	Приближаются к концу жизни. Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев. Пациенты не имеют других тяжелых заболеваний (многие больные в терминальном состоянии могут выполнять определенные нагрузки, даже непосредственно перед смертью).

Шкала астении у пациентов с деменцией

Степень астении, как правило, соответствует степени деменции. Основные симптомы при легкой астении включают забывание деталей недавних событий, но воспоминание самих событий, повторение одного и того же вопроса/истории и социальное отдаление.

При умеренной деменции в значительной степени нарушена краткосрочная память, даже если пациенты хорошо помнят события из прошлого. Они могут осуществлять уход за собой с небольшой помощью.

При тяжелой деменции пациенты не могут осуществлять уход за собой без посторонней помощи.

При очень тяжелой деменции пациенты часто прикованы к постели. Многие практически не разговаривают.

*Разрешение на публикацию шкалы Clinical Frailty Scale© получено от правообладателя.

Clinical Frailty Scale ©2005–2020 Rockwood, Version 2.0 (EN). All rights reserved.

For permission: www.geriatricmedicineresearch.ca

Rockwood K. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489–495.

5.3.2. Шкалы оценки сопутствующих заболеваний

Разработаны различные шкалы сопутствующих заболеваний [164], из которых валидировано семь [165–171]. Показатель индекса Чарльсона может варьировать от 0 до 30 баллов в соответствии с тяжестью сопутствующих заболеваний, разделенной на четыре уровня, и рассчитывается врачом по истории болезни. Шкала широко изучалась у пациентов с РМП, и ее показатель является независимым прогностическим фактором периоперационной смертности [172, 173], общей смертности [174] и канцероспецифической смертности [147, 175–177]. Только скорректированная по возрасту версия индекса Чарльсона коррелирует и с канцероспецифической смертностью и со смертностью по другим причинам [178]. В онкологии для оценки ожидаемой продолжительности жизни чаще всего используют индекс Чарльсона, скорректированный по возрасту (табл. 5.2), который легко рассчитать [179].

Оценка здоровья онкологических больных должна сопровождаться определением уровня их активности. Extermann и соавт. показали отсутствие корреляции между осложнениями и уровнем физической активности [180]. Для измерения активности пациента валидированы Шкала общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) и индекс Карновского [181]. Общее состояние здоровья коррелирует с общей выживаемостью после радикальной цистэктомии [176] и паллиативной ХТ [182–184].

Пациентам, у которых при скрининге выявлена «хрупкость» или когнитивное нарушение, показано обследование у геронтолога. Это позволяет диагностировать гериатрические синдромы с целью оптимизации лечения. Самый полный протокол включен в шкалу специализированного гериатрического осмотра [185]. Она подходит для оказания помощи онкологическим больным [186]. При раке мочевого пузыря ее используют для адаптации ХТ гемцитабином у пожилых пациентов с распространенным РМП, ранее не получавших лечения [187].

Таблица 5.2. Расчет индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона

Число баллов	Факторы
1 балл	50–60 лет Инфаркт миокарда Сердечная недостаточность Периферическая сосудистая недостаточность Цереброваскулярные заболевания Деменция Хронические болезни легких Заболевания соединительной ткани Язвенные процессы Заболевания печени легкой степени Сахарный диабет
2 балла	61–70 лет Гемиплегия Заболевания почек умеренной/тяжелой степени Сахарный диабет с поражением органов-мишеней Опухоли любой локализации
3 балла	71–80 лет Заболевания печени умеренной/тяжелой степени
4 балла	81–90 лет
5 баллов	> 90 лет
6 баллов	Метастатические солидные опухоли СПИД

Интерпретация

- 1) Расчет индекса Чарльсона или индекс = i
 - б) Добавить показатель сопутствующих заболеваний к показателю возраста
 - с) Общий показатель определяется как « i » при расчете вероятности Чарльсона (см. ниже).
 i = сумма показателя сопутствующих заболеваний и показателя возраста.
- 2) Рассчитать вероятность Чарльсона (10-летняя смертность)
 - а) Рассчитать $Y = 10^{(i \times 0,9)}$
 - б) Рассчитать $Z = 0,983Y$ (где Z – 10-летняя выживаемость)

5.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по шкалам сопутствующих заболеваний

Резюме по данным литературы	УД
Хронологический возраст имеет ограниченное значение	3
В клинической практике важно проводить скрининг состояния здоровья и когнитивных расстройств, а также специализированный гериатрический осмотр, если необходимо провести оптимизацию функций	3

Рекомендации	СР
Выбор между сохранением мочевого пузыря или радикальной цистэктомией у пожилых/«ослабленных» пациентов с МИРМП зависит от стадии опухоли и сопутствующих заболеваний	Сильная
Для оценки сопутствующих заболеваний необходимо использовать валидированные шкалы, например индекс Чарльсона. Шкалу ASA не рекомендуется применять при определении тактики лечения (см. раздел 5.3.2)	Сильная

6. Маркеры

6.1. Введение

Характеристики пациента и опухоли влияют на тактику лечения и прогноз пациентов с МИРМП.

6.2. Прогностические маркеры

6.2.1. Патоморфологические и клинические маркеры

Наиболее важными патоморфологическими прогностическими факторами после радикальной цистэктомии и лимфаденэктомии являются стадия опухоли и поражение ЛУ [188]. Кроме того, с прогнозом связаны и другие патоморфологические показатели, определяемые при исследовании препарата.

Значение лимфососудистой инвазии изучалось в систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 78 000 пациентов из 65 исследований, которым проводилась радикальная цистэктомия [189]. Лимфососудистая инвазия выявляется в 35% случаев и повышает риск рецидива и смерти в 1,5 раза, вне зависимости от стадии и проведения периоперационной ХТ. Данная корреляция выражена сильнее у пациентов с отсутствием поражения ЛУ [190].

По данным систематического обзора и метаанализа, включавшего более 20 000 пациентов из 23 исследований, наличие сопутствующей карциномы *in situ* в препарате после радикальной цистэктомии связано с более высоким отношением шансов (ОШ) поражения мочеточников (объединенное ОШ 4,51, 2,29–7,84). Сопутствующая карцинома *in situ* не является независимым прогностическим фактором общей, безрецидивной и канцероспецифической выживаемости, кроме больных с локализованным РМП, у которых она связана с более низкой безрецидивной выживаемостью (объединенное ОР 1,57, 1,12–2,21) и канцероспецифической смертностью (объединенное ОР 1,51, 1,001–2,280) [190].

Локализация опухоли представляется важным прогностическим фактором. Ее расположение в шейке или зоне треугольника мочевого пузыря связано с повышенной вероятностью метастазов в ЛУ (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,11–2,99) и снижением выживаемости [188, 191–193].

Поражение простатического отдела уретры на момент выполнения радикальной цистэктомии является неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости. В серии из 995 пациентов поражение уретры диагностировано в 31% случаев. Пятилетняя канцероспецифическая выживаемость при карциноме *in situ* простатического отдела уретры составляет 40%, однако при прорастании опухоли в строму предстательной железы она не превышает 12% [194].

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам может быть прогностическим фактором при опухолях верхних мочевыводящих путей [1] и неурологических опухолях. В объединенном анализе 21 исследования показано, что повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам при РМП коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью при локализованном и метастатическом РМП [195]. Напротив, согласно результатам дополнительного анализа рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) III фазы SWOG 8710, в котором сравнивали цистэктомию ± неоадьювантную ХТ у пациентов с МИРМП, отношение нейтрофилов к лимфоцитам не является ни прогностическим, ни предиктивным фактором общей выживаемости [196].

В системе стадирования AJCC-TNM описаны три категории поражения ЛУ. Кроме того, существует ряд других прогностических факторов, связанных с ЛУ, например количество пора-

женных ЛУ, число удаленных ЛУ, плотность ЛУ (отношение числа пораженных к числу удаленных) и экстранодальное прорастание. По данным систематического обзора и метаанализа, при стадии N+ плотность ЛУ независимо коррелирует с общей выживаемостью (ОР 1,45, 95% ДИ 1,11–1,90) [197]. При стадии N+ прогностическая ценность плотности ЛУ превосходит систему стадирования AJCC-TNM [198, 199]. Тем не менее, хотя результаты поддерживают использование плотности ЛУ, данный параметр зависит от числа удаленных ЛУ, которое в свою очередь определяется хирургическими и морфологическими факторами. Этот факт затрудняет рутинное использование плотности ЛУ [200].

В двух исследованиях оценивали, превосходят ли какие-либо из описанных параметров ЛУ стандартную систему стадирования AJCC-TNM [200, 201]. Хотя авторы пришли к выводу, что система AJCC-TNM описывает поражение ЛУ неидеальным образом, ни один из других исследуемых параметров не превосходил ее по точности.

6.2.2. Молекулярные маркеры

6.2.2.1. Молекулярные группы, разработанные в проекте атласа ракового генома

Обновленный атлас геномного проекта Cancer Genome Atlas (TCGA) включает 412 случаев МИРМП. При анализе выявлены две основные группы – люминальный и базально-подобный РМП. Они состоят из пяти молекулярных подтипов, отличающихся по экспрессии мРНК, включая люминально-папиллярный, люминально-инфильтративный, люминальный; базально-плоскоклеточный и нейрональный подтип, связанный с низкой выживаемостью, при котором большинство опухолей не имеют мелкоклеточной или нейроэндокринной дифференцировки. Каждый подтип имеет уникальный профиль мутаций, патоморфологические характеристики и отличается по прогнозу и тактике лечения [202].

Базально-плоскоклеточный подтип характеризуется экспрессией маркеров базального кератина, иммунными инфильтратами и, вероятно, чувствителен к ХТ. В различных люминальных подтипах определяются мутации рецептора фактора роста фибробластов 3 (FGFR3; люминально-папиллярный), маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (люминально-инфильтративный), и они могут быть устойчивы к ХТ [69, 70, 202, 203].

В 2019 г. опубликован консенсус по молекулярным подтипам РМП [204]. Авторы проанализировали транскриптомический профиль 1750 пациентов с МИРМП из 18 баз данных и выявили шесть молекулярных классов, которые согласуются со всеми ранее опубликованными схемами классификации. Молекулярные классы включают люминальный папиллярный (LumP), люминальный неспецифический (LumNS), люминальный нестабильный (LumU), рак с богатой стромой, базальный/плоскоклеточный (Ba/Sq) и нейроэндокрино-подобный рак (NE-подобный). Каждый класс имеет специфические признаки дифференцировки, онкогенные механизмы, микроокружение опухоли, гистологические и клинические связи. Авторы подчеркивают, что консенсус достигнут скорее по биологическим, чем клиническим классам. Как следствие, в настоящее время данная классификация должна рассматриваться в качестве инструмента для ретроспективных и проспективных исследований до тех пор, пока не будет установлено, каким образом можно использовать данные подгруппы в клинической практике.

Молекулярная классификация МИРМП по-прежнему не создана, а выбор терапии на основании молекулярного подтипа не является стандартом. Недавно разработан и прошел внешнюю валидацию новый 12-генный профиль экспрессии, полученный от пациентов из атласа ракового генома, который позволяет прогнозировать общую выживаемость при МИРМП [205]. Примечательно, что при анализе молекулярных подтипов МИРМП показано, что, хотя они отражают различия между опухолями мочевого пузыря и связаны со степенью злокачественности, клинические параметры превосходят подтипы по прогностической значимости в отношении результатов лечения [206]. В будущем накопление знаний о канцерогенезе РМП может повлиять на лечение заболевания и возможность прогнозировать результаты [207]. При этом не рекомендуется проводить в рутинной клинической практике молекулярное типирование, включая профиль экспрессии генов и иммуногистохимическое исследование, пока не будут получены более убедительные данные.

6.3. Предиктивные маркеры

6.3.1. Клинические и патоморфологические параметры

На основании ретроспективных данных можно сделать вывод о более низкой эффективности неоадьювантной ХТ у пациентов с вторичным МИРМП по сравнению с первичным МИРМП [208]. Pietzak и соавт. провели ретроспективный анализ патоморфологических данных 245 пациентов с первичным МИРМП клинической стадии T2-4aN0M0 и 43 больных с вторичным МИРМП, ко-

торым проводились неoadъювантная ХТ и радикальная цистэктомия. При вторичном МИРМП частота морфологического ответа ниже, чем при первичном (однофакторный анализ: 26 и 45%, многофакторный: ОШ 0,4, 95% ДИ 0,18–0,84, $p=0,02$). Кроме того, у больных с прогрессированием МИРМП после неoadъювантной ХТ канцероспецифическая выживаемость ниже, чем у больных, которым проводилась только радикальная цистэктомия ($p=0,002$).

Редкие гистологические варианты и непреходно-клеточный рак также связаны с менее благоприятным прогнозом после неoadъювантной ХТ, но к настоящему времени получено недостаточно данных, чтобы использовать их в качестве предиктивных маркеров [209].

6.3.2. Молекулярные маркеры

В исследованиях изучали ряд прогностических биомаркеров, включая эндотелиальный фактор роста сосудов в крови [210], циркулирующие опухолевые клетки, а также мутации генов репарации ДНК, включая ERCC2, ATM, RB1 и FANCC, с помощью которых можно прогнозировать эффективность неoadъювантной цисплатинсодержащей ХТ [211, 212]. Кроме того, мутации и слияние гена FGFR3 связаны с ответом на ингибиторы FGFR [213, 214].

Последние исследования направлены на изучение маркеров ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек. В ряде публикаций изучали экспрессию PD-L1 при иммуногистохимическом исследовании. Противоречивые результаты могут быть отчасти связаны с применением различных антител и шкал для оценки различных компартментов (опухолевые клетки, иммунные клетки или их комбинация). Основные ограничения окрашивания на PD-L1 связаны с тем, что иммунотерапия эффективна во многих случаях в отсутствие экспрессии PD-L1. Например, в исследовании II фазы IMvigor 210, включавшем пациентов с местно-распространенным/метастатическим переходно-клеточным раком и прогрессированием после платиносодержащей ХТ, частота ответа на атезолизумаб у пациентов с отсутствием или низкой экспрессией PD-L1 составила 18% [215]. В настоящее время единственным показанием для определения экспрессии PD-L1 является применение ингибиторов иммунных контрольных точек в режиме монотерапии у больных местно-распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком и противопоказаниями к цисплатинсодержащей ХТ, которые ранее не получали лечения. В этой ситуации пембролизумаб или атезолизумаб показаны только при гиперэкспрессии PD-L1 (например, показатель комбинированной положительной шкалы ≥ 10 баллов с использованием диагностического теста Dako 22C3 для пембролизумаба или иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль [IC], занимающие $\geq 5\%$ площади с использованием диагностического теста SP142 для атезолизумаба) [216]. FDA пересмотрело инструкцию для пембролизумаба у пациентов с местнораспространенным РМП – препарат одобрен в качестве первой линии терапии только у пациентов с противопоказаниями к платиносодержащей ХТ, вне зависимости от экспрессии PD-L1.

Переходно-клеточный рак связан с высокой опухолевой мутационной нагрузкой (ТМВ) [217]. Прогнозируемая нагрузка неоантигенов и ТМВ связаны с эффективностью ингибиторов иммунных контрольных точек при некоторых злокачественных опухолях. Высокая ТМВ коррелирует с ответом на иммунотерапию при метастатическом РМП [215, 218]. В исследованиях, посвященных неoadъювантной иммунотерапии пембролизумабом (Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE)-01), показана связь высокой ТМВ с эффективностью лечения, однако в исследовании II фазы, в котором оценивали безопасность и эффективность неoadъювантной терапии атезолизумабом при МИРМП (ABACUS), не выявлено достоверной связи [219, 220].

В литературе также оценивали прогностическое влияние других маркеров на эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек, включая молекулярные подтипы (обсуждались выше), экспрессию CD8 при иммуногистохимическом исследовании и профиль экспрессии других генов. В последних работах сделан акцент на важности стромы, например роль TGF- β в прогнозировании эффективности иммунотерапии [221, 222]. Позднее, Powles и соавт. описали возможность применения циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) для отбора больных с переходно-клеточным раком на адъювантную иммунотерапию [223]. В РКИ III фазы ($n=581$), посвященное сравнению адъювантной терапии атезолизумабом и наблюдения, при исходном анализе цоДНК выявлена в 214 случаях (37%), что было связано с неблагоприятным прогнозом (ОР в группе наблюдения = 6,3, 95% ДИ: 4,45–8,92; $p < 0,0001$). При положительном результате анализа безрецидивная и общая выживаемость были выше в группе атезолизумаба по сравнению с группой наблюдения (ОР=0,58 [95% ДИ: 0,43–0,79]; $p=0,0024$, ОР=0,59 [95% ДИ: 0,41–0,86] соответственно). В то же время при отрицательном результате анализа различий в безрецидивной и общей выживаемости не наблюдалось. Показатель исчезновения цоДНК через 6 недель был выше в группе атезолизума-

ба (18%), чем в группе наблюдения (4%) ($p=0,0204$). В продолжающемся исследовании IMvigor011 изучается применение атезолизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с МИРМП высокого риска и положительным анализом на цоДНК после радикальной цистэктомии [224]. Несмотря на перспективные результаты, в настоящее время отсутствуют прогностические молекулярные маркеры, которые можно использовать в рутинной клинической практике. Ожидаются результаты исследований по валидации.

6.4. Заключение

Обновленный атлас ракового генома и другие исследования позволяют расширить наше понимание молекулярных основ биологии РМП. Молекулярные подтипы, профили экспрессии иммунных генов и стромальных факторов играют важную роль в прогнозировании эффективности иммунотерапии. Хотя экспрессия PD-L1 при иммуногистохимическом исследовании и ТМВ в определенных условиях имеют прогностическое значение, необходимо провести дополнительные исследования. Проспективно валидированные прогностические и предиктивные молекулярные маркеры будут представлять собой важное дополнение к клиническим и морфологическим данным, но необходимо провести крупное РКИ III фазы с длительным наблюдением для получения ответов на многие неразрешенные вопросы.

6.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по маркерам переходно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
В настоящее время недостаточно данных, чтобы использовать ТМВ, молекулярные подтипы или профиль экспрессии других генов для определения тактики лечения пациентов с переходно-клеточным раком	3

7. Лечение инвазивного рака мочевого пузыря

7.1. Неoadъювантная химиотерапия

7.1.1. Введение

Стандартом лечения переходного-клеточного и редких вариантов МИРМП считается радикальная цистэктомия. Однако данный «золотой стандарт» обеспечивает пятилетнюю выживаемость только у 50% больных [225–229]. В связи с этим начиная с 1980-х гг. для улучшения неудовлетворительных результатов используют неoadъювантную цисплатинсодержащую ХТ [225–231].

7.1.2. Роль цисплатинсодержащей химиотерапии

ХТ, которую проводят пациентам с операбельным переходно-клеточным РМП и отсутствием данных за поражение ЛУ (cN0M0) перед выполнением запланированного хирургического лечения, имеет ряд теоретических преимуществ и недостатков:

- ХТ проводится на ранних этапах, когда, вероятно, имеется низкая вероятность наличия микрометастазов;
- потенциальное отражение чувствительности к химиопрепаратам *in vivo*;
- переносимость ХТ и комплаентность больных до выполнения цистэктомии лучше, чем после нее;
- при получении ответа на неoadъювантную ХТ могут определяться благоприятные патоморфологические характеристики, как правило достижение стадии урТ0-1, отсутствие поражения ЛУ (pN0) и отрицательный хирургический край;
- выполнение отсроченной цистэктомии может ухудшить результаты лечения больных с нечувствительными к ХТ опухолями [232–234]. При сравнительном анализе выживаемости пациентов с локализованным РМП ($\leq pT2$), которым проводилась неoadъювантная ХТ перед цистэктомией, и больных, перенесших только хирургическое лечение, из Национальной онкологической базы данных показано снижение смертности (ОР: 0,85, 95% ДИ: 0,79–0,91), в то время как при стадии $>pT2$ риск летального исхода был выше (ОР: 1,46, 95% ДИ: 1,34–1,60) [235]. Однако к настоящему времени не проводилось проспективных исследований, в которых было бы показано, что отсроченное проведение цистэктомии из-за неoadъювантной ХТ оказывает отрицательное влияние на выживаемость. В РКИ III фазы French Genito-Urinary Group and the French Association of Urology (GETUG/AFU) V05 Randomized Phase III VESPER, посвященном сравнению периоперационной ХТ гемцитабином/цисплатином (GC) и высокодозным режимом «метотрексат, винбластин, доксоруби-

цин и цисплатин» (HD-MVAC), около 90% пациентов выполнена цистэктомия после неоадъювантной ХТ в режиме MVAC с плотностью дозы (ddMVAC) или GC (медиана задержки операции составила 51 и 48 дней соответственно) [236];

- неоадъювантная ХТ не влияет на частоту послеоперационных осложнений. В РКИ в обеих группах (с неоадъювантной ХТ и без нее) показана одинаковая частота послеоперационных осложнений 3-4-й степени [237]. Согласно объединенным результатам исследований NCS1 и NCS2, проведенных Nordic Collaborative Group ($n = 620$), неоадъювантная ХТ не способствует снижению числа проводимых операций. Радикальная цистэктомия выполнена 86% больных экспериментальной группы и 87% – контрольной, а 71% пациентов получили все три курса ХТ [238];
- клиническое стадирование с использованием бимануальной пальпации, КТ или МРТ часто приводит к завышению или занижению стадии РМП с диагностической точностью всего 70% [78]. Избыточное лечение является возможным отрицательным последствием;
- пол может оказывать влияние на эффективность ХТ и онкологические результаты [239, 240];
- неоадъювантную ХТ необходимо проводить только больным, которые подходят для цисплатинсодержащей ХТ, поскольку другие комбинации (или монотерапия) уступают по эффективности при метастатическом РМП и недостаточно изучены в режиме неоадъювантной ХТ [237, 241–249].

7.1.2.1. Резюме по опубликованным данным

В ряде РКИ III фазы, в которых изучалось влияние неоадъювантной ХТ на выживаемость, получены противоречивые данные [237, 241–246, 250–254]. Различия в дизайне исследований были связаны в основном с характером ХТ (монотерапия цисплатином или комбинированная ХТ) и числом запланированных курсов. У пациентов не должно было быть противопоказаний к цисплатинсодержащей ХТ. Поскольку исследования отличались по размеру выборки, характеристикам пациентов (например, учитывалась клиническая стадия Т) и методам радикального лечения (цистэктомия и/или ЛТ), нельзя провести объединенный анализ результатов.

К настоящему времени выполнено три метаанализа, посвященных влиянию неоадъювантной ХТ на увеличение продолжительности жизни [247–249]. В метаанализе с обновленными результатами 11 РКИ ($n = 3005$) показано увеличение общей выживаемости у пациентов, получавших неоадъювантную ХТ [249]. В последний метаанализ включено четыре новых РКИ и обновленные результаты исследований Nordic I, Nordic II и BA06 30894 (427 новых пациентов и обновленная информация по 1596 больным). Результаты анализа подтвердили ранее опубликованные данные и свидетельствуют об абсолютном улучшении пятилетней выживаемости на 8% с числом пациентов, которых необходимо пролечить, 12,5 [255]. Клинически значимый эффект наблюдался только при проведении цисплатинсодержащей ХТ в сочетании хотя бы с одним другим химиопрепаратом [247, 249]. Проводилась оценка следующих режимов: MVA(E)C (метотрексат, винбластин, адриамицин (эпирубицин) и цисплатин), CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин), CM (цисплатин, метотрексат), цисплатин/адриамицин и цисплатин/5-фторурацил [256].

В обновленном анализе крупного РКИ III фазы [241] с медианой наблюдения 8 лет подтверждены полученные ранее результаты и обнаружено несколько дополнительных фактов:

- снижение риска смерти на 16%;
- улучшение десятилетней выживаемости с 30 до 36% при проведении неоадъювантной ХТ по схеме CMV;
- снижение частоты развития отдаленных метастазов;
- отсутствие преимущества в частоте местного рецидива и выживаемости без местного рецидива при проведении неоадъювантной ХТ по схеме CMV вне зависимости от типа радикального лечения.

Согласно ретроспективным исследованиям и объединенному анализу данных, более современные химиотерапевтические режимы, например GC, сопоставимы с режимом MVAC в отношении частоты стадии pT0/pT1 [256–259]. В двух небольших исследованиях II фазы с одной группой оценивали режим MVAC с измененной плотностью дозы (ddMVAC). Результаты свидетельствуют о более высоких показателях полной морфологической ремиссии [260, 261]. Более того, по данным крупного срезового анализа, после ХТ по схеме ddMVAC выше показатели снижения стадии и полной морфологической ремиссии [262].

В РКИ GETUG/AFU V05 VESPER, посвященном сравнению периоперационной ХТ в режимах ddMVAC и GC у пациентов с МИРМП, показана сопоставимая частота морфологической ремиссии (урT0N0) (42 и 36% соответственно) ($p=0,2$). В группе ddMVAC и GC стадия <урT2N0 диагности-

рована в 63% и 50% случаев соответственно. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была выше в группе ddMVAC по сравнению с GC (ОР=0,70, 95% ДИ: 0,51-0,96; $p = 0,0025$), однако, во всей группе периперационной ХТ не был достигнут первичный оцениваемый критерий (ВБП) (ОР: 0,77, 95% ДИ: 0,57-1,02; $p = 0,077$). В группе режима ddMVAC наблюдалась более выраженная астения и гастроинтестинальные побочные эффекты [236]. В двух небольших исследованиях II фазы описан другой дозоуплотненный режим [263, 264]. Хотя в 45–57% случаев достигается морфологический ответ ($< pT2$), одно из исследований закрыли преждевременно из-за высокой частоты серьезных сосудистых осложнений [263]. Данный подход не рекомендуется вне рамок клинических исследований.

В качестве альтернативы стандартной дозе неоадьювантной цисплатинсодержащей ХТ 70 мг/м² в первый день часто разделяют дозы по 35 мг/м² на 1-й + 8-й дни или 1-й + 2-й дни. В ретроспективном анализе, в котором сравнивали два режима в отношении частоты полного и частичного морфологического ответа, показано преимущество полной дозы, однако различие не было статистически значимым [265].

По всей видимости, результаты неоадьювантной ХТ отличаются у пациентов с первичным или вторичным МИРМП. Однако при отсутствии проспективных данных тактика лечения больных обеих групп должна быть одинаковой [208].

Остается неясным, эффективна ли неоадьювантная ХТ у пациентов с непереходно-клеточным РМП. В ретроспективном анализе показано, что при нейроэндокринных опухолях неоадьювантная ХТ позволяет улучшить общую выживаемость и снизить частоту нелокализованного РМП. В случае микропапиллярного, саркоматоидного рака и аденокарциномы, несмотря на более низкую частоту нелокализованного рака, отсутствуют различия в общей выживаемости. При плоскоклеточном РМП неоадьювантная ХТ неэффективна [266]. В систематическом обзоре 2019 г. показано преимущество неоадьювантной ХТ у пациентов с микропапиллярным, плазматцитоидным, саркоматоидным и смешанными вариантами, но особенно при нейроэндокринных опухолях [68].

7.1.3. Роль методов визуализации и биомаркеров для отбора кандидатов

В небольших опубликованных сериях, в которых авторы хотели выделить пациентов, у которых адьювантная ХТ будет наиболее эффективна, показано, что ответ после двух циклов ХТ коррелирует с исходом. Хотя мпМРТ дает более качественные изображения стенки мочевого пузыря по сравнению с КТ и не несет лучевой нагрузки, в настоящее время метод не может рассматриваться в качестве стандартного. мпМРТ можно использовать для оценки стадии опухоли после ТУР и эффективности неоадьювантной ХТ [107]. К настоящему времени ни ПЭТ, ни КТ или стандартная МРТ не позволяют точно прогнозировать ответ на ХТ [267–270]. Для выявления прогрессирования на фоне ХТ во многих центрах используют инструментальную диагностику, несмотря на отсутствие данных литературы.

У пациентов, у которых наблюдается ответ на неоадьювантную ХТ, и особенно у больных с полным ответом (pT0N0), она оказывает большое положительное влияние на общую выживаемость [271, 272]. По этой причине необходимо разработать достоверные прогностические маркеры для отбора пациентов, у которых лечение будет наиболее эффективным. В будущем молекулярный профиль опухоли по препаратам, полученным при ТУР, позволит отобрать пациентов на неоадьювантную ХТ, но в настоящее время данный подход неприменим в рутинной клинической практике [273–275] (см. раздел 6 «Биомаркеры»).

7.1.4. Роль неоадьювантной иммунотерапии

Ингибиторы контрольных иммунных точек PD1/PD-L1 эффективны при неоперабельном и метастатическом РМП в рамках второй линии терапии и у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 и противопоказаниями к платиносодержащей ХТ в рамках первой линии терапии. Накапливаются данные по использованию в качестве неоадьювантной терапии ингибиторов иммунных контрольных точек как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ХТ или ингибиторами CTLA-4 (цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4). Первые результаты двух исследований II фазы выглядят многообещающими [219, 220]. В исследовании II фазы, в котором оценивали ингибитор PD-1 пембролизумаб, частота полной морфологической ремиссии (pT0) составила 42%, а частичной ($< pT2$) – 54%, а в исследовании II фазы с одной группой частота полной морфологической ремиссии после терапии атезолизумабом составила 31%. В исследовании, посвященном сравнению неоадьювантной ХТ по схеме GC в комбинации с пембролизумабом при МИРМП, достигнут первичный оцениваемый критерий – у 56% из 46 больных стадия снизилась до $< pT2N0$, а у 36% пациентов достигнута полная морфологическая ремиссия (pT0N0) [276]. В настоящее время иммунотерапия не одобрена к применению в неоадьювантном режиме, как в режиме монотерапии, и в виде комбинированного лечения.

7.1.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по неоадъювантной химиотерапии

Резюме по данным литературы	УД
Неоадъювантная цисплатинсодержащая комбинированная ХТ способствует улучшению пятилетней общей выживаемости на 5–8%	1a
У пациентов, у которых наблюдается ответ на неоадъювантную ХТ, и особенно у больных с полным ответом (ypT0N0), она оказывает большое положительное влияние на общую выживаемость	2
В настоящее время в исследованиях II и III фазы изучается иммунотерапия ингибиторами контрольных иммунных точек в режиме монотерапии и комбинации с другими препаратами. Первые результаты выглядят многообещающими	
В настоящее время не разработано критериев отбора пациентов, у которых неоадъювантная ХТ будет наиболее эффективной. В будущем генетические маркеры в условиях персонализированной медицины позволят отбирать больных для неоадъювантной ХТ и определить пациентов, у которых она будет эффективна/неэффективна	

Рекомендации	СР
При РМП стадии T2–T4a cN0M0 показана неоадъювантная ХТ, и она всегда должна включать комбинированные цисплатин-содержащие схемы	Сильная
Неоадъювантная ХТ не показана больным с противопоказаниями к комбинированной цисплатин-содержащей ХТ	Сильная
Неоадъювантную иммунотерапию можно проводить только в рамках клинических исследований	Сильная

7.2. Пред- и послеоперационная лучевая терапия при инвазивном раке мочевого пузыря

7.2.1. Послеоперационная лучевая терапия

Учитывая высокие показатели местного рецидива и поражения ЛУ у пациентов с местно-распространенным РМП (pT3–4; около 30%), а также высокий риск отдаленных метастазов и низкую выживаемость, продолжается изучение адъювантной терапии, направленной на снижение риска местного и отдаленного рецидива. В литературе представлено недостаточно данных по адъювантной ЛТ после радикальной цистэктомии, и необходимо провести проспективные исследования. В исследовании II фазы сравнивали адъювантную последовательную ХТ и ЛТ с адъювантной ХТ в режиме монотерапии у 120 пациентов с местно-распространенным РМП и отрицательным хирургическим краем после радикальной цистэктомии (с одним и более факторами риска: \geq pT3b, G3 или N+). У 53% больных был переходно-клеточный рак, у 47% – плоскоклеточный. Дополнительное проведение адъювантной ЛТ позволило улучшить выживаемость без местного рецидива (через 2 года – 96 и 69% соответственно). Безрецидивная выживаемость и общая выживаемость также были выше в группе комбинированной терапии, но различие не было статистически значимым, поскольку исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки этих показателей. В группе комбинированной терапии наблюдалась низкая частота поздних осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) \geq 3-й степени (7%) [277].

В систематическом обзоре 2019 г., посвященном эффективности адъювантной ЛТ при РМП или переходно-клеточном раке верхних мочевыводящих путей, не выявлено убедительного преимущества ЛТ, хотя показана эффективность комбинированной адъювантной ЛТ и ХТ при местно-распространенном раке [278].

Несмотря на отсутствие убедительных данных по улучшению общей выживаемости, целесообразно проводить адъювантную ЛТ пациентам с переходно-клеточным РМП стадии pT3/pT4 pN0–2 после радикальной цистэктомии. Следует отметить, что данный подход изучался лишь в отдельных исследованиях. Поля облучения должны включать все области, в которых могут быть резидуальные опухолевые клетки по данным морфологического исследования, например в ложе мочевого пузыря или тазовых ЛУ. Доза облучения составляет 45–50,4 Гр. Для пациентов, не получавших неоадъювантную ХТ, целесообразно провести «сэндвич-терапию»: ЛТ между циклами адъювантной ХТ. Необходимо изучить безопасность и эффективность одновременной радиосенсибилизирующей ХТ в адъювантном режиме.

7.2.2. Предоперационная лучевая терапия

В настоящее время опубликованы результаты шести РКИ, посвященных эффективности предоперационной ЛТ, хотя они проводились несколько десятилетий назад. В самом крупном РКИ пациентам с МИРМП проводилась неoadъювантная ЛТ с суммарной очаговой дозой (СОД) 45 Гр. Результаты свидетельствуют об увеличении частоты полной морфологической ремиссии (с 9 до 34%) в группе предоперационной ЛТ, что также было прогностическим фактором высокой выживаемости [279]. При этом трудно интерпретировать показатели общей выживаемости, поскольку части больных проводилась ХТ, а более 50% пациентов (241/475) были исключены из анализа, поскольку не получили запланированного объема лечения. В двух менее крупных исследованиях с СОД 20 Гр не выявлено преимуществ в выживаемости или оно было незначительным при опухолях стадии Т3 и выше [280, 281]. В двух других небольших исследованиях подтверждено снижение стадии опухоли после неoadъювантной ЛТ [282, 283].

В метаанализе пяти РКИ показано различие в пятилетней выживаемости (ОШ 0,71, 95% ДИ 0,48–1,06) в пользу ЛТ [284]. Однако метаанализ, вероятно, содержит систематическую ошибку, связанную с большим числом пациентов из самого крупного исследования, не получивших лечения в запланированном объеме. Когда из метаанализа были исключены данные этого исследования, ОШ составило 0,94 (95% ДИ 0,57–1,55), свидетельствуя об отсутствии влияния предоперационной ЛТ на общую выживаемость.

В РКИ (n = 100), в котором сравнивали пред- и послеоперационную ЛТ и радикальную цистэктомию, показатели общей и безрецидивной выживаемости и частоты осложнений были сопоставимы [285]. Примерно у половины пациентов диагностирован переходо-клеточный РМП, а у остальных – плоскоклеточный.

В целом в старых исследованиях не получено убедительных доказательств, чтобы можно было дать современные рекомендации.

7.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по пред- и послеоперационной лучевой терапии

Резюме по данным литературы	УД
Не доказано, что предоперационная ЛТ при операбельном МИРМП увеличивает выживаемость	2a
Предоперационная ЛТ с СОД 45–50 Гр и фракциями по 1,8–2 Гр при операбельном МИРМП приводит к снижению стадии Т через 4–6 недель	2
Отдельные публикации высокого качества свидетельствуют о том, что предоперационная ЛТ способствует снижению частоты местного рецидива МИРМП после радикальной цистэктомии	3
Добавление адъювантной ЛТ к ХТ позволяет улучшить выживаемость без местного рецидива у пациентов с местно-распространенным РМП (pT3b–4 или N+) после радикальной цистэктомии	2a

Рекомендации	СР
Предоперационная ЛТ при операбельном МИРМП не показана, поскольку приводит только к снижению стадии, но не влияет на выживаемость	Сильная
Предоперационная ЛТ не показана, если планируется выполнение радикальной цистэктомии с деривацией мочи	Сильная
Пациентам после радикальной цистэктомии показана комбинация адъювантной ЛТ и ХТ на основании морфологических факторов риска (стадия pT3b–4 или N+ или положительный хирургический край)	Слабая

7.3. Радикальные операции и методы деривации мочи

7.3.1. Удаление мочевого пузыря с опухолью

7.3.1.1. Введение

В большинстве западных стран радикальная цистэктомия является стандартом лечения МИРМП [225, 286]. Возрастает интерес к теме качества жизни в виде разработки подходов по сохранению мочевого пузыря с помощью ЛТ и/или ХТ (см. раздел 7.5). Выбор метода лечения и тип отведения мочи определяются общим состоянием и ожидаемой продолжительностью жизни больного. Радикальную цистэктомию проводят пациентам с большой продолжительностью жизни без сопутствующей патологии и при более удовлетворительном общем состоянии. Ослабленное состояние, плохое питание и снижение функции почек являются прогностическими факторами развития осложнений после оперативного лечения [287–289].

7.3.1.2. *Радикальная цистэктомия: сроки*

В метаанализе 2020 г., включавшем 19 исследований, показано, что позднее выполнение цистэктомии после диагностики (>3 месяцев) оказывает сильное неблагоприятное влияние на общую выживаемость (ОР 1,34, 95% ДИ 1,18–1,53). Авторы подчеркивают отсутствие стандартных критериев позднего выполнения операции, что не позволяет определить пороговое значение, хотя в большинстве публикаций использовали показатель <3 месяцев [290]. Выводом стало то, что, если пациенту с РМП планируется радикальная цистэктомия, для достижения максимальной выживаемости операция должна проводиться в максимально ранние сроки.

7.3.2. *Радикальная цистэктомия: показания*

Традиционно радикальную цистэктомию рекомендуется выполнять пациентам с МИРМП стадии T2–T4a, N0–Nx, M0 [286]. К другим показаниям относят рецидивные немышечно-инвазивные высокой степени злокачественности, опухоли, при которых неэффективна БЦЖ-терапия (рефрактерность, рецидив, БЦЖ-нечувствительные; см. рекомендации по НИРМП [2]), а также распространенные папиллярные опухоли, при которых неэффективны ТУР и внутримышечная терапия.

Радикальная цистэктомия спасения показана при неэффективности консервативной терапии, рецидиве после органосохраняющего лечения, наличии непереходно-клеточных опухолей, а также с паллиативной целью, например, при формировании свища, болевом синдроме и рецидивирующей макрогематурии (см. раздел 7.4.1 «Паллиативная цистэктомия»).

7.3.3. *Радикальная цистэктомия: техника выполнения и объем операции*

Описаны различные подходы для улучшения мочеиспускания и сексуальной функции у пациентов, которым проводится радикальная цистэктомия. В настоящее время не достигнуто консенсуса по тому, какой из подходов дает более высокие функциональные показатели. Сохраняется обеспокоенность по влиянию техник сбережения на онкологические результаты.

Для определения функциональных и онкологических результатов цистэктомии с сохранением сексуальной функции рабочая группа ЕАУ по МИРМП провела два систематических обзора [291, 292].

7.3.3.1. *Радикальная цистэктомия у мужчин*

Стандартная радикальная цистэктомия у мужчин включает удаление мочевого пузыря, предстательной железы, семенных пузырьков, дистального отдела мочеточников и регионарных ЛУ.

7.3.3.1.1. *Сопутствующий рак предстательной железы*

Необходимо всегда исключать наличие РПЖ, который выявляется у 21–50% больных, перенесших радикальную цистэктомию по поводу РМП [293–296]. Инцидентально выявленный клинически значимый РПЖ не влияет на выживаемость [295, 296]. Морфологическое описание препарата должно проводиться в соответствии с положениями, представленными в рекомендациях ЕАУ-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG по РПЖ [297].

7.3.3.1.2. *Техники сохранения сексуальной функции*

Описано четыре основных типа операций:

1. Цистэктомия с сохранением предстательной железы: оставляется часть или вся предстательная железа, включая семенные пузырьки, семявыносящие протоки и сосудисто-нервные пучки.
2. Цистэктомия с сохранением капсулы: оставляется капсула или периферическая часть предстательной железы, а аденома (включая простатический отдел уретры) удаляется при трансуретральной резекции или единым блоком с мочевым пузырем. Также сохраняются семенные пузырьки, семявыносящие протоки и сосудисто-нервные пучки.
3. Цистэктомия с сохранением семенных пузырьков: оставляются семенные пузырьки, семявыносящие протоки и сосудисто-нервные пучки.
4. Цистэктомия с нервосбережением: оставляются только сосудисто-нервные пучки.

Всего найдено 12 исследований (n = 1098), включая 9 сравнительных исследований [298–308] и три серии случаев с одной группой [309–311]. Большинству пациентов проводилась открытая операция, а основным методом была ортотопическая деривация мочи. В 9 исследованиях медиана наблюдения превышала три года, а в трех публикациях представлены результаты при медиане наблюдения более пяти лет.

В большинство исследований включены пациенты с сохранной эректильной функцией и локализованным РМП без поражения шейки мочевого пузыря и/или простатического отдела уретры. При всех методах сбережения, кроме сохранения только сосудисто-нервных пучков, был исключен рак предстательной железы.

При медиане наблюдения 3–5 лет онкологические результаты в сравнительных исследованиях не отличались между группами в отношении местного и отдаленного рецидива, канцероспецифической и общей выживаемости. Местный рецидив после цистэктомии с сохранением сексуальной функции обычно определялся как рецидив переходного-клеточного рака ниже уровня бифуркации подвздошных сосудов в мягких тканях малого таза. Его частота составила 1,2–61,1% (по сравнению с 16–55% в контрольной группе). Частота отдаленного рецидива варьировала от 0 до 33,3%.

При сохранении ткани предстательной железы (самой железы или капсулы) показатели инцидентального рака предстательной железы составили 0–15%. Ни в одном из случаев не описан рак ≥ 4 группы по ISUP.

Показатели сохранения эректильной функции были выше, чем при стандартной цистэктомии ($p < 0,05$), и составили 80–90, 50–100 и 29–78% для техники с сохранением предстательной железы, капсулы или сосудисто-нервных пучков соответственно. Результаты не показывают превосходства какой-либо из техник.

Частота удержания мочи, определяемого в большинстве исследований как полный отказ от прокладок, составила от 88 до 100% в дневное время и 31–96% в ночное время. Ни одна из трех техник не оказывала влияния на показатели удержания мочи.

Данные литературы свидетельствуют об улучшении показателей сексуальной функции по сравнению со стандартной цистэктомией без снижения онкологических результатов. Следует отметить умеренный уровень доказательств, вследствие чего необходимо тщательно отбирать, информировать и наблюдать пациентов, которым проводится цистэктомия с сохранением сексуальной функции.

7.3.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по технике сохранения сексуальной функции у мужчин

Резюме по данным литературы	УД
У большинства пациентов, настроенных на сохранение сексуальной функции, эффективны техники ее сбережения	2а
Ни одна из техник сохранения сексуальной функции (сбережение предстательной железы/капсулы/семенных пузырьков/сосудисто-нервных пучков) не превосходит остальные, поэтому нельзя отдать предпочтение какой-либо из них	3

Рекомендации	СР
Цистэктомия с сохранением сексуальной функции не является стандартным методом лечения ИРМП	Сильная
Мужчинам, заинтересованным в сохранении сексуальной функции, можно предлагать специфические техники, поскольку они эффективны в большинстве случаев	Сильная
Критерии отбора включают: • локализованный РМП; • отсутствие любого типа опухоли на уровне предстательной железы, простатического отдела уретры или шейки мочевого пузыря	Сильная

7.3.3.2. Радикальная цистэктомия у женщин

У женщин при стандартной цистэктомии удаляются мочевой пузырь, вся уретра, влагалище, матка, дистальный отдел мочеточников и регионарные ЛУ [312]. После радикальной цистэктомии часто развиваются тазовые расстройства, сексуальная дисфункция и нарушения мочеиспускания [313]. В рамках предоперационного обследования необходимо собирать полный гинекологический анамнез и консультировать пациенток об отрицательном влиянии на сексуальную функцию и/или риске пролапса органов малого таза. При сборе анамнеза важное значение имеют скрининг рака шейки матки, патологические вагинальные кровотечения и семейный анамнез по раку молочной железы и/или яичника. Кроме того, необходимо исключить возможный пролапс органов малого таза. Не менее важной представляется оценка сексуальной функции и функции мочеиспускания, а также пролапса после операции. Улучшение инструментальной диагностики и накопление знаний по функции тазовых структур позволяет использовать менее деструктивные техники для лечения РМП высокого риска.

Техники сбережения тазовых функций включают сохранение сосудисто-нервного пучка, влагалища, матки и вариации данных техник. С онкологической точки зрения сопутствующий рак гинекологических органов встречается редко, и местные рецидивы после радикальной цистэктомии развиваются также нечасто [314, 315]. Сохранение яичников у женщин пременопаузального возраста позволяет сохранить гормональный фон, снизить риск когнитивного нарушения, сердечно-сосудистых заболеваний и потери минеральной плотности костной ткани. В случае повышенного риска наследственного рака молочной железы или яичника (например, носители мутации BRCA1/2, пациенты с синдромом Линча) рекомендуется выполнять сальпингоофорэктомию женщинам, осуществившим детородную функцию, или в возрасте старше 40 лет [316]. С другой стороны, сохранение матки и влагалища обеспечивает необходимую поддержку для сформированного мочевого пузыря и снижает риск задержки мочи, а также послеоперационного пролапса. При отсутствии признаков опухолевой инфильтрации передней стенки влагалища можно сохранить половые органы в случае, если нет сопутствующего пролапса, когда удаление матки способствует его коррекции. Следует отметить, что резекция стенки влагалища приводит к его укорочению, отрицательно влияя на сексуальную удовлетворенность и сексуальную функцию.

Авторы систематического обзора ретроспективных исследований низкого качества, в котором оценивали преимущества и недостатки радикальной цистэктомии с сохранением сексуальной функции с созданием ортотопического резервуара у женщин, пришли к выводу, что у тщательно отобранных пациенток радикальная цистэктомия с сохранением репродуктивных органов онкологически безопасна и дает более высокие функциональные результаты [292].

Радикальную цистэктомию с сохранением тазовых органов можно также выполнять женщинам пожилого возраста и ослабленным пациенткам, у которых выведены стомы. Уменьшение объема операции способствует сокращению времени, объема кровопотери и более раннему восстановлению функции кишечника [317].

7.3.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по технике сохранения сексуальной функции у женщин

Резюме по данным литературы	УД
К настоящему времени получены ограниченные данные по радикальной цистэктомии у женщин с сохранением тазовых органов	3

Рекомендации	СР
Радикальная цистэктомия с сохранением тазовых органов у женщин не является стандартном лечении МИРМП	Сильная
Женщинам, которые заинтересованы в сохранении сексуальной функции, следует предлагать цистэктомию со сбережением тазовых органов, поскольку в большинстве случаев она эффективна	Сильная
Критерии отбора включают: • отсутствие опухоли в зоне сбережения тазовых органов, чтобы не получить положительный хирургический край в мягких тканях; • отсутствие переходно-клеточного рака стадии T4.	Сильная

7.3.4. Лимфаденэктомия: роль и границы

Противоречия в оценке клинической значимости лимфаденэктомии (ЛАЭ) связаны с двумя основными аспектами: лечебной операцией и/или методом стадирования.

К настоящему времени выполнено два важных аутопсийных исследования по радикальной цистэктомии. В первом исследовании показано, что у 215 пациентов с МИРМП и поражением ЛУ частота метастазов в регионарные ЛУ (околопузырные или тазовые) составила 92%, забрюшинные ЛУ – 72%, абдоминальные – 35%. Также выявлена корреляция между поражением ЛУ и сопутствующими отдаленными метастазами ($p < 0,0001$). Примерно у 47% больных определялось поражение ЛУ и отдаленные метастазы, и только у 12% пациентов поражение ЛУ было единственным проявлением метастатического процесса [318].

Второе аутопсийное исследование было направлено на оценку ЛУ при суперрасширенной тазовой ЛАЭ. В нем показаны значительные индивидуальные различия по количеству ЛУ, с вариацией от 10 до 53 [319]. Эти данные демонстрируют низкую значимость числа ЛУ как критерия степени ЛАЭ.

Показано, что регионарные ЛУ включают все тазовые ЛУ ниже уровня бифуркации аорты [320–324]. В исследованиях по картированию также обнаружено, что поражение ЛУ выше уровня бифуркации встречается редко без поражения более дистально расположенных ЛУ [324, 325].

К настоящему времени не установлены границы ЛАЭ. Стандартная ЛАЭ при РМП включает удаление ЛУ вверх до бифуркации общих подвздошных сосудов, при этом медиальной границей выступает мочеточник, и она включает внутренние подвздошные, пресакральные, запираемые и наружные подвздошные ЛУ [326]. При расширенной ЛАЭ удаляются все ЛУ в области бифуркации аорты, пресакральных и общих подвздошных сосудов медиально до перекреста с мочеточниками. Латеральная граница включает бедренно-половые нервы, нижняя – огибающую подвздошную вену, лакунарную связку и ЛУ Клокета, а также зону, описанную для стандартной ЛАЭ [326–330]. Суперрасширенная ЛАЭ идет вверх до уровня нижней брыжеечной артерии [331, 332].

Чтобы оценить, как влияет степень ЛАЭ на онкологические результаты у пациентов с МИРМП клинической стадии N0M0, проведен систематический анализ литературы [333]. Из 1692 проанализированных тезисов соответствовали критериям и включены в анализ 19 исследований [326–330, 332, 334–346]. В пяти исследованиях получены более высокие онкологические результаты в группе расширенной ЛАЭ по сравнению с ее отсутствием. В 7 из 12 исследований показано превосходство (супер)расширенной ЛАЭ по сравнению с ограниченной или стандартной ЛАЭ, по крайней мере в отдельных подгруппах, что соответствует результатам метаанализов [327, 328]. В двух исследованиях, проведенных в крупных клиниках, не выявлено различий между расширенной и суперрасширенной ЛАЭ [332, 344]. Результаты проспективного РКИ III фазы (n = 401) с медианой наблюдения 43 месяца [349] свидетельствуют об отсутствии преимущества при проведении расширенной ЛАЭ в безрецидивной, канцероспецифической и общей выживаемости по сравнению с ограниченной ЛАЭ (дизайн исследования предполагал абсолютное увеличение пятилетней безрецидивной выживаемости после расширенной ЛАЭ на 15%). В скором времени ожидаются результаты другого крупного РКИ по терапевтическому влиянию степени ЛАЭ.

Считается, что ВБП и общая выживаемость могут коррелировать с числом удаленных ЛУ, хотя не получено данных из РКИ о минимальном числе ЛУ, которое необходимо удалить. Тем не менее показатели выживаемости повышаются при увеличении числа удаленных ЛУ [350]. По данным ретроспективных исследований, удаление не менее 10 ЛУ выглядит достаточным для стадирования и коррелирует с общей выживаемостью [351]. При отправлении ЛУ в отдельных контейнерах значительно увеличивается количество ЛУ, но это не влияет на число положительных ЛУ, что делает плотность ЛУ недостоверным прогностическим фактором [352]. В заключение, расширенная ЛАЭ превосходит по терапевтическому влиянию ограниченную ЛАЭ, однако из-за методологических недостатков нельзя дать убедительных рекомендаций [333, 353].

7.3.5. Лапароскопическая и робот-ассистированная радикальная цистэктомия

В систематических обзорах, посвященных сравнению открытой и робот-ассистированной радикальной цистэктомии (РАРЦ), получены аналогичные выводы: РАРЦ дает преимущество в длительности госпитализации (в один день) и объеме кровопотери, но занимает больше времени. Частота осложнений для обоих методов сопоставима, но все публикации имеют низкое качество данных.

При малоинвазивной цистэктомии преимущество в длительности госпитализации повышается с увеличением возраста; у пациентов старше 80 лет различие составляет до 2,56 дня [354].

Несмотря на низкий уровень доказательств в исследованиях, что является основным ограничением данного обзора, большинство выводов подтверждены в последнем Кокрейновском обзоре, включавшем пять РКИ [355]. Время до рецидива, частота положительного хирургического края, осложнений 3–5-й степени и качество жизни после РАРЦ и открытой цистэктомии сопоставимы, но после РАРЦ ниже частота переливания крови. Ограничения исследований не позволяют провести сравнение по другим конечным точкам.

На согласительной конференции в Пасадене (группа экспертов по радикальной цистэктомии, лимфаденэктомии и реконструкции мочевыводящих путей) представлены аналогичные выводы, что и в обзоре Novara, выполненном с такой же методологией при анализе той же литературы [356]. Кроме того, эксперты сделали вывод, что РАРЦ имеет более высокую стоимость, хотя она дает эргономические преимущества для хирурга по сравнению с лапароскопической радикальной цистэктомией. Сильными прогностическими факторами для результатов обеих техник являются опыт хирурга и количество операций в клинике. По данным литературы, кривая обучения составляет 20–250 случаев. Эксперты согласительной конференции в Пасадене выполнили статистическое моделирование и пришли к выводу, что для достижения необходимого опыта в РАРЦ достаточно 30 операций. Они также подчеркивают, что в сложных случаях (высокий индекс массы тела, ХТ, ЛТ или операции на малом тазу в анамнезе, стадия T4, большой объем опухоли или поражение ЛУ) РАРЦ должна выполняться только опытными хирургами. В небольшом ретроспективном исследовании

довании подтверждена безопасность выполнения РАРЦ после ЛТ ($n = 46$) [357]. При выполнении РАРЦ в экспертных центрах ЛТ в анамнезе не влияет на показатели 90-дневных осложнений (серьезных) [358].

Данные по частоте доброкачественных кишечно-мочеточниковых стриктур после открытой цистэктомии и РАРЦ остаются противоречивыми, поскольку они получены в основном в клиниках с большим потоком пациентов или из популяционных исследований с различными конечными точками и плохим контролем искажающих факторов, что затрудняет адекватное сравнение [358–363]. С точки зрения хирургической техники основным фактором риска осложнений при обоих доступах является характер манипуляций с тканями; это справедливо и для различных видов деривации мочи после РАРЦ, учитывая более высокий риск стриктур при экстракорпоральном формировании резервуара по сравнению с интракорпоральным [362], что можно объяснить необходимостью более обширной диссекции мочеточников и натяжением, приводящими к нарушению кровоснабжения [364, 365].

По данным исследований с низким уровнем доказательств, частота положительного хирургического края как косвенного показателя онкологических результатов сопоставима для РАРЦ и открытой цистэктомии [355]. Во всех РКИ, включая самое крупное исследование RAZOR (Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer) ($n = 302$), получены эквивалентные показатели безрецидивной, канцероспецифической и общей выживаемости [366]. Возраст >70 лет, плохое общее состояние и серьезные осложнения являются достоверными прогностическими факторами 36-месячной ВБП, а стадия и положительный хирургический край – рецидива, ВБП и общей выживаемости. Хирургический доступ не коррелировал с каким-либо из показателей. В более крупном одноцентровом исследовании ($n = 595$) с медианой наблюдения более 5 лет показатели рецидива и выживаемости также были сопоставимы, включая атипичные рецидивы (определялись как один из следующих вариантов или их комбинация: троакарные метастазы или канцероматоз брюшины) [367]. Mantica и соавт. провели анализ частоты троакарных метастазов или атипичных рецидивов [368]. При анализе 31 исследования ($n = 6720$) атипичные рецидивы развились у 105 пациентов (1,63%), включая канцероматоз брюшины ($n = 63$, 60%) и троакарные метастазы ($n = 11$, 10,5%). Авторы отмечают, что исследования были ретроспективными и имели публикационные искажения. Wei и соавт. выявили резидуальные опухолевые клетки в смывах из малого таза у половины пациентов (9/17) во время или после, но не перед РАРЦ, что было связано с агрессивными гистологическими вариантами и рецидивом рака. Необходимо подтвердить эти данные в более крупных исследованиях [369].

В самом крупном РКИ RAZOR показано, что РАРЦ не уступает открытой цистэктомии по двухлетней ВБП (72,3 и 71,6%), частоте осложнений (67 и 69%) и качеству жизни [370]. В систематическом обзоре пяти РКИ, включая исследование RAZOR, подтверждены приведенные выше данные, свидетельствующие о не меньшей эффективности РАРЦ в отношении времени до рецидива, показателей серьезных осложнений, качества жизни и частоты положительного хирургического края (все данные имеют низкую убедительность) [371].

В большинстве проанализированных исследований, включая RAZOR, проводилась экстракорпоральная реконструкция. Hussein и соавт. при ретроспективном сравнении экстракорпоральной ($n = 1031$) и интракорпоральной реконструкции ($n = 1094$) показали, что второй вариант занимает меньше времени, реже требует переливания крови, но чаще сопровождается осложнениями высокой степени, хотя со временем показатели снижаются [372]. В ретроспективном анализе, проведенном в центре с большим потоком пациентов, частота серьезных осложнений была ниже при интракорпоральном формировании резервуара ($n = 301$) по сравнению с экстракорпоральным ($n = 375$) и открытой радикальной цистэктомией ($n = 272$) [373]. Хотя интракорпоральное создание ортотопического резервуара является очень сложным этапом РАРЦ [374], выбор типа деривации мочи (необладдер или конduit) не должен зависеть от хирургического доступа.

При промежуточном анализе небольшого РКИ, посвященного сравнению открытой цистэктомии ($n=27$) и РАРЦ с интракорпоральным формированием резервуара ($n=24$), показаны сопоставимые результаты по большинству доменов качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), через год наблюдения. В группе открытой цистэктомии были ниже показатели ролевого функционирования, но выше показатели шкал симптомов, хотя в группе РАРЦ чаще отмечались нарушения мочеиспускания [375]. В проспективном нерандомизированном многоцентровом сравнительном исследовании не выявлено различий в частоте осложнений (67% и 64%) и КЖСЗ между группой открытой цистэктомии ($n = 154$) и РАРЦ ($n = 159$) [376].

7.3.5.1. Лапароскопическая по сравнению с робот-ассистированной радикальной цистэктомией
 Авторы анализа по лапароскопической радикальной цистэктомии, включавшего 16 исследований, пришли к тем же выводам, что и по РАРЦ [374]. По сравнению с открытой лапароскопическая цистэктомия занимает больше времени, но дает преимущество по частоте осложнений, переливанию крови, применению анальгетиков, объему кровопотери и длительности госпитализации. Ограничением анализа были недостатки включенных исследований. Хотя в нем показаны более высокие онкологические показатели, в крупном многоцентровом исследовании по лапароскопической цистэктомии они сравнимы с показателями для открытой цистэктомии [377].

В небольшом одноцентровом исследовании CORAL сравнивали открытую (n = 20), робот-ассистированную (n = 20) и лапароскопическую (n = 19) цистэктомию [378, 379]. Частота 30-дневных осложнений была выше в группе открытой цистэктомии (70%), чем в группе лапароскопической (26%), но при этом между группами не выявлено различий в показателе 90-дневных осложнений по шкале Clavien. Ограничения исследования включают небольшое количество пациентов, выполнение операции тремя разными, хотя и опытными хирургами и возможность перехода между группами.

7.3.5.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопической/робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Резюме по данным литературы	УД
По сравнению с открытой радикальной цистэктомией РАРЦ занимает больше времени (1–1,5 часа) и требует больше расходов, но связана с более короткой госпитализацией (1–1,5 дня) и низким объемом кровопотери	1
РАРЦ и открытая радикальная цистэктомия имеют сопоставимые показатели (серьезных) осложнений	2
РАРЦ и открытая цистэктомия не отличаются по большинству конечных точек, если они описывались, включая промежуточные онкологические показатели и качество жизни	2
Основными прогностическими факторами результатов робот-ассистированной и открытой цистэктомии являются опыт хирурга и количество операций в клинике, но не хирургический доступ	2

Рекомендации	СР
Информируйте пациентов о преимуществах и недостатках открытой и робот-ассистированной радикальной цистэктомии, чтобы выбрать оптимальный метод	Сильная
Выбирайте опытные центры, а не специфические техники выполнения робот-ассистированной и открытой цистэктомии	Сильная

7.3.6. Методы деривации мочи после радикальной цистэктомии

С анатомической точки зрения после выполнения цистэктомии существует три альтернативных подхода:

- наружное отведение на переднюю брюшную стенку – уретерокутанеостомия, подвздошно-кишечный или толстокишечный резервуар и различные формы континентного резервуара (применяются редко);
- отведение через мочеиспускательный канал – различные варианты гастроинтестинальных резервуаров, соединяемых с уретрой, ортотопическое континентное отведение мочи (необладдер, ортотопическая замена мочевого пузыря);
- отведение мочи в прямую или сигмовидную кишку, например уретеро(илео)ректостомия (применяется редко).

Для осуществления реконструкции мочевыводящих путей используют различные сегменты ЖКТ, в том числе желудок, подвздошную, толстую кишку и аппендикс [380].

В ряде исследований сравнивали некоторые аспекты качества жизни при различных способах отведения мочи, такие как сексуальная функция, удержание мочи и внешний вид [381]. Тем не менее необходимо провести дальнейшие исследования, посвященные изучению предоперационной стадии опухоли и функционального статуса, социально-экономического статуса и времени до выполнения операции.

7.3.6.1. Отбор пациентов и подготовка к операции

При консультировании пациентов необходимо предлагать на выбор формирование ортотопического резервуара и подвздошного кондуита, кроме случаев, когда реконструктивные вмешательства несут слишком высокий риск (вследствие сопутствующих заболеваний и возраста).

Надлежащее информирование пациентов о типе деривации мочи снижает риск разочарования в своем решении после операции, вне зависимости от выбранного метода [382].

Выявление инвазивной опухоли уретры перед цистэктомией или положительный край уретры на исследовании замороженных срезов требуют уретрэктомии и исключают формирование ортотопического резервуара. При наличии показаний (карцинома *in situ*, распространение опухоли в простатический отдел уретры) исследование замороженных срезов у мужчин включает оценку органокомплекса «мочевой пузырь – предстательная железа» немного дистальнее семенного бугорка и по нижней границе шейки мочевого пузыря, а у женщин – ниже шейки мочевого пузыря.

Наличие неинвазивного рака простатического отдела уретры или поражение шейки мочевого пузыря не исключает выполнения ортотопического замещения мочевого пузыря при условии регулярного проведения цистоскопии и цитологического исследования мочи [383].

При поражении ЛУ стадии N1 (метастазы в одном ЛУ малого таза) можно выполнить формирование ортотопического резервуара, однако он противопоказан при стадиях N2 и N3 [384].

При создании ортотопического мочевого пузыря или конduitной деривации мочи сопоставимы показатели местного или отдаленного рецидива, но вторичные опухоли уретры после формирования ортотопического резервуара встречаются реже по сравнению с кондуитами или кожной континентной деривацией мочи [385].

Для проведения цистэктомии необходимо выполнение точно таких же подготовительных процедур, как и при других операциях на органах таза и брюшной полости. В случае использования для отведения мочи сегментов ЖКТ следует определить их длину/размер и патофизиологические свойства при накоплении мочи [386]. Несмотря на необходимость резекции и наложения анастомоза, перед операцией не обязательно проводить подготовку кишечника [387]. Более того, можно сократить время восстановления функции ЖКТ благодаря ранней мобилизации и приему пищи, а также стимуляции ЖКТ при помощи метоклопрамида и жевательной резинки [388]. У пациентов, которым проводится лечение по протоколу «fast track»/ERAS (раннее восстановление после операции), выше показатели эмоционального и физического самочувствия, у них реже наблюдаются проблемы с заживлением раны, фебрильная температура и тромбоз [389].

Краеугольным камнем протокола ERAS является купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде, которое включает значительное снижение дозы опиатов; их используют преимущественно при некупируемой боли. Вместо пациент-контролируемой анальгезии и эпидурального введения опиатов большинство пациентов получают высокие дозы ацетаминофена и/или кеторолака, начиная с самой операции. Хотя больные в протоколе ERAS отмечают более интенсивную боль, чем при стандартном протоколе (показатель визуальной аналоговой шкалы 3,1 и 1,1 балла, $p < 0,001$), частота динамической непроходимости в послеоперационном периоде снижается с 22 до 7,3% ($p = 0,003$) [390].

В многоцентровом плацебоконтролируемом РКИ показано, что у пациентов, получавших алвимопан, антагонист μ -опиатных рецепторов периферического действия, быстрее восстанавливается функция кишечника по сравнению с больными в группе плацебо [391]. Однако данный препарат еще не зарегистрирован в Европе.

В рамках протокола ERAS можно проводить профилактику тромбоэмболических осложнений. По данным одноцентрового нерандомизированного исследования, эноксапарин в течение 28 дней снижает 30-дневную частоту венозной тромбоэмболии [392]. По данным анализа онкологического реестра Онтарио ($n = 4205$), у больных, получавших неoadъювантную ХТ ($n = 1084$), была выше частота венозной тромбоэмболии (12 и 8%; $p = 0,002$) [393, 394].

Пациентов, которым планируется формирование континентного резервуара, необходимо побуждать к изучению информации о методе деривации и обучать практическому пользованию резервуаром. Противопоказаниями к применению более сложных способов деривации мочи служат:

- тяжелые неврологические и психические расстройства;
- небольшая ожидаемая продолжительность жизни;
- нарушения функции печени или почек;
- переходо-клеточный рак края мочеиспускательного канала или других краев резекции.

К относительным противопоказаниям, специфичным для ортотопического мочевого пузыря, относят предоперационную ЛТ с высокой СОД, сложные стриктуры уретры и тяжелое недержание мочи, связанное с несостоятельностью сфинктера [395].

7.3.6.2. Различные типы деривации мочи

Радикальная цистэктомия и деривация мочи представляют собой два этапа одной операции. В литературе практически всегда описываются осложнения цистэктомии, но при этом игнорируется

тот факт, что большинство осложнений связаны непосредственно с деривацией мочи [396]. Возраст сам по себе не является критерием для отбора больных на ортотопическую деривацию [395, 397]. Сопутствующие заболевания, функция сердечно-сосудистой и дыхательной систем и когнитивная функция относятся к важным факторам, наряду с социальной поддержкой пациента и его предпочтениями.

Возраст >80 лет часто рассматривается как порог, после которого не рекомендуется формировать ортотопический мочевой пузырь. Однако биологический возраст не является строгим противопоказанием. В большинстве крупных серий из опытных центров частота ортотопического замещения мочевого пузыря у мужчин составляет до 80%, у женщин – до 50% [398–401]. При этом к настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы сравнивали подвздошные кондуиты, ортотопический мочевой пузырь и континентную кожную деривацию.

Недавно в ретроспективном исследовании (n = 1383) показан сопоставимый риск снижения рассчитанной СКФ после создания подвздошного кондуита и ортотопического резервуара у пациентов с исходной хронической болезнью почек стадии 2 (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²) или 3а (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²) [402]. Только возраст и стриктуры анастомоза коррелируют со снижением СКФ.

7.3.6.2.1. Уретерокутанеостомия

Выведение мочеточников на переднюю брюшную стенку – наиболее простой способ наружного отведения. Уретерокутанеостомия занимает меньше времени, реже вызывает осложнения, связана с более низким объемом кровопотери и частотой переливания крови, после нее ниже длительность пребывания в палате интенсивной терапии и госпитализации, чем после деривации мочи с формированием подвздошного кондуита [403, 404]. По этой причине у пожилых пациентов или при наличии сопутствующих заболеваний в случае, если показана суправезикальная деривация, уретерокутанеостомия является методом выбора [405, 406]. При оценке качества жизни по индексу Bladder Cancer Index у пациентов с подвздошно-кишечным кондуитом и уретерокутанеостомией получены сопоставимые показатели функции мочеиспускания и беспокойности [403]. Установка катетера для поддержания проходимости стомы повышает риск ИМВП и отрицательно влияет на качество жизни [407, 408]. При этом в других работах показано, что у тщательно отобранных пациентов пожилого возраста можно использовать другие варианты «сухой» и «влажной» деривации мочи, включая создание ортотопического резервуара [409].

Технически на кожу можно вывести один мочеточник, с которым анастомозируют второй мочеточник «конец в бок» (трансуретероуретерокутанеостомия), или оба мочеточника. Из-за небольшого диаметра мочеточников после уретерокутанеостомии чаще развиваются стриктуры, чем после тонко- и толстокишечных стом [405].

В ретроспективном многоцентровом исследовании периоперационных осложнений сравнивали кишечную деривацию мочи и уретерокутанеостомию. В группе уретерокутанеостомии пациенты были старше, с более высоким показателем шкалы ASA, но более низким показателем шкалы Чарльсона (4,2 и 5,6, p <0,001) [410].

Несмотря на небольшое число сравнительных данных, на основании более ранних результатов и клинического опыта можно предположить более частое развитие стриктур на уровне кожи и восходящую инфекцию мочевыводящих путей после уретерокутанеостомии. В ретроспективном исследовании, в котором сравнивали различные формы кишечной деривации мочи, частота поздних осложнений при создании подвздошно-кишечного резервуара была ниже по сравнению с континентным абдоминальным резервуаром или ортотопическим мочевым пузырем [411].

7.3.6.2.2. Подвздошно-кишечный резервуар

Формирование подвздошно-кишечного резервуара – это метод с хорошо известными и прогнозируемыми результатами. Тем не менее практически у 48% больных развиваются ранние осложнения, включая инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, несостоятельность анастомоза между мочеточниками и подвздошной кишкой и стенозы [411]. Среди наиболее частых поздних осложнений выделяют проблемы с анастомозом (до 24% случаев), а также функциональные и морфологические изменения верхних мочевыводящих путей (до 30% случаев) [411–413]. В Бернском исследовании, включавшем 131 больного с наблюдением не менее пяти лет (медиана наблюдения – 98 месяцев), отмечалось повышение частоты осложнений при увеличении периода наблюдения [414] с 45% на пятом году наблюдения до 94% при наблюдении в течение >15 лет. В последней группе у 50 и 38% больных выявлены изменения мочевыводящих путей и мочекаменная болезнь соответственно.

7.3.6.2.3. Создание ортотопического резервуара

Ортотопическое замещение мочевого пузыря в настоящее время является наиболее распространенным методом деривации мочи как у мужчин, так и у женщин. В современных публикациях подтверждены его безопасность и удовлетворительные отдаленные результаты. В некоторых крупных клиниках этот метод стал стандартом деривации мочи у большинства больных, которым проводится цистэктомия [226, 286, 395]. Тем не менее его редко выполняют у пожилых пациентов (>80 лет), даже в высокоспециализированных центрах [415, 416].

В качестве сегмента ЖКТ для замещения мочевого пузыря чаще применяют терминальный отдел подвздошной кишки, а опыт использования толстой кишки, включая слепую и сигмовидную кишку, значительно меньше [286]. Опорожнение резервуара, анастомозированного с уретрой, требует напряжения мышц брюшного пресса, кишечной перистальтики и релаксации сфинктера. Ранние и поздние осложнения развиваются у 22% больных [417, 418]. В двух исследованиях ($n = 1054$ и $n = 1300$) [365, 386] поздние осложнения включали дневное и ночное недержание мочи (8–10 и 20–30% соответственно), стеноз анастомоза между кишкой и мочеточником (3–18%), метаболические расстройства и дефицит витамина B12. В исследовании, в котором сравнивали отсутствие рецидива и его характер у пациентов с ортотопическим мочевым пузырем и больных с кишечными кондуитами, не выявлено различий в канцероспецифической выживаемости между группами после поправки на стадию опухоли [420]. Рецидивы в уретре встречаются редко (1,5–7% случаев независимо от пола) [395, 421]. Эти результаты показывают, что создание ортотопического резервуара не влияет на онкологические результаты цистэктомии у лиц обоих полов. Улучшение качества жизни при сравнении с неконтинентными методами деривации остается спорным вопросом [422, 423].

В настоящее время редко проводится континентная деривация мочи (детубуляризированный подвздошный резервуар низкого давления для самокатетеризации) и уретероректосигмостомия из-за высокой частоты осложнений, включая стеноз на уровне стомы, недержание мочи при кожной континентной деривации, инфекции верхних мочевыводящих путей и образование камней после уретероректосигмостомии [424].

Описаны разнообразные методы профилактики рефлюкса мочи в верхние мочевыводящие пути, включая создание простого изоперистальтического туннеля, инвагинацию подвздошной кишки, субсерозную имплантацию в подвздошно-кишечный сегмент с постепенным сужением края и прямую подслизистую или субсерозную имплантацию мочеточников [418, 425]. Согласно отдаленным результатам, применение любого из этих методов позволяет избежать развития рефлюкса.

Тщательное исследование шейки мочевого пузыря перед радикальной цистэктомией имеет важное значение для пациенток, которым планируется формирование ортотопического резервуара [426]. Частота поражения уретры у женщин, перенесших радикальную цистэктомию, составляет 12–16% [427]. Локализация первичной опухоли в шейке мочевого пузыря сильно коррелирует с сопутствующим раком уретры. Кроме того, при поражении уретры повышен риск местно-распространенного процесса и поражения ЛУ [428].

В настоящее время невозможно рекомендовать какой-либо из типов деривации мочи. Во многих центрах предпочитают создание подвздошно-кишечного ортотопического мочевого пузыря и подвздошно-кишечного резервуара, в зависимости от клинического опыта [429, 430]. У отдельных пациентов, например с единственной почкой, выполнение уретерокутанеостомы является хирургически наиболее простым вариантом отведения мочи. Рекомендации по радикальной цистэктомии и методам деривации мочи приведены в разделе 7.3.10.

7.3.7. Осложнения и смертность

В трех исследованиях с длительным наблюдением и одном когортном исследовании показатели периоперационной смертности составили 1,2–3,2% через 30 дней и 2,3–8,0% через 90 дней [226, 396, 398, 431, 432]. В крупных одноцентровых сериях у 58% больных развивались ранние осложнения (в течение трех месяцев после операции) [396]. Поздние осложнения обычно связаны с типом деривации мочи (см. выше) [399, 433]. Ранние осложнения радикальной цистэктомии при НИРМП (с высоким риском прогрессирования) сопоставимы по характеру и частоте с осложнениями радикальной цистэктомии, выполненной по поводу МИРМП [401]. В целом частота развития осложнений и (периоперационной) смертности ниже у хирургов и в клиниках с большим потоком пациентов и соответственно опытом проведения подобных операций [431, 435–439].

Таблица 7.1. Лечение осложнений ортотопического мочевого пузыря (30–64%) [440]

Система Clavien		Осложнения	Лечение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода, без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных рентгенологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующее: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты, а также применяется физиотерапия. Кроме того, эта степень включает раневую инфекцию, купированную «у постели больного».	Ранние осложнения	
		Послеоперационный парез кишечника	Назогастральный зонд (обычно удаляется на 1-й день) Жевательная резинка Избежать избыточного приема жидкости и гиповолемии (провоцирует снижение перфузии внутренних органов)
		Тошнота и рвота в послеоперационном периоде	Противорвотные препараты (снижение применения опиатов) Назогастральный зонд
		Инфекция мочевыводящих путей	Антибактериальная терапия, сохранение мочеточниковых катетеров Проверка 3 дренажей (мочеточников и резервуара)
		Неадекватная работа мочеточникового катетера	Введение 5 мл физиологического раствора для избегания обструкции Усиление инфузии для увеличения диуреза
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода, без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных рентгенологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующее: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты, а также применяется физиотерапия. Кроме того, эта степень включает раневую инфекцию, купированную «у постели больного»	Подтекание мочи в брюшную полость (в зоне анастомоза)	Проверка дренажей и наблюдение
		Ранние осложнения	
		Анемия, хорошо переносится	Медикаментозное лечение (препараты железа)
		Поздние осложнения	
		Лимфоцеле, не вызывающее обструкцию	Наблюдение
Степень II	Требуется применение препаратов, помимо перечисленных для степени I. В эту группу включены гемотрансфузии и полное парентеральное питание	Слизистые пробки	Кашель Постоянный катетер для разрешения обструкции
		Недержание мочи	Анализ мочи (инфекция), УЗИ (объем остаточной мочи) Физиотерапия
		Задержка мочи	Дренирование и обучение самокатетеризации
		Анемия плохо переносится или при наличии в анамнезе инфаркта миокарда	Переливание крови ^{1,2}
		Тромбоз легочной артерии	Препараты гепарина ³
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или интервенционные рентгенологические вмешательства	Пиелонефрит	Антибактериальная терапия и оценка дренирования верхних мочевых путей (нефростомия при необходимости)
		Нарушение сознания или неврологические расстройства	Нейролептики и отмена опиатов
		Миграция уретрального катетера	Установка уретрального катетера по проводнику
		Стриктура анастомоза (7%)	Дренирование верхних мочевых путей (мочеточниковый катетер или нефростома)
		Мочеточниковый рефлюкс	Если бессимптомный – наблюдение

Ша	Вмешательство без общей анестезии	Лимфоцеле, вызывающее обструкцию	Чрескожное дренирование или интраоперационная марсупиализация (степень III)
Шб	Вмешательство под общей анестезией	Несостоятельность анастомоза подвздошной кишки	Илеостома как можно раньше
		Эвисцерация	Экстренное хирургическое вмешательство
		Лимфоцеле, вызывающее обструкцию	Хирургическое лечение (марсупиализация)
Степень IV	Угрожающие жизни осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС: кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки), которые требуют интенсивного лечения в реанимационной палате	Некроз прямой кишки	Колостома
		Разрыв ортотопического резервуара	Нефростомия и постоянный катетер/ревизия и восстановление резервуара
		Тяжелый сепсис	Антибактериальная терапия и контроль над всеми дренажами; КТ в реанимационной палате
IVa	Нарушение функции одного органа (включая необходимость диализа)	Необструктивная почечная недостаточность	Бикарбонаты/этиотропная терапия
IVb	Полиорганная недостаточность	Обструктивный пиелонефрит и септицемия	Нефростома и антибактериальная терапия
Степень V	Смерть пациента		
Индекс «d»	Если пациент страдает от осложнения на момент выписки, к соответствующей степени осложнения добавляется индекс «d» (disability – нарушение функции). Он показывает необходимость наблюдения для полной оценки осложнения		

¹ В недавно проведенном систематическом обзоре показано, что переливание крови в периоперационном периоде при радикальной цистэктомии коррелирует с повышением смертности по всем причинам заболевания, канцероспецифической смертностью и рецидивом РМП. Авторы выдвинули гипотезу, что это может быть связано с иммуносупрессивным влиянием переливания крови. Чужеродные антигены в переливаемой крови вызывают иммуносупрессию, которая может приводить к распространению опухолевых клеток, росту опухоли и снижению выживаемости у онкологических больных с иммунодефицитом. В качестве других возможных причин указаны инфекционные осложнения в послеоперационном периоде и несовместимость крови [441]. Vichner и соавт. получили аналогичные результаты в ретроспективном исследовании. Показатели пятилетней канцероспецифической выживаемости снижаются при проведении гемотрансфузии интраоперационно (с 67 до 48%) или в послеоперационном периоде (с 63 до 48%) [442].

² Интраоперационная инфузия транексамовой кислоты позволяет снизить частоту переливания крови с 57,7 до 31,1%. Это не сопровождается повышением риска венозной тромбоэмболии [443].

³ Наттопд и соавт. проанализировали 20 762 случая венозной тромбоэмболии после обширных операций и обнаружили, что цистэктомия занимает второе место среди всех онкологических вмешательств [444]. После цистэктомии рекомендуется проводить профилактику низкомолекулярными гепаринами в течение 30 дней. Индекс массы тела > 30 и иной гистологический тип, кроме переходно-клеточного, независимо коррелируют с венозной тромбоэмболией после цистэктомии. В таких случаях показана расширенная профилактика в течение 90 дней [445].

7.3.8. Выживаемость

При анализе многоцентровой базы данных, включавшей 888 больных, которым проводилась цистэктомия по поводу РМП, пятилетняя безрецидивная выживаемость и выживаемость, связанная с заболеванием, составили 58 и 66% соответственно [445]. При внешней валидации послеоперационных номограмм для определения канцероспецифической смертности получены схожие результаты, с пятилетними показателями канцероспецифической выживаемости 62% [446].

В крупном одноцентровом исследовании ($n = 1054$) пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 68 и 66%, а десятилетняя – 60 и 43% соответственно [225]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением ЛУ была значительно ниже, 34–43% [447, 448]. Еще в одном хирургическом исследовании пятилетняя безрецидивная выживаемость больных с опухолями стадии pT1 составила 76%, pT2 – 74%, pT3 – 52% и pT4 – 36% [225].

В анализе тенденций пятилетней выживаемости и смертности от РМП в США за период с 1973 по 2009 г., включавшем 148 315 пациентов из базы SEER, показано увеличение пятилетней выживаемости для всех стадий, за исключением метастатического РМП [449].

7.3.9. Влияние количества операций в отделении и опыта хирурга на результаты лечения

В систематический обзор «Влияние ежегодного количества операций в отделении и опыта хирурга на периоперационные результаты и отдаленные онкологические результаты при РМП» [450] включено 40 ретроспективных когортных исследований ($n = 560\,000$). Согласно результатам систематического обзора, чем больше выполняется операций в отделении, тем ниже госпитальная, 30- и 90-дневная смертность. Аналогичная тенденция показана для положительного хирургического края, плотности ЛУ, частоты создания ортотопического резервуара и осложнений. По опыту хирурга доступно меньше данных. Рекомендуется выполнять не менее 10 цистэктомий в год, а предпочтительно более 20. При анализе Голландского онкологического реестра, включающего почти 9500 пациентов, перенесших лечение с 2008 по 2018 год, в клиниках, в которых выполняется более 30 цистэктомий в год, описано снижение 30- и 90-дневных показателей смертности. Кроме того, при превышении этого показателя не наблюдается плато по смертности, что соответствует принципу «чем больше, тем лучше» [451, 452].

7.3.10. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной цистэктомии и отведению мочи

Резюме по данным литературы	УД
Надлежащее информирование пациентов о типе деривации мочи снижает риск разочарования в своем решении после операции, вне зависимости от выбранного метода	3
Большой опыт проведения цистэктомий уменьшает риск развития осложнений и смертность	3
Радикальная цистэктомия включает удаление регионарных ЛУ	3
Расширенная ЛАЭ улучшает выживаемость после радикальной цистэктомии по сравнению со стандартной или ограниченной ЛАЭ	3
При выполнении радикальной цистэктомии не следует во всех случаях удалять уретру, независимо от пола, поскольку в дальнейшем она может потребоваться для создания неobladders. Для деривации мочи обычно используют терминальный отдел подвздошной или сегмент толстой кишки	3
Выбор метода деривации мочи не влияет на онкологические результаты	3
Длительная профилактика снижает риск венозной тромбоэмболии после радикальной цистэктомии.	3
Пациентам с МИРМП в возрасте >80 лет можно предлагать цистэктомию в качестве варианта лечения	3
На хирургические результаты влияют сопутствующие заболевания, возраст пациента, предыдущее лечение РМП или других заболеваний тазовых органов, опыт хирурга и число выполняемых цистэктомий в центре, а также тип деривации мочи	2
Необходимо описывать хирургические осложнения цистэктомии и деривации мочи по стандартной системе. В настоящее время самая адаптированная классификация осложнений после цистэктомии – система Clavien	2
В настоящее время не получено убедительных данных по оптимальным границам ЛАЭ	2a

Рекомендации	СР
Задержка в выполнении цистэктомии более трех месяцев повышает риск прогрессирования и канцероспецифической смертности	Сильная
Необходимо выполнять более десяти, а лучше более двадцати радикальных цистэктомий в отделении в год	Сильная
До выполнения цистэктомии следует обсудить с пациентом преимущества и риски всех возможных альтернативных методов, заключительное решение должно быть принято на основании беседы между больным и хирургом	Сильная
При распространении опухоли на уретру и на уровне выделения уретры не показано создание ортотопического мочевого пузыря	Сильная
Очищение кишечника перед операцией проводить необязательно; на восстановление кишечника требуется меньше времени благодаря использованию «ускоренной» методики	Сильная
После радикальной цистэктомии показана фармакологическая профилактика венозной тромбоэмболии на протяжении 4 недель, например низкомолекулярными гепаринами, начиная с первого послеоперационного дня	Сильная
Выполнение радикальной цистэктомии показано больным с опухолями T2-T4a, N0, M0 и неинвазивными опухолями мочевого пузыря с высоким риском прогрессирования	Сильная
Лимфодиссекция должна быть интегральной частью цистэктомии	Сильная
При наличии положительного края резекции необходимо удалять уретру	Сильная

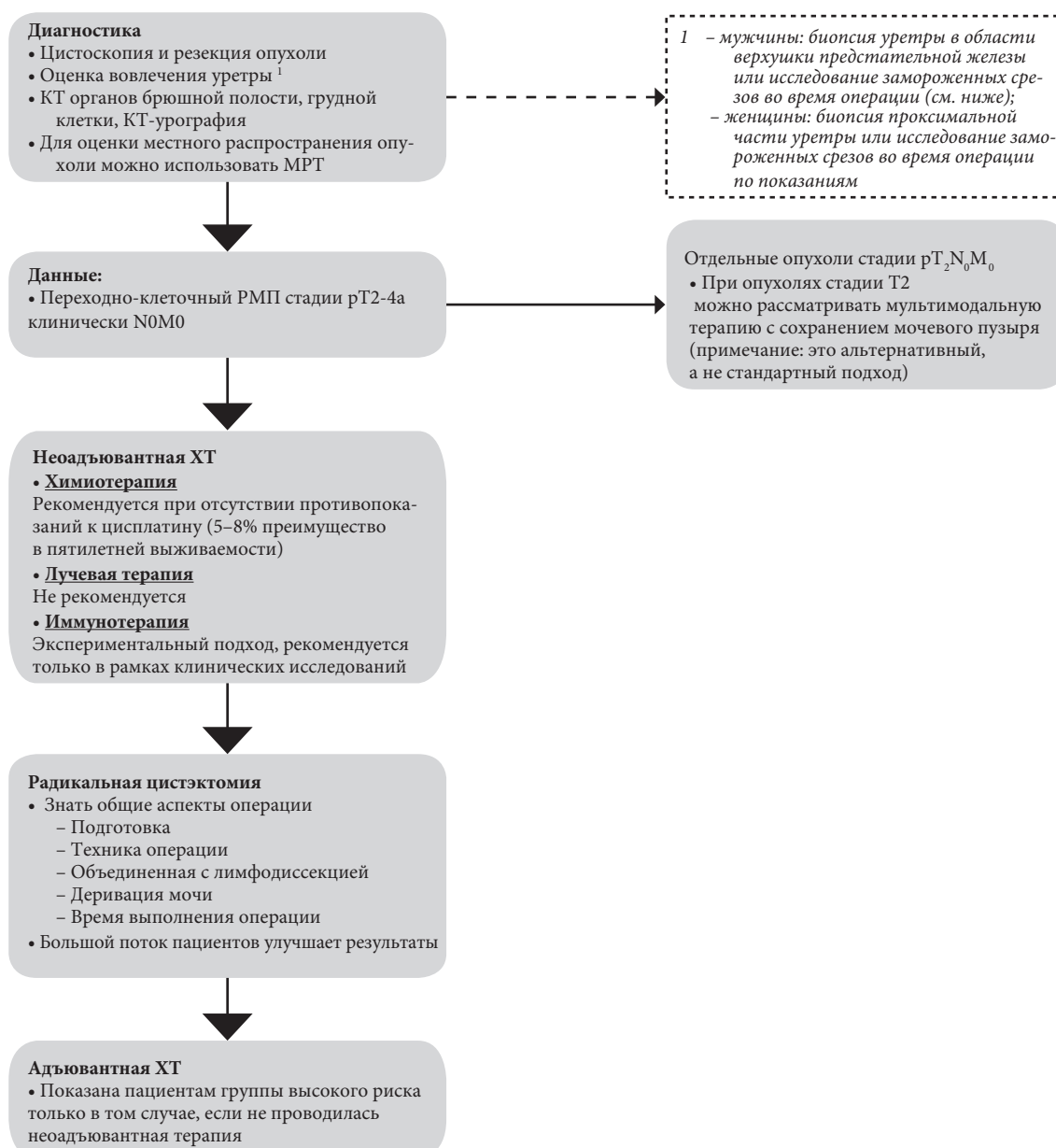


Рис. 7.1. Блок-схема по лечению уротелиального РМП стадии T2-T4a N0M0

7.4. Неоперабельные опухоли

7.4.1. Паллиативная цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря

Неоперабельные местно-распространенные опухоли (стадия T4b, прорастание костей таза или брюшной стенки) могут сопровождаться симптомами, приводящими к общему истощению, включая кровотечение, боль, дизурию и обструкцию мочевыводящих путей. Таким больным показано паллиативное лечение, например ЛТ. При невозможности купирования симптомов менее инвазивными методами можно выполнить паллиативную цистэктомию с деривацией мочи или только деривацию. Цистэктомия сопровождается высокой частотой осложнений, особенно у пациентов с плохим общим состоянием. В исследовании, включавшем 74 пациента, перенесших паллиативную цистэктомию, частота серьезных осложнений (Clavien-Dindo >3-й степени) составила 30%, а 30-дневная смертность – 9%. Через 8 месяцев умерло 70% больных [453].

7.4.1.1. Рекомендации по неоперабельным опухолям

Рекомендации	СР
Для пациентов с неоперабельными местно-распространенными опухолями (T4b) выполнение радикальной цистэктомии является вариантом паллиативного лечения	Слабая
Паллиативная цистэктомия показана при наличии симптомов	Слабая

7.4.1.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [8, 9]*

Положение консенсуса
Пациентам с РМП клинической стадии T4 или N+ (местные ЛУ) можно предлагать радикальную химиолучевую терапию, при этом учитывая, что она носит скорее паллиативный характер
Химиолучевая терапия снижает риск местного прогрессирования при неоперабельных местно-распространенных опухолях

* Приведены только положения, по которым достигнут заранее определенный порог консенсуса в трех заинтересованных группах (определялся как $\geq 70\%$ согласия и $\leq 15\%$ несогласия или наоборот).

7.4.2. Поддерживающая терапия

7.4.2.1. Обструкция верхних мочевыводящих путей

Установка нефростомы с одной стороны (лучше функционирующей почки) или двусторонние нефростомы – это наиболее простой способ устранения обструкции верхних мочевыводящих путей. Нефростомы доставляют неудобства пациентам, и они предпочитают стентирование. В ряде случаев установить стенты затруднительно и их необходимо периодически менять. Кроме того, существует риск обструкции или миграции стента. Другое возможное решение – это деривация мочи с паллиативной цистэктомией или без нее.

7.4.2.2. Кровотечение и боль

В случае кровотечения необходимо прежде всего исключить коагулопатию и узнать у больного, не получает ли он антикоагулянты. При тотальном поражении мочевого пузыря или кровотечении из опухоли трансуретральная коагуляция (лазерная) технически затруднительна. В таких случаях эффективны внутривезикулярные инстилляций 1% раствором нитрата серебра или 1–2% алюма [454]. Их можно проводить без анестезии. Инстиляция формалина (2,5–4% в течение 30 минут) являются более агрессивными и болезненными и требуют анестезии. Они связаны с высоким риском побочных эффектов, например фиброза мочевого пузыря, но эффективны в остановке кровотечения [454]. Для предотвращения почечных осложнений необходимо исключать пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Другим распространенным методом контроля над кровотечением служит ЛТ; кроме того, ее применяют для купирования болевого синдрома. В ранних исследованиях устранение гематурии отмечалось у 59% больных, а болевого синдрома – у 73% [455]. ЛТ может приводить к развитию ирритативных симптомов или осложнений со стороны кишечника, но они обычно имеют легкую степень. Неконсервативные методы лечения включают эмболизацию артерий малого таза, эффективность которой достигает 90% [454]. Радикальная операция, включая цистэктомию и деривацию мочи, – это метод последней надежды (см. выше раздел 7.4.1).

7.5. Стратегии сохранения мочевого пузыря при локализованной опухоли

7.5.1. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря

Проведение ТУР в качестве терапевтического подхода возможно при опухолях, рост которых ограничен поверхностным мышечным слоем, а также в том случае, если при диагностической биопсии не обнаруживается остаточная (инвазивная) опухоль [456]. Почти половине пациентов с МИРМП после проведения ТУР в режиме монотерапии в дальнейшем требуется радикальная цистэктомия в связи с развитием рецидива, при этом уровень канцероспецифической смертности достигает 47% [457]. Наличие или отсутствие рецидива при диагностической ТУР считается ключевым моментом в принятии решения об отказе от радикальной цистэктомии [458, 459]. В проспективном исследовании с 15-летним наблюдением, проведенном Solsona и соавт. и включавшем 133 пациента после радикальной ТУР мочевого пузыря с отрицательным результатом биопсии [459], у 30% больных наблюдался рецидив неинвазивного РМП, и им проводилась внутрипузырная терапия, а у 30% отмечалось прогрессирование ($n = 40$), из которых 27 умерло от РМП. Показатели 5-, 10- и 15-летней канцероспецифической выживаемости составили 81,9, 79,5 и 76,7% соответственно, а ВВП при сохраненном мочевом пузыре – 85,5, 64,9 и 57,8%.

В заключение, ТУР можно рассматривать в виде монотерапии только у больных, отказывающихся от выполнения открытой операции или имеющих противопоказания к цистэктомии или комбинированной стратегии сохранения мочевого пузыря.

7.5.1.1. Рекомендации по трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря

Рекомендация	СР
ТУР опухоли мочевого пузыря в качестве радикального лечения не рекомендуется, поскольку в большинстве случаев она неэффективна	Сильная

7.5.2. Дистанционная лучевая терапия

Современные методы ДЛТ с сопоставлением с мягкими тканями обеспечивают более полное покрытие мочевого пузыря и низкую интегральную дозу, подводимую к окружающим тканям. СОД для радикальной ДЛТ при РМП (на зону мочевого пузыря или опухоли) составляет 64–66 Гр [460, 461]. Альтернативным методом является ДЛТ с умеренным гипофракционированием (55 Гр за 20 фракций), которая не уступает по эффективности схеме 64 Гр за 32 фракции в отношении профилактики дальнейшей инвазии, общей выживаемости и отдаленных осложнений. В исследовании II фазы, включавшем 55 пациентов (медиана возраста 86 лет) с противопоказаниями к цистэктомии или даже ежедневным сеансам ЛТ, проводилось 6 сеансов облучения с дозой 6 Гр [462]. Всего 48 пациентов завершили ДЛТ, и только у 17% развилось местное прогрессирование после двух лет наблюдения при приемлемой токсичности лечения, что свидетельствует о хорошем воздействии на опухоль при использовании режима гипофракционирования.

Дополнительное облучение ЛУ проводить не обязательно. Следует учитывать сопутствующие заболевания и риски осложнений со стороны смежных органов. При поражении ЛУ буст-доза подводится на значительно увеличенные ЛУ с наибольшей допустимой дозой, при которой не будет повреждения нормальных тканей, в зависимости от клинических данных.

При использовании современных методов ДЛТ тяжелые поздние осложнения со стороны мочевого пузыря или кишечника развиваются менее чем у 5% больных [463]. ЛТМИ позволяет уменьшить частоту острой диареи [464]. Важные прогностические факторы эффективности лечения включают ответ на ДЛТ, размер опухоли, наличие гидронефроза, карциномы *in situ* и радикальность предшествующей ТУР. К дополнительным прогностическим факторам относят возраст и стадию заболевания [465].

При использовании современных техник ДЛТ со временем улучшаются эффективность и безопасность. В Кокрейновском анализе, проведенном в 2002 г., показано, что радикальная цистэктомия превосходит ДЛТ по общей выживаемости [466], хотя эти данные не подтверждены при ретроспективном анализе на основе индекса соответствия, опубликованном в 2014 г. [467]. В 2017 г. опубликованы результаты ретроспективного когортного анализа Национальной онкологической базы данных США, включавшего пациентов старше 80 лет с РМП стадии cT2-4, N0-3, M0, которым проводилась радикальная ДЛТ (60–70 Гр, $n = 739$) или одновременная химиолучевая терапия ($n = 630$) за период с 2004 по 2013 г. [468]. Показатели двухлетней общей выживаемости составили 42% для ЛТ и 56% в группе комбинированного лечения ($p < 0,001$). Согласно анализу, более высокая доза ДЛТ и низкая стадия являются благоприятными прогностическими факторами общей выживаемости.

В заключение, несмотря на постепенное улучшение результатов ДЛТ, она уступает по эффективности радикальной цистэктомии или комбинированной терапии (см. раздел 7.5.4). Необходимо учитывать прогностические факторы эффективности. Тем не менее ДЛТ может служить альтернативой для пациентов, которые имеют противопоказания для радикального лечения; кроме того, ДЛТ показана для купирования макрогематурии.

7.5.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по дистанционной лучевой терапии

Резюме по данным литературы	УД
Проведение ДЛТ в виде монотерапии обосновано только в тех случаях, когда имеются противопоказания к цистэктомии	3
ДЛТ применяют для остановки кровотечения из опухоли в ситуациях, при которых трансуретральная коагуляция не представляется возможной в связи с обширным опухолевым ростом	3
Рекомендации	СР
ДЛТ в качестве первичного метода лечения локализованного РМП не рекомендуется	Сильная

7.5.2.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [8, 9]*

Положение консенсуса
ДЛТ в режиме монотерапии (единым блоком) не является предпочтительным вариантом лечения
При планировании ДЛТ для сохранения мочевого пузыря с целью снижения токсичности необходимо использовать модулированную по интенсивности лучевую терапию или лучевую терапию под контролем визуализации
При стратегии сохранения мочевого пузыря не рекомендуется проводить эскалацию модулированной по интенсивности ДЛТ или брахитерапии на зону первичной локализации выше стандартных доз

* Приведены только положения, по которым достигнут заранее определенный порог консенсуса в трех заинтересованных группах (определялся как $\geq 70\%$ согласия и $\leq 15\%$ несогласия или наоборот).

7.5.3. Химиотерапия

Сама по себе ХТ, как правило, не приводит к достижению стойкой полной ремиссии. По данным ряда исследований, частота полного ответа при ХТ достигает 56%, но к данному показателю следует относиться с осторожностью, учитывая ошибки при стадировании более чем в 60% случаев [469, 470]. Ответ на ХТ считается прогностическим фактором эффективности лечения и продолжительности жизни [471], хотя на его точность могут влиять неточности в отборе пациентов.

В нескольких исследованиях представлены результаты ХТ при операбельных (неoadъювантный режим) и неоперабельных первичных опухолях [237, 254, 472, 473]. В различных проспективных исследованиях после применения двух-трех циклов неoadъювантной ХТ по схеме MVAC или CMV наблюдалось снижение стадии первичной опухоли [237, 254, 472].

В тщательно отобранных случаях стратегия сохранения мочевого пузыря, включающая ТУР и системную цисплатинсодержащую ХТ, обеспечивает длительную выживаемость без удаления мочевого пузыря [471].

В крупном ретроспективном анализе Национальной онкологической базы данных, включающей 1538 пациентов, которым проводились ТУР и полихимиотерапия [474], показатели двух- и пятилетней общей выживаемости у всех больных составили 49 и 32,9%, а у пациентов с РМП стадии cT2 – 52,6 и 36,2% соответственно. Хотя эти данные свидетельствуют о возможности достижения длительной выживаемости у части пациентов с сохраненным мочевым пузырем, данный метод нельзя рекомендовать для рутинной клинической практики.

7.5.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
При проведении цисплатин-содержащей ХТ в качестве первичного лечения у тщательно отобранных больных с местно-распространенными опухолями можно получить полный и частичный местный ответ	2b
Рекомендация	СР
Использование ХТ в виде монотерапии у больных локализованным РМП не рекомендуется	Сильная

7.5.4. Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря

Мультимодальный подход к лечению МИРМП включает ТУР первичной опухоли, ХТ и ЛТ. Основанием для выполнения ТУР и ЛТ является достижение локального контроля над опухолью, а системную ХТ или другие радиосенсибилизирующие препараты (указаны ниже) используют для усиления эффекта ЛТ. Для воздействия на микрометастазы применяют комбинированную платиносодержащую ХТ, и эта тема освещается в разделе по неoadъювантной ХТ (см. раздел 7.1). Целью мультимодального лечения является сохранение мочевого пузыря и качества жизни без ухудшения онкологических результатов.

К настоящему времени не завершены РКИ, в которых бы сравнивали результаты мультимодальной терапии с радикальной цистэктомией, но показано ее преимущество над ЛТ в режиме монотерапии [475–477]. Характеристики пациентов во многих опубликованных исследованиях отличаются от таковых в крупных сериях по радикальной цистэктомии, в которых медиана возраста составляет 65–70 лет по сравнению с 75 годами для крупных исследований по ЛТ (анализ James и соавт. [475]). В ретроспективном исследовании с методологическими недостатками показано улучшение показателя полного ответа в группе химиолучевой терапии ($n = 208$) по сравнению с ЛТ ($n = 66$) (ОШ: 2,32; 95% ДИ: 1,05–5,12; $p = 0,037$). Показатели 5-летней общей выживаемости составили 64% и 45% соответственно (ОР: 0,7; 95% ДИ: 0,50–0,99; $p = 0,045$) [477].

Существует два различных подхода к мультимодальному лечению: выполнять его пациентам, подходящим для цистэктомии, и больным пожилого возраста с более тяжелым общим состоянием. В первом варианте мультимодальное лечение представляет собой селективное сохранение мочевого пузыря. В этом случае вначале проводится радикальная ТУР с удалением максимально возможного объема опухоли. Это означает, что важнейшее значение имеет правильный отбор пациентов (опухоли стадии T2, без карциномы *in situ*) [478, 479]. Даже в тех случаях, когда первичная ТУР считается радикальной, при повторной ТУР опухоль выявляется более чем у 50% пациентов, и проведение мультимодального лечения позволяет улучшить пятилетнюю общую выживаемость [480]. У пациентов, не подходящих для цистэктомии, можно использовать менее строгие критерии, хотя обширная карцинома *in situ* и плохая функция мочевого пузыря должны быть относительными противопоказаниями.

Принципы мультимодального лечения описаны в объединенном обзоре [481]. В настоящее время широко применяются две схемы: в Северной Америке используют схему разделенной дозы с промежуточным выполнением цистоскопии [476], а в других странах чаще проводится одноэтапное лечение [475]. Стандартная схема облучения включает ДЛТ на область мочевого пузыря и ограниченные группы тазовых ЛУ с первичной дозой 40–45 Гр, дополнительной буст-дозой на весь мочевой пузырь 50–54 Гр и буст-дозой на область локализации опухоли с СОД 60–66 Гр. Если не применять буст-дозу на опухоль, целесообразно подводить дозу 59,4–66 Гр на весь мочевой пузырь. При поражении ЛУ буст-доза подводится на значительно увеличенные ЛУ с наибольшей допустимой дозой, при которой не будет повреждения нормальных тканей, в зависимости от клинических данных. По этой причине дополнительное облучение ЛУ (при стадии N-) проводить не обязательно. Следует учитывать сопутствующие заболевания и риски осложнений со стороны смежных органов.

В заключение, поля облучения могут включать малый таз (с буст-дозой на мочевой пузырь и/или опухоль), только мочевой пузырь или только опухоль [475]. Альтернативным методом является ДЛТ с умеренным гипофракционированием (55 Гр за 20 фракций), которая не уступает по эффективности схеме с 64 Гр за 32 фракции в отношении профилактики дальнейшей инвазии, общей выживаемости и отдаленных осложнений [460, 482].

Описаны различные режимы ХТ для радиосенсибилизации, но наиболее убедительные данные представлены для цисплатина [483] или схемы «митомидин С + 5-фторурацил» [475]. Кроме этих режимов, также проводят сенсибилизацию гипоксичных клеток никотиномидом и карбогеном, без убедительных данных о превосходстве какого-либо из радиосенсибилизирующих веществ [8, 9]. В РКИ II фазы сравнивали ДЛТ 2 раза в сутки в комбинации с фторурацилом/цисплатином и ДЛТ 1 раз в сутки в комбинации с гемцитабином [484]. Через три года наблюдения в обеих группах более чем у 75% пациентов отсутствовали отдаленные метастазы (78 и 84% соответственно). По этой причине варианты для пациентов с противопоказаниями к цисплатину включают 5-фторурацил/митомидин С или низкие дозы гемцитабина.

Для выделения пациентов, которым необходимо проводить цистэктомию спасения после мультимодального лечения, необходимо выполнить биопсию мочевого пузыря [477].

Показатели пятилетней канцероспецифической и общей выживаемости после мультимодальной терапии составляют 50–84 и 36–74% соответственно, а цистэктомии спасения – 10–30% [475, 478, 481, 483, 485, 486]. Группа врачей из Бостона опубликовала результаты мультимодального

лечения 66 пациентов с редкими гистологическими вариантами РМП. Показатели полного ответа, общей, канцероспецифической выживаемости и необходимости выполнения цистэктомии спасения не отличались от показателей у пациентов с переходно-клеточным РМП [487]. Большинство рецидивов после мультимодального лечения имеют неинвазивный характер и подлежат консервативному лечению [475]. По данным современных публикаций, цистэктомия спасения требуется 10–15% пациентов и может быть радикальной [475, 478, 486]. Хотя частота отдаленных серьезных осложнений несколько выше, чем при первичной цистэктомии, она остается приемлемой [488, 489].

В анализе подгрупп двух исследований RTOG оценивали полный ответ (T0) или близкую к полной ремиссию (Ta или Tis) после мультимодальной терапии [490]. При медиане наблюдения 5,9 года у 41/119 (35%) пациентов развился рецидив РМП, а 14 больным выполнена цистэктомия спасения. При этом не отмечалось различий между пациентами с полным ответом или почти полной ремиссией. В Бостонской группе частота рецидива НИРМП после полного ответа на мультимодальную терапию составила 25%. В ряде случаев рецидив развивался более чем через 10 лет после лечения [491]. Рецидив НИРМП связан с более низкой канцероспецифической выживаемостью, тем не менее внутрипузырная БЦЖ-терапия у тщательно отобранных пациентов позволяет избежать ранней цистэктомии спасения.

В литературе не опубликовано РКИ и проспективных исследований, посвященных дифференциальному влиянию радикальной цистэктомии и мультимодальной терапии на отдаленную выживаемость. В анализе с псевдорандомизацией получена сопоставимая канцероспецифическая и общая выживаемость для обоих подходов [486]. В двух ретроспективных анализах Национальной онкологической базы данных за период с 2004 по 2013 г. с псевдорандомизацией Ritch и соавт. сравнивали радикальную цистэктомию ($n = 6606$) и мультимодальную терапию ($n = 1773$) [492]. Пожилой возраст, сопутствующая патология и стадия опухоли были неблагоприятными факторами выживаемости. Согласно результатам моделирования, однолетняя смертность ниже после мультимодальной терапии (ОР 0,84, 95% ДИ 0,74–0,96, $p = 0,01$), однако начиная со второго года в этой группе наблюдалось статистически значимое и стойкое увеличение смертности (год 2: ОР 1,4, 95% ДИ 1,2–1,6, $p < 0,001$; год 3 и более: ОР 1,5, 95% ДИ 1,2–1,8, $p < 0,001$). Второй анализ был основан на более крупной когорте (22 860 пациентов после радикальной цистэктомии, 2540 после радикальной ДЛТ и 1489 после мультимодальной терапии) [493]. После моделирования показано, что выживаемость была выше в группе радикальной цистэктомии по сравнению с любой ДЛТ, радикальной ДЛТ и мультимодальной терапией (ОР 1,4, 95% ДИ 1,2–1,6) во все временные интервалы. В исследовании Williams и соавт., включавшем пожилых пациентов, которые, возможно, меньше подходят для радикальной операции, показано, что мультимодальная терапия уступает по общей выживаемости (ОР 1,49, ДИ 1,31–1,69) и канцероспецифической выживаемости (ОР 1,55, ДИ 1,32–1,83) радикальной цистэктомии и экономически менее целесообразна [494]. Это было ретроспективное исследование базы данных SEER ($n = 687$) с псевдорандомизацией в каждой группе. При этом медиана количества фракций была ниже той, которая считается достаточной для радикального лечения, поэтому пациенты могли получить паллиативное облучение. Следует отметить ограничения таких популяционных исследований в виде искажающих факторов, неправильной классификации и неточностей при отборе. В систематическом обзоре, в котором сравнивали радикальную цистэктомию и мультимодальную терапию (57 исследований; 30 000 пациентов), десятилетняя общая и канцероспецифическая выживаемость после мультимодальной терапии были выше, чем в других анализах. При этом показатели не отличались между группами [495]. Полный ответ после мультимодальной терапии связан с более высокой выживаемостью, аналогично снижению стадии после ТУР или неoadъювантной ХТ для радикальной цистэктомии.

В исследованиях показаны приемлемые общие показатели серьезных поздних осложнений со стороны ЖКТ или органов мочеполовой системы [475, 496, 497]. В комбинированном анализе пациентов из четырех исследований RTOG, переживших РМП, при медиане наблюдения 5,4 года показано, что мультимодальная терапия связана с низкой частотой поздних осложнений 3-й степени (5,7% со стороны органов мочеполовой системы и 1,9% со стороны ЖКТ). При этом не описано поздних осложнений 4-й степени или летальных исходов, связанных с лечением [496]. В ретроспективном исследовании показано хорошее качество жизни после мультимодального лечения и по большинству доменов показатели были выше, чем для цистэктомии. Эти результаты необходимо подтвердить в проспективном исследовании [498]. Единственным вариантом снижения частоты осложнений после мультимодальной терапии является ЛТМИ и ЛТ под контролем визуализации [8, 9, 499].

Авторы объединенного обзора пришли к выводу, что в настоящее время накапливаются данные о приемлемых результатах мультимодальной терапии, в связи с чем ее можно рассматривать в качестве обоснованного варианта лечения для хорошо отобранных пациентов [481]. Сохра-

нение мочевого пузыря в качестве альтернативы радикальной цистэктомии может быть показано пациентам с небольшими одиночными опухолями, отсутствием поражения ЛУ, обширной или многоочаговой карциномы *in situ*, гидронефроза и с хорошей исходной функцией мочевого пузыря. Мультимодальную терапию можно проводить также больным с относительными или абсолютными противопоказаниями к радикальной цистэктомии, поскольку факторы, определяющие возможность выполнения операции, отличаются от таковых для ХТ и ЛТ. В литературе отсутствуют убедительные данные по эффективности неoadъювантной или адъювантной ХТ. Важнейшее значение имеет отбор пациентов [481]. Остается неясным, необходимо ли перед мультимодальной терапией проводить ЛАЭ, как при радикальной цистэктомии [8, 9].

Мультимодальные стратегии сохранения мочевого пузыря требуют очень тесного взаимодействия разных специалистов [8, 9], важность которого также показана Канадской группой [500]. В Онтарио с 1994 по 2008 г. только 10% пациентов (370 из 3759), которым выполнена цистэктомия, были консультированы лучевым терапевтом, при этом наблюдались сильные географические различия. Независимыми факторами консультации лучевого терапевта был пожилой возраст ($p < 0,001$), тяжелая сопутствующая патология ($p < 0,001$) и более ранний год постановки диагноза ($p < 0,001$). Кроме того, мультимодальные стратегии требуют высокого уровня комплаентности пациента. Даже при достижении полного ответа на фоне мультимодальной терапии мочевого пузыря остается потенциальным источником рецидива, в связи с чем требуется тщательное наблюдение, и пациенты должны понимать его необходимость.

7.5.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по мультимодальному лечению инвазивного рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
У тщательно отобранных пациентов отдаленные показатели выживаемости после мультимодального лечения сравнимы с показателями для ранней цистэктомии	2b

Рекомендации	СР
Радикальная цистэктомия или мультимодальная терапия отобранным пациентам являются предпочтительными подходами к радикальному лечению, поскольку превосходят по эффективности ЛТ в режиме монотерапии	Сильная
Мультимодальное лечение служит альтернативой у отобранных, информированных больных с высокой комплаентностью, особенно в тех случаях, когда пациент отказывается от цистэктомии или имеются противопоказания	Сильная

7.5.4.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [8, 9]*

Положение консенсуса
Кандидатов на радикальное лечение, включая цистэктомию или мультимодальную терапию, должны консультировать как минимум онколог, уролог, специалист по ЛТ (если планируется адъювантная ЛТ или стратегия сохранения мочевого пузыря) и сторонний специалист, например обученная медсестра
Отсутствие карциномы <i>in situ</i> является важным критерием для отбора пациентов на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря
Отсутствие или наличие гидронефроза является важным критерием для отбора больных на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря
При отборе пациентов на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря необходимо учитывать операбельность опухоли (оптимальное удаление)
При переходном-клеточном раке с мелкоклеточным нейроэндокринным вариантом показана неoadъювантная ХТ с последующим консолидирующим местным лечением
В случае сохранения мочевого пузыря и проведения ДЛТ рекомендуется использовать радиосенсибилизирующие вещества для улучшения клинических результатов, включая цисплатин, 5-фторурацил/митомидин С, карбоген/никотинамид или гемцитабин
При планировании ДЛТ для сохранения мочевого пузыря с целью снижения токсичности необходимо использовать ЛТМИ или ЛТ под контролем визуализации
При стратегии сохранения мочевого пузыря не рекомендуется проводить эскалацию ЛТМИ или брахитерапии на зону первичной локализации опухоли выше стандартных доз

* Приведены только положения, по которым достигнут заранее определенный порог консенсуса в трех заинтересованных группах (определялся как $\geq 70\%$ согласия и $\leq 15\%$ несогласия или наоборот).

7.6. Адъювантная терапия

7.6.1. Роль адъювантной платиносодержащей химиотерапии

В настоящее время продолжается дискуссия о необходимости адъювантной ХТ у больных после радикальной цистэктомии при опухолях pT3–4 и/или метастатическом поражении регионарных ЛУ (N+) и отсутствии клинически определяемых отдаленных метастазов [488, 501].

Преимущества адъювантной ХТ:

- ее назначают после точного морфологического стадирования, поэтому можно избежать лечения у больных с низким риском наличия микрометастазов;
- отсутствие задержки в проведении радикального хирургического лечения.

Недостатки адъювантной ХТ:

- невозможность оценки чувствительности опухоли к химиопрепаратам *in vivo* и неизбежность проблемы избыточного лечения;
- отсроченное назначение или непереносимость ХТ, связанные с послеоперационными осложнениями [502].

Результаты отдельных хорошо спланированных РКИ III фазы свидетельствуют о преимуществе рутинного проведения адъювантной ХТ [501, 503–508]. В метаанализ [472] включены индивидуальные данные пациентов из 6 РКИ [485, 509–512] по адъювантной ХТ (491 пациент, в том числе неопубликованные данные Otto и соавт.). Все исследования имели серьезные методологические недостатки, такие как небольшая выборка (недостаточная мощность исследования), раннее прекращение включения пациентов в исследование, использование неправильных методов статистического анализа и проблемы с дизайном, включая выбор неподходящих конечных точек или отсутствие назначения спасительной ХТ при развитии рецидива и метастазов [501]. В качестве адъювантной ХТ проводилось три-четыре курса CMV, CISCA (цисплатин, циклофосфамид, адриамицин), MVA(E)C или CM [513], а в одном исследовании использовали монокимиотерапию цисплатином [511]. Полученные данные недостаточно убедительны, чтобы можно было дать четкие рекомендации по адъювантной ХТ. Данный метаанализ был обновлен в 2014 г., и в него включены три дополнительные публикации [505–507], всего 945 пациентов из девяти исследований [504]. Ни в одном из исследований не был завершен набор пациентов, поэтому при анализе не использовались индивидуальные данные пациентов [504]. По одному исследованию на момент проведения метаанализа был доступен только тезис [506]. В данных исследованиях не показано преимущества в общей выживаемости в пользу адъювантной ХТ. В двух исследованиях использовали более современные режимы ХТ (гемцитабин/цисплатин и паклитаксел/гемцитабин и цисплатин) [505, 506]. Отношение риска для общей выживаемости составило 0,77 (95% ДИ 0,59–0,99, $p = 0,049$), а для безрецидивной выживаемости – 0,66 (95% ДИ 0,45–0,91, $p = 0,014$). В случае поражения ЛУ влияние на безрецидивную выживаемость было более выраженным.

Кроме того, в ретроспективном когортном анализе, в который включено 3974 пациента после цистэктомии с ЛАЭ, показано преимущество в общей выживаемости в подгруппах высокого риска (прорастание за пределы мочевого пузыря и поражение ЛУ) (ОР 0,75, 95% ДИ 0,62–0,90) [514]. Хотя в самое крупное РКИ набраны не все пациенты (EORTC 30994), в группе ранней цисплатинсодержащей ХТ показано улучшение ВВП по сравнению с отсроченной ХТ (ОР 0,54, 95% ДИ 0,4–0,73, $p < 0,0001$), хотя не выявлено различий в общей выживаемости [515].

В крупном обсервационном исследовании ($n = 5653$), включавшем пациентов с РМП стадии pT3–4 и/или pN+, которым проводилось лечение с 2003 по 2006 г., сравнивали адъювантную ХТ и наблюдение. Согласно результатам, 23% пациентов получили адъювантную ХТ, с показателями пятилетней общей выживаемости 37% по сравнению с 29,1% в группе наблюдения (ОР 0,70, 95% ДИ 0,64–0,76) [516].

В крупном ретроспективном анализе Национальной онкологической базы данных, включавшей 15 397 пациентов с местно-распространенным РМП (pT3/4) или РМП с поражением ЛУ, показано преимущество в общей выживаемости при переходном-клеточном раке [517]. Следует отметить, что у пациентов с редкими гистологическими вариантами (в чистом виде или в сочетании с переходном-клеточным РМП) преимущества не наблюдалось.

Из полученных данных не ясно, что лучше – назначать ХТ сразу после операции или только в момент развития рецидива или же оба подхода эквивалентны в отношении общей выживаемости. В самом последнем метаанализе 2014 г. представлены более убедительные данные по положительной роли адъювантной ХТ при РМП, однако уровень доказательств по-прежнему очень низкий, что связано с различиями и методологическими недостатками девяти включенных исследований [504]. Перед радикальной цистэктомией необходимо информировать пациентов о возможном проведении ХТ, включая неоадъювантную и адъювантную ХТ, и об отсутствии убедительных данных по эффективности адъювантной ХТ.

7.6.2. Роль адъювантной иммунотерапии

В настоящее время продолжается ряд РКИ III фазы, в которых оценивают эффективность монотерапии ингибиторами контрольных точек PD1/PD-L1, включая атезолизумаб, ниволумаб и пембролизумаб. В многоцентровом РКИ III фазы CheckMate 274, посвященном сравнению адъювантной терапии ниволумабом и плацебо в течение 1 года у 709 пациентов с мышечно-инвазивным переходно-клеточным раком (допускались больные, получавшие неадъювантную цисплатинсодержащую ХТ), показано увеличение медианы безрецидивной выживаемости (20,8 [95% ДИ: 16,5–27,6]) в группе ниволумаба и 10,8 месяца в группе плацебо [95% ДИ: 8,3–13,9]). Пропорция пациентов, которые были живы и не имели рецидива через 6 месяцев, составила 74,9% и 60,3% соответственно (ОР для рецидива или смерти 0,70; 98,22% ДИ: 0,55–0,90; $p < 0,001$). Среди пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $>1\%$ соответствующие показатели составили 74,5% и 55,7% (ОР: 0,55; 98,72% ДИ: 0,35–0,85; $p < 0,001$) [518]. В многоцентровом РКИ, в котором сравнивали адъювантную терапию атезолизумабом и наблюдение (IMvigor010), не достигнута первичная конечная точка, безрецидивная выживаемость, медиана которой составила 19,4 месяца (95% ДИ: 15,9–24,8) и 16,6 месяца (11,2–24,8) (стратифицированное ОР: 0,89, 95% ДИ: 0,74–1,08, $p = 0,24$) [519]. В настоящее время завершен набор больных в аналогичное по дизайну исследование адъювантной терапии пембролизумабом; ожидаются его результаты. FDA одобрило ниволумаб для адъювантной терапии пациентов с переходно-клеточным раком и высоким риском рецидива после радикальной цистэктомии [520]. Опубликованы многообещающие данные (см. раздел по биомаркерам) по роли цоДНК в отборе пациентов с переходно-клеточным раком для адъювантной иммунотерапии [223].

7.6.3. Рекомендации по адъювантной химиотерапии

Резюме по данным литературы	УД
Адъювантная цисплатинсодержащая ХТ повышает безрецидивную и общую выживаемость пациентов с РМП стадии рТ3/Т4 и/или поражением ЛУ, если им не проводилась неoadъювантная ХТ, однако исследованиям не хватило статистической мощности для получения убедительных данных	2a
В настоящее время получены противоречивые результаты по адъювантной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек при МИРМП высокого риска рецидива у пациентов, которые получали или не получали неoadъювантную ХТ. В исследовании CheckMate 274 показано улучшение безрецидивной выживаемости в группе ниволумаба, а в исследовании IMvigor 010 отсутствовали различия между наблюдением и адъювантной терапией атезолизумабом	1b
По адъювантной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек при МИРМП высокого риска получены противоречивые результаты: ниволумаб увеличивает безрецидивную выживаемость (Checkmate 274) в отличие от атезолизумаба (IMvigor 010)	1b
Анализ цоДНК выглядит перспективным в качестве прогностического и предиктивного биомаркера для отбора пациентов с переходно-клеточным раком и высоким риском рецидива на адъювантную иммунотерапию, поскольку при положительном результате адъювантная терапия атезолизумабом приводит к улучшению онкологических показателей по сравнению с наблюдением	2b

Рекомендации	СР
Пациентам со стадией рТ3/Т4 и/или поражением ЛУ показана адъювантная цисплатинсодержащая ХТ, если им не проводилась неoadъювантная ХТ	Сильная
В отдельных случаях пациентам со стадией рТ3/Т4 и/или рN+, которые имеют противопоказания или отказываются от адъювантной цисплатинсодержащей ХТ, показана иммунотерапия	Слабая

7.7. Метастатическая болезнь

7.7.1. Введение

Лечение метастатического переходно-клеточного рака практически не изменилось с момента публикации базовых исследований более 20 лет назад, по результатам которых предложена цисплатинсодержащая ХТ первой линии, обеспечивающая преимущество в общей выживаемости. За последние несколько лет в противовес данной парадигме опубликованы результаты ряда крупных исследований, посвященных иммунотерапии. Кроме того, изучены и одобрены к применению в более поздних линиях новые классы препаратов, включая таргетную терапию и конъюгаты антитело-препарат.

7.7.2. Первая линия системной химиотерапии при метастатической болезни

Пациентов с метастатическим РМП, которым не проводилось лечение, можно разделить на три категории: подходят для цисплатинсодержащей ХТ, подходят для карбоплатинсодержащей ХТ (но есть противопоказания к цисплатину) и не подходят для любой платиносодержащей ХТ.

Первая линия системной химиотерапии при отсутствии противопоказаний к цисплатину, карбоплатину, противопоказаниях к платиносодержащей ХТ

Международный опрос экспертов по РМП [521] стал основой для консенсуса по тому, как классифицировать пациентов, не подходящих для цисплатинсодержащей ХТ. Больные должны иметь как минимум один критерий: показатель шкалы общего состояния >1 балла; СКФ ≤ 60 мл/мин; потеря слуха по данным аудиометрии и периферическая нейропатия ≥ 2 -й степени; сердечная недостаточность III класса Нью-Йоркской ассоциации сердца [522]. Более чем у 50% пациентов с переходно-клеточным РМП выявляются противопоказания к цисплатинсодержащей ХТ [522]. Оценка функции почек имеет огромное значение для определения тактики лечения [501, 505]. При сомнениях рекомендуется определять СКФ с помощью радиоизотопов (^{99m}Tc DTPA или ^{51}Cr -EDTA). У пациентов с низкой СКФ (40–60 мл/мин) можно применять цисплатин в составе различных схем с разделением дозы. Целесообразность и эффективность данного подхода показаны преимущественно в небольших исследованиях I и II фазы по неoadъювантной ХТ и распространенному РМП [523–525]. Однако ни в одном из проспективных РКИ не сравнивали разделенную и стандартную дозу цисплатина.

Большинству пациентов с противопоказаниями к цисплатину можно проводить карбоплатинсодержащую ХТ. Однако в ряде случаев имеются противопоказания к любой платиносодержащей ХТ (цисплатином и карбоплатином): показатель общего состояния >2 баллов, СКФ <30 мл/мин или сочетание показателя общего состояния 2 балла и СКФ <60 мл/мин, учитывая неблагоприятные результаты лечения вне зависимости от проведения платиносодержащей ХТ [526]. Кроме того, платиносодержащая ХТ может быть противопоказана пациентам со множественными сопутствующими заболеваниями. В табл. 7.2 представлены варианты применения платиносодержащей ХТ в рамках первой линии терапии у пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком.

Таблица 7.2. Критерии применения платиносодержащей ХТ в рамках первой линии терапии у пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком

Подходящие для платиносодержащих схем		Не подходящие
Подходящие для цисплатина	Подходящие для карбоплатина	для платиносодержащих схем
Показатель шкалы ECOG 0-1 балла	Показатель шкалы ECOG 2 балла или СКФ 30–60 мл/мин	Любой из следующих критериев:
СКФ >50 –60 мл/мин и	или не соответствие другим критериям для ХТ цисплатином	СКФ <30 мл/мин
Потеря слуха по аудиометрии <2 -й степени и		Показатель шкалы ECOG >2 баллов
Периферическая нейропатия <2 -й степени и		Показатель шкалы ECOG 2 балла и СКФ <60 мл/мин
Сердечная недостаточность по NYHA класса $<III$		Сопутствующие заболеваний >2 -й степени

7.7.2.1. Первая линия системной химиотерапии при отсутствии противопоказаний к цисплатину
Цисплатинсодержащая комбинированная ХТ считается стандартом лечения начиная с конца 80-х гг. прошлого столетия, и в разных исследованиях показано увеличение общей выживаемости до 12–14 месяцев (для обзора см. [527]). ХТ по схемам MVAC и GC способствует увеличению медианы общей выживаемости до 14,8 и 13,8 месяца соответственно [528]. Частота объективного ответа для MVAC и GC составила 46 и 49% соответственно. Более низкая токсичность GC [183] позволила сделать его стандартом лечения.

Высокодозный режим MVAC в комбинации с препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) менее токсичен и более эффективен, чем стандартная схема MVAC, в отношении плотности дозы, показателей полного ответа и уровня двухлетней общей выживаемости. Тем не менее между этими режимами отсутствуют различия в медиане выживаемости [529, 530]. Дальнейшая интенсификация режимов путем применения новых триплетов PCG (паклитаксел, цисплатин и гемцитабин) не приводит к улучшению общей выживаемости при анализе «по намеренному лечению», как показано в крупном РКИ III фазы, в котором сравнивали PCG и GC [531].

Аналогично, добавление ингибитора ангиогенеза бевацизумаба к схеме GC не сопровождается увеличением общей выживаемости [532].

Локализация опухолевого процесса также влияет на показатели отдаленной выживаемости. При поражении только ЛУ пятилетняя выживаемость составила 20,9%, тогда как при наличии висцеральных метастазов – только 6,8% [528]. В исследованиях с длительным наблюдением примерно 10-15% пациентов с метастатическим переходо-клеточным раком прожили более 5 лет, что свидетельствует о стойком эффекте цисплатинсодержащей ХТ у небольшого числа больных [528, 530].

Эквивалентность карбоплатин- и цисплатинсодержащих схем ХТ не доказана, и их нельзя считать сопоставимыми. В ряде РКИ II фазы, в которых сравнивали различные комбинации карбоплатина или цисплатина, в группах карбоплатин-содержащей ХТ были ниже частота полного ответа и общая выживаемость [533]. Результаты ретроспективного исследования свидетельствуют о важности применения критериев отсутствия противопоказаний к цисплатину для получения максимальной эффективности [534].

7.7.2.2. Химиотерапия у больных, подходящих для карбоплатина, с противопоказаниями к цисплатину

До 50% больных противопоказано проведение цисплатинсодержащей ХТ [522]. Организация EORTC провела первое РКИ II–III фазы по этой подгруппе пациентов, в котором сравнивали эффективность схем метотрексат/карбоплатин/винбластин (М-CAVI) и карбоплатин/гемцитабин (GemCarbo) у больных с противопоказаниями к цисплатину. Оба режима были эффективными. Острая токсичность тяжелой степени развилась у 13,6% пациентов в группе Carbo/Gem и 23% больных, получавших схему М-CAVI. Общая частота ответов составила 42 и 30% соответственно [526]. На основании этих результатов комбинация карбоплатина и гемцитабина считается стандартом в данной группе пациентов.

На фоне комбинации гемцитабина и паклитаксела в рамках первой линии частота ответа составляет от 38% до 60%, хотя ее не изучали в рамках РКИ [535–537].

В РКИ II фазы оценивали эффективность и профиль безопасности двух режимов на основе винфлунина (винфлунин/гемцитабин и винфлунин/карбоплатин). В обеих группах общая частота ответов и общая выживаемость были сопоставимы, но в группе винфлунина/гемцитабина реже встречались гематологические осложнения [538]. Как следствие, при отсутствии противопоказаний к платиносодержащей ХТ не рекомендуется проводить комбинированную ХТ без препаратов платины.

Эффективность монохимиотерапии варьирует. Как правило, она дает непродолжительный эффект, а полный ответ встречается редко. Кроме того, к настоящему времени не описано отдаленных результатов по ВБП/общей выживаемости. Монохимиотерапия не рекомендуется для первой линии терапии метастатического переходо-клеточного рака.

7.7.2.3. Интеграция иммунотерапии в первую линию терапии пациентов без противопоказаний к платиносодержащей химиотерапии

7.7.2.3.1. Комбинации с иммунотерапией

В 2020 г. представлены и опубликованы результаты трех исследований III фазы, посвященных применению иммунотерапии в рамках первой линии у пациентов без противопоказаний к платиносодержащей ХТ.

В исследовании IMvigor130 изучали комбинацию ингибитора PD-L1 атезолизумаба и ХТ на основе препаратов платины/гемцитабина с ХТ в комбинации с плацебо и атезолизумабом в режиме монотерапии [539]. В анализе «по намеренному лечению» показано преимущество по первичному оцениваемому критерию (ВБП) в группе комбинированной терапии по сравнению с ХТ в режиме монотерапии (8,2 и 6,3 месяца (отношение риска 0,82, 95% ДИ 0,70–0,96; односторонний критерий $p=0,007$)), хотя при промежуточном анализе не выявлено различий в общей выживаемости при медиане наблюдения 11,8 месяца. Небольшое преимущество в ВБП при отсутствии различий в общей выживаемости поднимает вопрос о его клинической значимости. Из-за последовательной схемы лечения не проводилось сравнения ХТ и атезолизумаба в режиме монотерапии.

В исследовании KEYNOTE 361 был очень похожий дизайн: ингибитор PD-1 пембролизумаб в комбинации с ХТ на основе препарата платины/гемцитабина с ХТ в режиме монотерапии и пембролизумабом в режиме монотерапии. Результаты сравнительного анализа «по намеренному лечению» для первичного оцениваемого критерия (ВБП и общая выживаемость) в группе комбинации пембролизумаба с ХТ и ХТ в режиме монотерапии не указывают на преимущество комбинированной терапии [540]. В исследовании DANUBE сравнивали комбинированную иммунотерапию (ингибитор CTLA-4 тремелимуаб и ингибитор PD-L1 дурвалумаб) с ХТ в режиме монотерапии и дурвалумабом в режиме монотерапии [541]. В анализе «по намеренному лечению» не достигнуто различие по первичным оцениваемым критериям (ВБП и общая выживаемость в группе комбинированной терапии по сравнению с ХТ), как и преимущество в общей выживаемости в группе монотерапии дурвалумабом по сравнению с ХТ в режиме монотерапии у пациентов с положительной экспрессией PD-L1.

В заключение, в настоящее время результаты трех исследований не поддерживают проведение терапии ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/L1 в комбинации с ХТ или комбинированной иммунотерапии.

7.7.2.3.2. Иммунотерапия одним препаратом у пациентов с противопоказаниями к цисплатину

На основании результатов двух исследований II фазы с одной группой [542, 543], ингибиторы иммунных контрольных точек пембролизумаб и атезолизумаб одобрены FDA и Европейским медицинским агентством в качестве первой линии терапии у пациентов с противопоказаниями к цисплатинсодержащей ХТ при положительной экспрессии PD-L1. Положительная экспрессия PD-L1 для применения пембролизумаба определяется как показатель комбинированной положительной шкалы ≥ 10 баллов с использованием диагностического теста 22C3 для пембролизумаба или иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль [IC], занимающие $\geq 5\%$ площади с использованием диагностического теста Ventana SP142 для атезолизумаба.

В исследовании, в котором оценивали эффективность ингибитора PD-1 пембролизумаба у 370 пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком, не подходящих для цисплатинсодержащей ХТ, общая частота ответов составила 29%, а полный ответ наблюдался в 7% случаев [542]. В этой популяции больных оценивали еще один ингибитор PD-L1, атезолизумаб, в рамках исследования II фазы ($n = 119$). Общая частота ответов составила 29%, а у 9% больных наблюдался полный ответ [543].

Исследования IMvigor 130, Keynote 361 и DANUBE включали экспериментальную группу с иммунотерапией в режиме монотерапии (атезолизумаб, пембролизумаб и дурвалумаб соответственно) [539–541]. Результаты свидетельствуют об отсутствии преимущества в ВБП или общей выживаемости по сравнению с платиносодержащей ХТ, хотя не проводилось анализа подгруппы пациентов с противопоказаниями к цисплатину. Комбинация карбоплатина/гемицитабина является предпочтительной терапией первой линии у пациентов с противопоказаниями к цисплатину, которым можно назначать карбоплатин.

7.7.2.3.3. Переход на поддерживающую иммунотерапию после платиносодержащей химиотерапии

В РКИ II фазы оценивали переход на поддерживающую терапию пембролизумабом у пациентов как минимум со стабилизацией заболевания после платиносодержащей ХТ первой линии. Результаты свидетельствуют о различии по первичному оцениваемому критерию (ВБП; 5,4 и 3,0 месяца, ОР 0,65, $p = 0,04$), хотя не выявлено различий по дополнительному оцениваемому критерию (22 и 18,7 месяца; ОР 0,91, 95% ДИ 0,52–1,59) [544].

В исследовании JAVELIN Bladder 100 изучали переход на поддерживающую терапию ингибитором PD-L1 авелумабом после первоначальной ХТ на основе препаратов платины/гемицитабина [526]. Пациентов, у которых была достигнута как минимум стабилизация заболевания после 4–6 циклов ХТ, рандомизировали в группу авелумаба или наилучшей поддерживающей терапии. В группе авелумаба получено преимущество по первичному оцениваемому критерию (общей выживаемости), 21,4 и 14,3 месяца соответственно (отношение риска 0,69, 95% ДИ 0,56–0,86; $p < 0,001$). При этом 53% пациентов, которые прекратили наилучшую поддерживающую терапию и продолжили последующее лечение, была назначена иммунотерапия. Иммунологические нежелательные явления развились у 29% из всех больных, и в 7% случаев они имели 3-ю степень [545].

В заключение, поддерживающая терапия авелумабом является стандартом для всех пациентов со стабилизацией заболевания на фоне платиносодержащей ХТ первой линии.

7.7.2.4. Лечение пациентов с противопоказаниями к любой платиносодержащей химиотерапии

В литературе не представлено убедительных данных по оптимальному лечению пациентов данной подгруппы, которая характеризуется плохим общим состоянием (показатель > 2 баллов) и/или нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин). В ранних исследованиях получены плохие результаты. Во многих случаях вместо системной терапии проводилась наилучшая поддерживающая терапия. В большинстве исследований, посвященных альтернативным методам, помимо цисплатинсодержащей ХТ, не изучали отдельно данную подгруппу, что затрудняет интерпретацию результатов. На основании результатов двух исследований II фазы с одной группой FDA (но не EMA) одобрила пембролизумаб и атезолизумаб в качестве терапии первой линии у больных с противопоказаниями к любой платиносодержащей ХТ, вне зависимости от экспрессии PD-L1 [542, 543]. При этом неизвестно, у какой пропорции пациентов в этих исследованиях были противопоказания к любой платиносодержащей ХТ.

7.7.3. Вторая линия системной химиотерапии при метастатической болезни

7.7.3.1. Вторая линия химиотерапии

На сегодняшний день данные по второй линии ХТ варьируют. Они получены в основном в небольших исследованиях II фазы с одной группой, кроме одного РКИ III фазы. Пациентам с чувствительностью к цисплатину при прогрессировании не менее чем через 6–12 месяцев после комбинированной цисплатинсодержащей ХТ первой линии целесообразно повторно назначить ХТ. По данным небольших исследований II фазы, частота ответов на ХТ второй линии паклитакселом (еженедельно), доцетакселом, гемцитабином, наб-паклитакселом, оксалиплатином, ифосфамидом, топотеканом, пеметрекседом, лапатинибом, гефитинибом и бортезомибом варьирует в пределах 0–28% [546, 547].

В небольших исследованиях с одной группой получены хорошие результаты при использовании гемцитабина во второй линии ХТ, однако не проводилось ни одного РКИ III фазы [548, 549].

В РКИ III фазы сравнивали эффективность винфлунина с наилучшей поддерживающей терапией у пациентов с метастатической болезнью и прогрессированием после комбинированной платиносодержащей ХТ первой линии [550]. В исследовании показаны небольшая общая частота ответов (8,6%), хороший профиль безопасности и самое главное – преимущество в выживаемости в пользу винфлунина, которое было статистически значимым только в группе больных, отвечающих критериям включения (но не в анализе «по намеренному лечению»).

В РКИ III фазы оценивали дополнительное влияние ингибитора ангиогенеза рамуцирумаба у пациентов, получавших ХТ доцетакселом, по сравнению с монотерапией. Несмотря на улучшение ВВП (4,1 и 2,8 месяца) и более высокую частоту ответа (24,5% и 14%), различие в общей выживаемости не было статистически значимым [551, 552].

7.7.3.2. Иммунотерапия второй линии у пациентов, получавших платиносодержащую химиотерапию
По данным исследований I, II и III фазы, пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб обладают сопоставимой эффективностью у пациентов с прогрессированием РМП во время или после стандартной платиносодержащей ХТ.

В РКИ III фазы, в котором оценивали пембролизумаб, ингибитор PD-1, у пациентов с прогрессированием РМП во время или после первой линии платиносодержащей ХТ, показано увеличение общей выживаемости. На основании этих результатов пембролизумаб одобрен к применению. В этом исследовании 542 пациента рандомизировали в группу монотерапии пембролизумабом и группу ХТ (паклитаксел, доцетаксел или винфлунин). Медиана общей выживаемости в группе пембролизумаба составила 10,3 месяца (95% ДИ 8,0–11,8) по сравнению с 7,4 месяца (95% ДИ 6,1–8,3) в группе ХТ (ОР для летального исхода 0,73, 95% ДИ 0,59–0,91, $p = 0,002$), вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 [553].

Атезолизумаб стал первым ингибитором иммунных контрольных точек, одобренным FDA для лечения РМП по результатам исследований I и II фазы [215, 554]. В РКИ III фазы IMvigor211 ($n = 931$), в котором сравнивали атезолизумаб и ХТ второй линии (паклитаксел, доцетаксел или винфлунин), не достигнута первичная конечная точка, общая выживаемость (11,1 и 10,6 месяца (0,87, 95% ДИ 0,63–1,21, $p = 0,41$)) [555].

Ингибитор PD-1 ниволумаб одобрен по результатам исследования II фазы с одной группой (CheckMate275), включавшего 270 пациентов, ранее получавших лечение. Первичной конечной точкой была общая частота ответов, которая составила 19,6%, а общая выживаемость для всей группы – 8,74 месяца [556].

На основании результатов РКИ I-го уровня доказательности пембролизумаб стал предпочтительным препаратом для иммунотерапии в рамках второй линии.

7.7.3.2.1. Профиль побочных эффектов иммунотерапии

Ингибиторы иммунных контрольных точек, включая PD-1 и PD-L1, а также CTLA-4 антитела имеют отличительный профиль побочных эффектов, связанный с их механизмом действия, который приводит к повышению активности иммунной системы. Нежелательные явления легкой, умеренной и тяжелой степени могут быть связаны с поражением любого органа. Чаще всего наблюдаются побочные эффекты со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта, печени, легких, щитовидной железы, надпочечника и гипофиза. Кроме того, описаны скелетно-мышечные, почечные, неврологические, гематологические, офтальмологические и сердечно-сосудистые нежелательные явления. При любых изменениях во время лечения следует исключать возможную связь с терапией. Характер иммунологических нежелательных явлений хорошо описан и опубликован [557].

Важнейшее значение для достижения оптимального преимущества терапии с сохранением ее безопасности имеет своевременное и адекватное оказание помощи при побочных эффектах,

связанных с иммунотерапией. Опубликованы четкие рекомендации по тактике при побочных эффектах [558]. Иммунотерапию должен проводить и контролировать только опытный врач, который может своевременно диагностировать и оказывать помощь при побочных эффектах.

В случае прерывания иммунотерапии с последующим ее возобновлением необходимо проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений [559].

7.7.4. Интеграция новых препаратов

7.7.4.1. Конъюгированные антитела

Первым конъюгированным антителом является энфортумаба ведотин, конъюгат антитела и лекарства, направленный на Nestin-4, который высоко экспрессируется при переходном-клеточном раке. По данным исследования II фазы с одной группой ($n = 125$), у пациентов, ранее получавших платиносодержащую ХТ и ингибиторы иммунных контрольных точек, подтвержденная частота объективных ответов составила 44%, включая 12% полных ответов, при благоприятном профиле безопасности [560]. На основании этих результатов FDA и ЕМА одобрило энфортумаба ведотин в ускоренном режиме для пациентов с местно-распространенным или метастатическим переходном-клеточным раком, которые ранее получали ингибитор PD-1 или PD-L1 и платиносодержащую ХТ [561, 562]. В другой когорте того же исследования EV-201 показаны многообещающие результаты у 91 пациента с противопоказаниями к цисплатину, ранее получавших иммунотерапию [563]. В РКИ III фазы ($n = 608$), посвященном сравнению энфортумаба ведотина с монокимиотерапией у больных, перенесших платиносодержащую ХТ и иммунотерапию, показано преимущество в выживаемости почти в 4 месяца (12,88 месяца и 8,97 месяца; ОР 0,7, 95% ДИ: 0,6–0,89) [564]. Самые частые нежелательные явления, связанные с лечением, включали алопецию (45%), периферическую нейропатию (34%), усталость (31%, ≥ 3 -й степени – 7,4%), снижение аппетита (31%), диарею (24%), тошноту (23%) и сыпь на коже (16%, ≥ 3 -й степени – 7,4%).

Получены предварительные результаты исследования комбинации энфортумаба ведотина и пембролизумаба в рамках первой линии терапии у пациентов с местно-распространенным/метастатическим переходном-клеточным раком и противопоказаниями к цисплатину (общая частота ответов – 73,3%, полных – 15,6%) [565]. К представляющим интерес нежелательным явлениям, связанным с лечением, относят сыпь (любой степени – 48%, ≥ 3 -й степени – 11%) и периферическую нейропатию (любой степени – 50%, ≥ 3 -й степени – 3%). В настоящее время данная комбинация изучается в исследовании III фазы в рамках первой линии у пациентов без противопоказаний к платиносодержащей ХТ (EV-302).

На основании этих результатов FDA одобрило энфортумаба ведотин для пациентов, которые ранее получали ингибитор PD-1 или PD-L1 и платиносодержащую ХТ, а также для больных с противопоказаниями к цисплатину, которые получали одну или несколько линий терапии.

Другим перспективным конъюгатом антитела и лекарства является сацитузумаба говитекан, направленный на поверхностный антиген трофобласта 2 (Trop-2), конъюгированный с SN-38, активным метаболитом иринотекана. Препарат изучали у 113 пациентов с метастатическим переходном-клеточным раком, получавших платиносодержащую ХТ и иммунотерапию [560]. Частота объективного ответа составила 27%, медиана ВВП – 5,4 месяца, общей выживаемости – 10,9 месяца, а у 77% больных наблюдалось уменьшение измеряемых очагов [566]. Побочные эффекты включали гематологическую токсичность (нейтропению ≥ 3 -й степени – 34%, нейтропению с фебрильной температурой ≥ 3 -й степени – 10%), усталость (52%), алопецию (47%), тошноту (60%), диарею (65%, ≥ 3 -й степени – 10%) и снижение аппетита (36%) [566]. Сацитузумаба говитекан получил ускоренное одобрение FDA для пациентов с метастатическим переходном-клеточным раком, получавших платиносодержащую ХТ и иммунотерапию. В настоящее время проводится ряд исследований, посвященных изучению сацитузумаба говитекана в режиме моно- или комбинированной терапии.

7.7.4.2. Ингибиторы рецептора фактора роста фибробластов

При изучении геномного профиля переходном-клеточного рака выявлены основные генетические изменения, которые могут стать мишенями для препаратов, включая изменения гена FGFR [567]. Эрдафитиниб представляет собой пан-ингибитор тирозинкиназы FGFR, и он стал первым препаратом, одобренным FDA для лечения переходном-клеточного рака после платиносодержащей ХТ у пациентов с чувствительными изменениями FGFR2/3. В исследовании II фазы включено 99 больных с мутациями FGFR3 или слиянием FGFR2/3 и прогрессированием после ХТ [213]. Подтвержденная общая частота ответов составила 40%, а у 39% больных наблюдалась стабилизация заболевания. Всего 22 пациента ранее получали иммунотерапию, и только у одного больного был получен ответ на лечение. Эффективность эрдафитиниба в этой подгруппе составила 59%. При медиане наблюдения

24 месяца медиана ВВП составила 5,5 месяца (95% ДИ 4,0–6,0), а общей выживаемости – 11,3 месяца (95% ДИ 9,7–15,2) [213]. У 46% больных развились нежелательные явления ≥ 3 -й степени, связанные с лечением, основные из которых включали гипонатриемию (11%), стоматит (10%) и астению (7%). Следует отметить, что 13 пациентов вышли из исследования из-за нежелательных явлений, включая отслойку пигментного эпителия сетчатки, ладонно-подошвенный синдром, сухость во рту и поражение кожи/ногтей. Кроме того, в исследованиях, посвященных другим ингибиторам FGFR, получены перспективные результаты [214]. Более частое выявление мутаций и слияния гена FGFR3 при переходном-клеточном раке верхних мочевыводящих путей и НИРМП позволило начать несколько исследований комбинаций при различных стадиях заболевания.

7.7.5. Современное состояние прогностических биомаркеров

Наиболее важным достижением за последние годы стало выявление изменений гена FGFR3, включая мутации и слияние, в качестве предиктивных маркеров ответа на ингибиторы FGFR [213]. Как следствие, рекомендуется проводить скрининг пациентов с метастатическим переходном-клеточным раком, в идеале на момент диагностики метастазов, на предмет мутаций гена FGFR3 с целью планирования оптимальной тактики лечения, в том числе в рамках клинических исследований.

В настоящее время немало усилий направлено на прогностические маркеры ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек. Во многих исследованиях оценивали экспрессию PD-L1 при иммуногистохимическом исследовании и в них получены противоречивые результаты, отчасти из-за использования различных антител и балльных шкал, оценивающих разные компартменты (опухолевые клетки, иммунные клетки, их сочетание). Основным ограничением окрашивания на PD-L1 является значительная пропорция пациентов с отрицательной экспрессией, у которых иммунотерапия эффективна. В крупных исследованиях III фазы, посвященных интеграции иммунотерапии в терапию первой линии у пациентов с метастатическим переходном-клеточным раком, не подтверждена прогностическая значимость PD-L1 [539–541]. В настоящее время единственным показанием для анализа экспрессии PD-L1 при метастатическом переходном-клеточном раке является одобрение FDA и EMA, и оно связано с возможным использованием ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве монотерапии первой линии у больных с противопоказаниями и цисплатинсодержащей ХТ.

Высокая ТМВ стала еще одним биомаркером, изучаемым для оценки ответа на иммунотерапию [217]. Прогнозируемая нагрузка неоантигенов и ТМВ связаны с эффективностью ингибиторов иммунных контрольных точек при некоторых злокачественных опухолях. По данным небольших исследований с одной группой, высокая ТМВ коррелирует с ответом на иммунотерапию при метастатическом переходном-клеточном раке [215, 218], однако результаты пока не подтверждены в РКИ. Кроме того, изучаются маркеры, прогнозирующие ответ на иммунотерапию, включая молекулярные подтипы, экспрессию CD8 при иммуногистохимическом исследовании и другие генетические подписи иммунных клеток. Последние работы направлены на оценку стромы, в том числе роль TGFs в прогнозировании ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек [221, 222].

В заключение, кроме мутаций FGFR3 в настоящее время отсутствуют валидированные прогностические молекулярные маркеры, которые можно применять в рутинной клинической практике.

7.7.6. Особые ситуации

7.7.6.1. Влияние ранее проводимой неоадъювантной/адъювантной терапии на последовательность терапии

При переходном-клеточном раке стали шире применять периоперационную системную терапию, включая неоадъювантную цисплатинсодержащую ХТ при РМП и адъювантную платиносодержащую ХТ при раке верхних мочевыводящих путей [568]. В ряде продолжающихся исследований III фазы также изучается применение иммунотерапии по этим показаниям. К настоящему времени в одном исследовании описано преимущество в безрецидивной выживаемости для адъювантной терапии ниволумабом по сравнению с плацебо, в то время для атезолизумаба в рамках адъювантной терапии в одном исследовании показано отсутствие преимущества по сравнению с плацебо, а в другом – даже снижение выживаемости [518, 519]. При этом ожидается увеличение числа пациентов с метастатическим переходном-клеточным раком, которые будут получать платиносодержащую ХТ и/или иммунотерапию. Лечение данной группы больных не изучалось в рамках проспективных исследований. Выбор препаратов зависит от периоперационной терапии и времени до рецидива. Если после окончания лечения прошло как минимум 12 месяцев, можно проводить такую же терапию, как и первичным пациентам. Для предотвращения раннего рецидива в течение 12 месяцев при выборе препаратов необходимо учитывать периоперационную системную терапию.

7.7.6.2. Системная терапия метастатического рака при иных гистологических вариантах, чем переходно-клеточный рак

Более чем у 90% пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком основной гистологический вариант представлен чистым переходно-клеточным раком. У 33% больных в дополнение к нему можно выявить редкие гистологические варианты (микропапиллярный, гнездный вариант, саркоматоидный) и другие линии дифференцировки (плоскоклеточную, аденокарциному). Таких пациентов часто исключают из крупных исследований II и III фазы, поэтому в литературе представлено недостаточно информации по оптимальной тактике лечения. Недавно проведен литературный обзор [68] и согласительная конференция экспертов с Дельфийским анализом для создания рекомендаций [9]. В случае преобладания чистого переходно-клеточного рака рекомендуется проводить лечение по такой же схеме, как и при чистом переходно-клеточном раке. При преобладании непереходно-клеточной дифференцировки (нейроэндокринной карциномы, аденокарциномы урахуса, плоскоклеточного рака и аденокарциномы) тактика лечения определяется на индивидуальной основе.

7.7.7. Лечение пациентов с метастазами в кости

Метастазы в кости развиваются у 30–40% больных распространенным/метастатическим переходно-клеточным раком [569]. Скелетные осложнения, развивающиеся вследствие метастазов, сопровождаются сильными болями и ухудшением качества жизни, а также связаны с высокой смертностью [570]. По данным небольшого пилотного исследования, применение бисфосфонатов, например золедроновой кислоты, позволяет уменьшить и отсрочить возникновение скелетных осложнений, вызванных метастазами, благодаря ингибированию резорбции кости [571]. Денозумаб, цельное моноклональное антитело человека, которое связывает и нейтрализует RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В), не уступает золедроновой кислоте в профилактике или замедлении развития скелетных осложнений у пациентов с солидными опухолями и распространенным поражением костей, включая больных переходно-клеточным раком [572]. Всем пациентам с метастазами в костях вне зависимости от типа первичной опухоли рекомендуется проводить терапию, направленную на защиту костной ткани [570].

Необходимо информировать больных, которые получают золедроновую кислоту или денозумаб, о возможных побочных эффектах, включая остеонекроз нижней челюсти и гипокальциемию. В таких случаях рекомендуется дополнительный прием кальция и витамина D. Дозировку золедроновой кислоты следует определять в соответствии с официальными рекомендациями и с учетом выявленных заболеваний, особенно нарушения функции почек [573]. Для денозумаба не требуется коррекция дозы в зависимости от функции почек.

7.7.8. Резюме: алгоритм лечения метастатического переходно-клеточного рака, обновление 2021 г.

На рис. 7.2 представлен алгоритм лечения метастатического переходно-клеточного рака, основанный на вышеописанных результатах исследований.

Пациентов, которые ранее не получали лечение, разделяют на группы в зависимости от возможности проведения платиносодержащей ХТ. Как правило, первая линия включает платиносодержащую ХТ, причем цисплатин более предпочтителен, чем карбоплатин. В случае противопоказаний к цисплатину показана комбинированная ХТ карбоплатином и гемцитабином. При положительной экспрессии PD–L1 альтернативным вариантом является терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (атезолизумабом или пембролизумабом).

При наличии противопоказаний к любой платиносодержащей ХТ показана иммунотерапия (FDA одобрила ее вне зависимости от экспрессии PD–L1, EMA одобрило только для пациентов с экспрессией PD–L1) или наилучшая поддерживающая терапия.

В случае стабилизации заболевания после перехода на платиносодержащую ХТ рекомендуется поддерживающая терапия авелумабом. Альтернативные варианты включают тщательное наблюдение или иммунотерапию второй линии при подтверждении прогрессирования (пембролизумаб).

Перед назначением терапии второй линии рекомендуется определять наличие мутаций FGFR. Больные с мутациями являются кандидатами для терапии ингибиторами FGFR. Энфортумаба ведотин представляет собой новый стандарт при прогрессировании после платиносодержащей ХТ и иммунотерапии, но он пока не одобрен к применению в Европе. В настоящее время в различных исследованиях изучаются оптимальная последовательность новых препаратов и возможные комбинации. Рекомендуется проводить лечение пациентов в рамках клинических исследований.

7.7.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по метастатической болезни

Резюме по данным литературы	УД
Общее состояние, наличие или отсутствие висцеральных метастазов являются независимыми прогностическими факторами выживаемости при ХТ первой линии	1b
Неблагоприятные прогностические факторы при ХТ второй линии включают метастазы в печень, общее состояние ≥ 1 балла и низкий уровень гемоглобина (< 100 г/л)	1b
Цисплатинсодержащая комбинированная ХТ дает медиану выживаемости до 14 месяцев, при этом у 15% больных с метастазами в регионарные ЛУ и хорошем общем состоянии достигается высокая безрецидивная выживаемость	1b
Ответ на монокимиотерапию, как правило, незначительный и нестойкий	2a
Комбинированная карбоплатин-содержащая ХТ уступает по эффективности цисплатинсодержащей ХТ как по частоте полного ответа, так и общей выживаемости	2a
К настоящему времени не проводилось сравнения эффективности неплатиновых комбинаций и стандартной ХТ у больных с противопоказаниями к цисплатину или без них	4
В настоящее время не существует стандартной ХТ для лечения распространенного или метастатического переходного-клеточного рака у больных с противопоказаниями к цисплатину	2b
Удаление резидуальной опухоли после достижения частичного или полного эффекта на фоне ХТ в отдельных случаях способствует увеличению безрецидивной выживаемости	3
Золедоновая кислота и денозумаб одобрены для всех типов рака, включая переходно-клеточный, поскольку доказано, что они позволяют уменьшить частоту и отсрочить развитие скелетных осложнений, вызванных метастазами	1b
На основании результатов исследования III фазы ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен для лечения пациентов с прогрессированием РМП во время или после платиносодержащей ХТ	1b
Энфортумаба ведотин дает преимущество в выживаемости по сравнению с ХТ пациентам, получавшим платиносодержащую ХТ и ингибиторы иммунных контрольных точек	1b
Ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен к применению у пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком, имеющих противопоказания к цисплатинсодержащей ХТ в случае высокой экспрессии PD-L1 (показатель иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль [IC], занимающих $\geq 5\%$ площади с использованием диагностического теста SP142)	1b
Ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен к применению у пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком, имеющих противопоказания к платиносодержащей ХТ в случае высокой экспрессии PD-1 (показатель комбинированной положительной шкалы ≥ 10 баллов с использованием диагностического теста Dako 22C3 у EMA; FDA одобрило препарат вне зависимости от экспрессии PD-1)	1b
Комбинированная ХТ + пембролизумаб или атезолизумаб и комбинация дурвалумаба и тремелиумаба не дают преимуществ в общей выживаемости по сравнению с монокимиотерапией на основе препаратов платины	1b
Проведение поддерживающей терапии ингибитором PD-L1 авелумабом дает преимущество в общей выживаемости у пациентов, у которых на фоне первой линии платиносодержащей ХТ наблюдается как минимум стабилизация заболевания	1b

Рекомендации	СР
Первая линия ХТ у больных без противопоказаний к цисплатину	
Цисплатинсодержащая комбинированная ХТ (GC или высокодозный режим MVAC)	Сильная
Пациентам с противопоказаниями к цисплатину, но подходящих для карбоплатина, показана его комбинация с гемцитабином	Сильная
Пациентам со стабилизацией заболевания или улучшением после первой линии платиносодержащей ХТ показано поддерживающее лечение ингибитором PD-L1 авелумабом	Сильная
Первая линия терапии у больных с противопоказаниями к платиносодержащей химиотерапии	
Ингибиторы иммунных контрольных точек пембролизумаб или атезолизумаб в случае высокой экспрессии PD-1 (критерии описаны в тексте)	Слабая
Вторая линия терапии	
Ингибитор иммунных контрольных точек пембролизумаб показан пациентам с прогрессированием метастатического РМП на фоне комбинированной платиносодержащей ХТ или после нее	Сильная
Лечение после платиносодержащей ХТ и иммунотерапии	
Конъюгат «антитело-препарат» энфортумаба ведотин показан в качестве монотерапии пациентам с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком, получавшим платиносодержащую ХТ и иммунотерапию	Сильная
Терапия в рамках клинических исследований по новым конъюгатам антител (сацитузумаба говитекану). Пациентам с мутацией FGFR3 можно назначить ингибиторы тирозинкиназы FGFR	Сильная
Необходимо проводить анализ на мутации гена FGFR2/3 для отбора больных местно-распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком с прогрессированием после платиносодержащей ХТ (в том числе в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной платиносодержащей ХТ) на терапию эрдафитинибом	Слабая

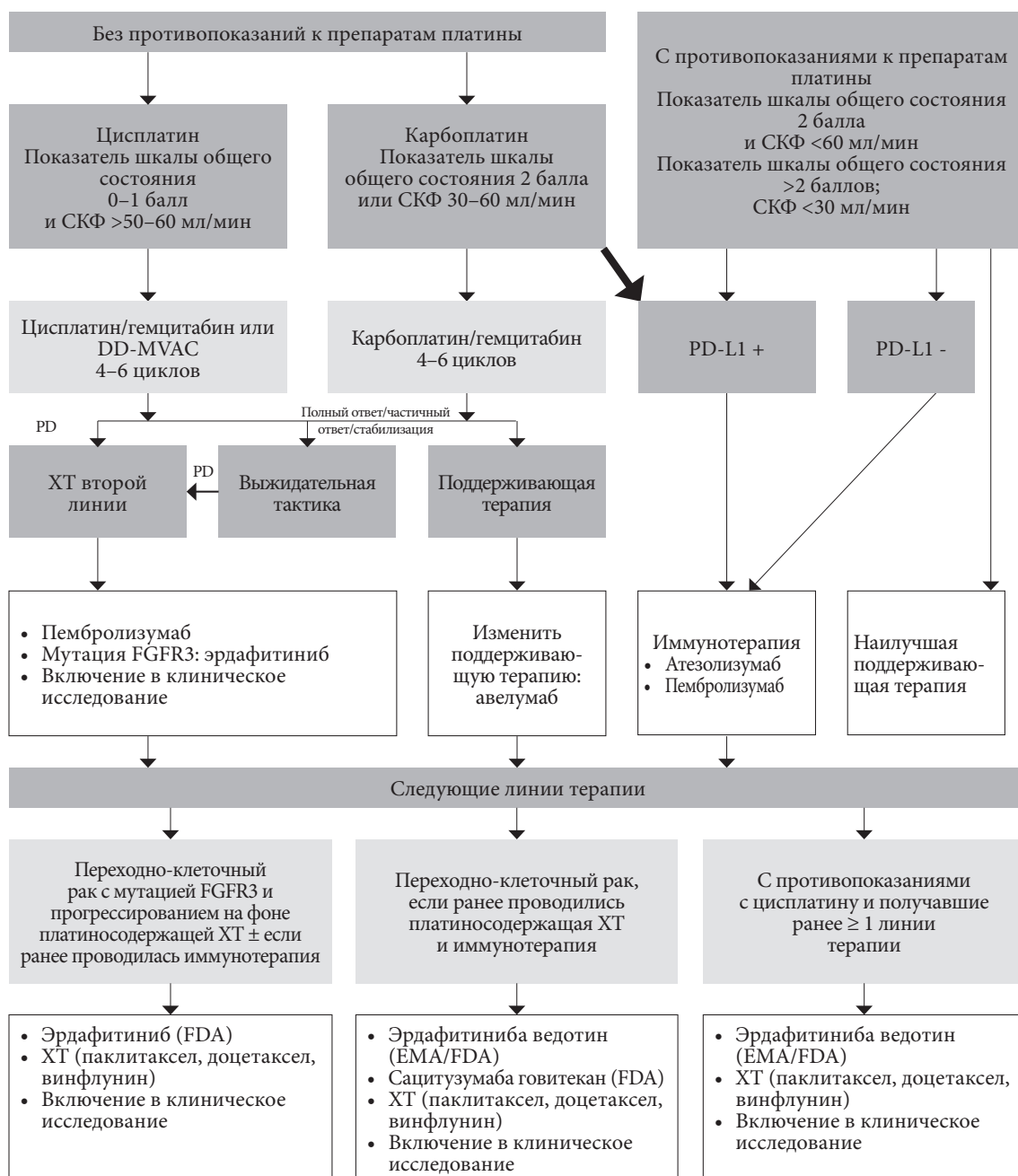


Рис. 7.2. Блок-схема лечения метастатического переходно-клеточного рака*

*Настоятельно рекомендуется проводить лечение в рамках клинических исследований

7.8. Качество жизни

7.8.1. Введение

Оценка КЖСЗ включает физическое, психологическое, эмоциональное и социальное состояние больного. Ряд опросников валидированы для оценки КЖСЗ у больных РМП, включая FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-G [574], EORTC QLQ-C30 [575], EORTC QLQ-BLM30 (модуль по МИР-МП) [576] и SF (Short Form)-36 [576] и недавно опросник BCI [577]. Несмотря на валидацию опросников, сохраняются различия в инструментах оценки сексуальной функции. В настоящее время отсутствуют опросники, охватывающие весь диапазон расстройств сексуальной функции у пациентов с РМП [578]. При этом у них ниже КЖСЗ, чем в общей популяции и у больных другими злокачественными опухолями таза, вне зависимости от проводимой терапии и стадии заболевания [579].

У пациентов с МИРМП наблюдается самое выраженное снижение по домену физического состояния и социальных функций [580].

7.8.2. Неoadъювантная химиотерапия

В исследовании Feuerstein и соавт. не выявлено отрицательного влияния неoadъювантной ХТ на исходы, оцениваемые пациентами (по данным опросника EORTC QLQ) [582]. Эти данные под-

тверждены в анализе с псевдорандомизацией, включавшем 101 пациента в группе ХТ и 54 больных в контрольной группе. Опубликованы результаты двух РКИ по КЖСЗ [497, 583]. Huddart и соавт. проанализировали подгруппу пациентов из исследования BC2001, которым проводилась неoadъювантная ХТ перед (химио)лучевой терапией. По данным опросника FACT-BL, ХТ не влияет на КЖСЗ [497]. Kitamura и соавт. описали данные 64 пациентов из исследования JCOG0209, перенесших неoadъювантную ХТ (MVAC или MVAC и радикальную цистэктомию). Согласно опроснику FACT-BL, после неoadъювантной ХТ наблюдалось снижение КЖСЗ, хотя после выполнения радикальной цистэктомии различия в показателях отсутствовали.

7.8.3. Радикальная цистэктомия и деривация мочи

В двух систематических обзорах и метаанализе оценивали КЖСЗ после радикальной цистэктомии [381, 584].

Yang и соавт. сравнивали инконтинентную и континентную (все типы) деривацию мочи в обзоре, включавшем 29 исследований ($n = 3754$), из которых 9 были проспективными (одно – РКИ) [381]. Только в трех исследованиях представлены данные по КЖСЗ до и после операции. Несмотря на первоначальное снижение общего КЖСЗ во всех трех исследованиях, показатели доменов общего состояния здоровья, функционального и эмоционального состояния через 12 месяцев после операции были сопоставимы или выше исходных. Через 12 месяцев преимущество в КЖСЗ снизилось по всем доменам. В целом между континентной и инконтинентной деривацией не выявлено различий в общем КЖСЗ, хотя формирование подвздошного кондуита может давать небольшое преимущество по физическому состоянию [584].

Cerruto и соавт. сравнивали КЖСЗ у пациентов после ортотопической деривации мочи и создания подвздошно-кишечного резервуара [584]. В объединенный анализ включено 18 исследований ($n = 1553$), подавляющее большинство из которых были ретроспективными. Результаты свидетельствуют об отсутствии улучшения качества жизни у пациентов после ортотопической деривации мочи, хотя необходимо учитывать методологические ограничения.

Clifford и соавт. проспективно оценивали показатели удержания мочи у мужчин после формирования ортотопического резервуара [585]. Показатели удержания мочи в дневное время увеличились с 59% через три месяца после операции до 92% через 12–18 месяцев, а удержания мочи в ночное время – с 28% через три месяца до 51% через 18–36 месяцев. Также представляет интерес обеспокоенность мочеиспусканием после формирования ортотопического резервуара у женщин. По данным Bartsch и соавт., частота удержания мочи в дневное и ночное время у 56 женщин составила 70,4 и 64,8% соответственно. При этом 35 пациенток (62,5%) выполняли чистую периодическую катетеризацию намного чаще, чем мужчины после аналогичной операции. Кроме того, у пациентов с местно-распространенным РМП ($p=0,04$) и больных, окончивших колледж ($p=0,001$), показатели КЖСЗ были ниже [586].

В настоящее время не показано преимущества какого-либо из типов деривации мочи в отношении общего КЖСЗ. Хорошие показатели, вероятнее всего, связаны с отбором пациентов. Больным пожилого возраста, социально более изолированным, возможно, легче справиться с подвздошно-кишечным кондуитом, а более молодые пациенты, заинтересованные своим внешним видом и сексуальностью, предпочитают ортотопический резервуар. Предпочтение пациента является определяющим фактором при выборе метода реконструкции [381].

В ряде РКИ, посвященных сравнению открытой цистэктомии и РАРЦ (с интра- или экстракорпоральным формированием резервуара), показано сопоставимое КЖСЗ для обоих подходов.

7.8.4. Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря

Единственные данные по КЖСЗ при сохранении мочевого пузыря получены в РКИ, проведенном Huddart и соавт. [497]. Первичным оцениваемым критерием было изменение показателя шкалы Bladder Cancer Subscale (BLCS), входящей в опросник FACT-BL, через год после лечения. Через 1 и 5 лет исследователи получили 70 и 60% анкет соответственно. Остальные пациенты не заполняли анкеты в основном из-за рецидива или выполнения радикальной цистэктомии. Результаты свидетельствуют о снижении КЖСЗ по большинству доменов непосредственно после ЛТ, но в большей части случаев показатели восстанавливались до исходных через 6 месяцев и сохранялись на одном уровне в течение 5 лет. Примерно у 33% пациентов показатели шкалы Bladder Cancer Subscale оставались сниженными через 5 лет. Дополнительное проведение ХТ не влияло на КЖСЗ.

7.8.5. Неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря

При неоперабельном или метастатическом РМП КЖСЗ снижается по причине нарушений мочеиспускания, кровотечения, болей и, как следствие, расстройств в социальной и сексуальной

жизни [589]. В литературе имеются публикации по оценке КЖСЗ у больных РМП, получающих паллиативное лечение [590]. В ряде исследований показано уменьшение выраженности симптомов, связанных с мочевым пузырем, после выполнения паллиативных операций [590], ЛТ [591] и/или ХТ [592].

Недавно проведен анализ КЖСЗ у пациентов с РМП, рефрактерным к платиносодержащей ХТ, которые были рандомизированы в группу пембролизумаба и следующую линию ХТ (KEYNOTE-45) [593]. В группе иммунотерапии общее состояние здоровья/качество жизни оставались стабильными или улучшились, а у больных, которые получали ХТ по выбору исследователя, наблюдалось ухудшение показателей общего состояния здоровья [593].

7.8.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по качеству жизни, связанному со здоровьем

Резюме по данным литературы	УД
По сравнению с лицами без онкологических заболеваний диагностика и лечение РМП оказывают негативное влияние на КЖСЗ	2a
Общее качество жизни у пациентов с континентной и инконтинентной деривацией мочи не отличается	2a
У пациентов с МИРМП, которым выполнена цистэктомия, общее КЖСЗ снижается непосредственно после операции и восстанавливается до исходных показателей через 12 месяцев	1a
Качество жизни после РАРЦ (как при интра-, так и при экстракорпоральном создании резервуара) сопоставимо с открытой цистэктомией	1b
У пациентов с МИРМП, которым проводилась ЛТ, общее КЖСЗ снижается непосредственно после лечения. В большинстве случаев оно восстанавливается до исходных показателей через 6 месяцев и сохраняется на этом уровне в течение 5 лет	1b
У пациентов с МИРМП, которым проводилась ЛТ, одновременная или неоадьювантная ХТ не оказывают влияния на КЖСЗ	1b
У пациентов с РМП, рефрактерным к платиносодержащей ХТ, пембролизумаб превосходит следующую линию ХТ по КЖСЗ	1b

Рекомендация	СР
При оценке КЖСЗ у больных МИРМП рекомендуется использовать валидированные опросники	Сильная
При выборе типа деривации мочи следует учитывать предпочтения пациента, сопутствующие заболевания, особенности опухоли и психологическое состояние	Сильная

8. Наблюдение

8.1. Наблюдение при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря

Выбор схемы наблюдения пациентов с РМП зависит от времени, вероятности и локализации возможного рецидива, а также оценки функциональных нарушений после деривации мочи и доступных вариантов лечения [594].

Разработаны номограммы по канцероспецифической выживаемости после радикальной цистэктомии, которые прошли внешнюю валидацию, однако необходимо получить больше данных, чтобы можно было рекомендовать их широкое применение [595, 596].

Протоколы наблюдения часто основаны на характере рецидива, описанного в ретроспективных исследованиях. Эти данные нельзя объединить, поскольку в большинстве ретроспективных исследований использовали различные схемы наблюдения и методы визуализации. Кроме того, публикации по выявлению бессимптомного рецидива при рутинном онкологическом наблюдении противоречат результатам ретроспективных исследований [597-599]. В публикации Volkmer и соавт. (n = 1270) не показано различий в общей выживаемости между больными с бессимптомным и симптоматическим рецидивом после радикальной цистэктомии [598]. Напротив, в исследовании Giannarini и соавт. (n = 479) у пациентов, у которых рецидив выявлен во время планового обследования (особенно метастазы в легкие) или диагностированы вторичные переходно-клеточные опухоли, выживаемость была несколько выше [597]. В исследовании Boogjian и соавт., включавшем 1599 больных после радикальной цистэктомии, симптоматический рецидив развился в 77% случаев. При многофакторном анализе показано, что симптоматический характер рецидива повышает риск летального исхода на 60% по сравнению с бессимптомным рецидивом [599].

К настоящему времени отсутствуют проспективные исследования, в которых была бы подтверждена эффективность раннего выявления рецидива после радикальной цистэктомии и, что более важно, влияние на общую выживаемость [600].

8.2. Локализация рецидива

8.2.1. Местный рецидив

Местный рецидив может развиваться в мягких тканях в зоне операции или ЛУ. В современных публикациях риск тазового рецидива составляет 5–15%, и большинство рецидивов развиваются в течение первых 24, а чаще – 6–18 месяцев после операции. Однако наблюдаются и поздние рецидивы, выявляемые в течение пяти лет после цистэктомии. Прогностическими факторами развития местного рецидива являются стадия pTN и pN, положительный хирургический край, степень ЛАЭ и проведение периоперационной ХТ [601].

Развитие местного рецидива связано с неблагоприятным прогнозом. Даже при проведении лечения медиана выживаемости составляет около 4–8 месяцев с момента постановки диагноза. Радикальная терапия иногда позволяет увеличить продолжительность жизни, но в основном обеспечивает значительное облегчение симптомов. Тримодальная терапия включает системную ХТ, ЛТ и хирургическое лечение [600].

8.2.2. Отдаленные метастазы

После радикальной цистэктомии у 50% больных развиваются отдаленные метастазы. В этом случае факторы риска также включают стадию первичной опухоли и поражение регионарных ЛУ [602]. Метастазы чаще развиваются при местно-распространенном РМП (стадии pT3–pT4; 32–62%) и у пациентов с поражением ЛУ (52–70%) [603].

Как правило, метастазы поражают ЛУ, легкие, печень и кости. Около 90% метастазов развиваются в течение первых трех лет после операции, как правило, в первые два года, хотя они описаны поздние рецидивы в сроки более чем через 10 лет. Медиана выживаемости пациентов с прогрессированием РМП, которые получали платиносодержащую ХТ, варьирует от 9 до 26 месяцев [604–606]. У пациентов с единичными метастазами описано увеличение пятилетней выживаемости до 28–33% при проведении тримодальной терапии, включая метастазэктомию [607, 608].

8.2.3. Рецидив рака в уретре и верхних мочевыводящих путях

Частота развития вторичных опухолей уретры после радикальной цистэктомии составляет 4,4% (1,3–13,7%). Факторы риска включают поражение простатического отдела уретры/предстательной железы (у мужчин) и шейки мочевого пузыря (у женщин). Риск развития вторичных опухолей уретры ниже после радикальной цистэктомии с формированием ортотопического резервуара (ОШ 0,44) [609].

К настоящему времени получено недостаточно данных и единое мнение по наблюдению за уретрой: ряд авторов рекомендуют регулярно проводить цитологическое исследование промывных вод и мочи, другие сомневаются в необходимости такого обследования. У мужчин с рецидивом в уретре, который выявлен до появления симптомов, выживаемость выше по сравнению с пациентами с симптоматическим рецидивом, поэтому в случае риска уретрального рецидива показано периодическое наблюдение [600]. Лечение зависит от стадии первичной опухоли и степени злокачественности опухоли. При выявлении в уретре карциномы *in situ* БЦЖ-терапия эффективна в 83% случаев [610]. При наличии инвазивного рака уретрэктомию следует проводить только в том случае, если мочеиспускательный канал – это единственное место локализации рецидива. При метастатической болезни показана системная ХТ [3].

Опухоли верхних мочевыводящих путей развиваются у 4–10% пациентов, и они представляют собой наиболее частую локализацию отдаленного рецидива (в течение трех лет после радикальной цистэктомии) [611]. Медиана общей выживаемости составляет 10–55 месяцев, а 60–67% больных умирают от метастатической болезни [609]. В метаанализе показано, что 38% рецидивов в верхних мочевыводящих путях выявляется во время наблюдения, а оставшиеся 62% – при появлении симптомов. При проведении цитологического исследования мочи частота первичного выявления составляет 7%, а при визуализации верхних мочевыводящих путей – 29,6%. Авторы метаанализа пришли к выводу, что у пациентов с НИРМП риск рецидива в верхних мочевыводящих путях в два раза выше по сравнению с больными МИРМП [612]. Мультифокальность опухоли увеличивает риск рецидива в три раза, а положительный край резекции мочеточника или уретры – в семь раз. Радикальная нефруретерэктомия позволяет продлить выживаемость [613].

8.3. Схема наблюдения

На основании доказательств низкого уровня предложен ряд схем наблюдения, составленных по тому принципу, что рецидив обычно развивается в первые годы после радикального лечения. Предлагаемая рабочей группой ЕАУ схема наблюдения включает выполнение КТ каждые 6 месяцев в течение первых трех лет, затем ежегодно. У пациентов с многофокусным РМП, НИРМП и карциномой *in situ* или положительным хирургическим краем в мочеточнике повышен риск развития переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей, который может выявляться позднее (>3 лет). В таких случаях наблюдение обязательно включает оценку верхних мочевыводящих путей, и с этой целью используется КТ [612].

При этом точно не определено время, когда можно прекратить наблюдение. Недавно предложена схема, адаптированная по риску, на основании взаимосвязи между риском рецидива и сопутствующими факторами здоровья, с целью дать индивидуальные рекомендации и повысить шанс выявления рецидива. У пациентов пожилого возраста с очень низким риском рецидива (при НИРМП и стадии pT0 при морфологическом исследовании после радикальной цистэктомии) риск смерти от неонкологических причин выше, чем риск рецидива РМП. С другой стороны, у больных местно-распространенным РМП или с поражением ЛУ риск рецидива выше риска смерти от неонкологических причин в течение более 20 лет [614]. Однако эта модель не валидирована, и не позволяет дифференцировать переходно-клеточный рак от редких гистологических вариантов. Кроме того, она не включает ряд факторов риска, связанных со смертностью по неонкологическим причинам. Риск рецидива выше при редких гистологических вариантах (как переходно-клеточных, так и непереходно-клеточных и смешанных), чем при чистом переходно-клеточном раке. Предложены различные схемы наблюдения пациентов с редкими гистологическими вариантами [615]. При стадии pT0 и редком гистологическом варианте после ТУР или у больных возрастом 60–79 лет показано более длительное наблюдение, чем при переходно-клеточном раке, учитывая сохранение риска рецидива с течением времени. Как и при чистом переходно-клеточном раке, больным старше 80 лет не требуется онкологическое наблюдение в связи с более высоким риском смерти от других причин, однако пациентам младше 60 лет рекомендуется проводить длительное наблюдение (>10 лет), поскольку риск рецидива превышает риск смерти от других причин заболевания [615]. Необходимо провести проспективные исследования, чтобы ответить на вопрос о целесообразности более интенсивного наблюдения пациентов с редкими гистологическими вариантами.

Более того, следует учитывать прогностическое значение различных локализаций рецидива. Местный и системный рецидивы связаны с неблагоприятным прогнозом, и раннее выявление не влияет на выживаемость [616]. Несмотря на это, адаптированная по риску схема наблюдения больных РМП выглядит перспективной и заслуживает дальнейшего изучения.

Поскольку опубликовано недостаточно данных по схеме наблюдения, несколько ключевых вопросов включено в недавно проведенный согласительный проект [8, 9]. В разделе 8.6 представлены все положения, по которым достигнут консенсус.

8.4. Оценка функциональных результатов и осложнений

Кроме онкологического наблюдения, пациентам, которым выполняется деривация мочи, требуется оценка функциональных результатов. Осложнения, связанные с деривацией мочи, развиваются у 45% больных в течение первых пяти лет наблюдения. Через 15 лет наблюдения этот показатель увеличивается до более чем 54%. В одноцентровом исследовании представлены результаты отдаленного наблюдения 259 мужчин после создания ортотопического резервуара (медиана наблюдения 121 месяц (диапазон 60–267 месяцев)). Согласно результатам, в клиниках с большим потоком пациентов и специализированной командой можно получить прекрасные функциональные результаты [617]. В небольшом многоцентровом исследовании, включавшем 102 женщины, частота осложнений после создания ортотопического резервуара составила 5–12% (медиана наблюдения 24 месяца (диапазон 1,5–100 месяцев)). Ранние (5%) и поздние (12%) осложнения были связаны с деривацией мочи [618].

Функциональные осложнения могут варьировать и включают недостаточность витаминов B₁₂, метаболический ацидоз, ухудшение функции почек, инфекции, мочекаменную болезнь, стеноз анастомоза между мочеточником и кишечником [619], осложнения со стороны стомы у пациентов с подвздошно-кишечным кондуитом, проблемы с удержанием мочи и нарушение опорожнения у больных с ортотопическим резервуаром [600]. У 20% пациентов развиваются стриктуры кишечного-мочеточникового анастомоза [619]. Функциональные осложнения особенно часто встречаются у женщин: в 2/3 случаев требуется катетеризация мочевого пузыря, а почти 45% не могут осуществлять самостоятельное мочеиспускание [586]. Вероятно, имеется корреляция между характером мо-

чеиспускания и нервосбережением; двустороннее сохранение нервов у 66 женщин позволило снизить необходимость в катетеризации до 3,4–18,7% (ДИ 95%) [618].

Недавно описано повышение риска переломов после радикальной цистэктомии на 21%, что может быть связано с хроническим метаболическим ацидозом и длительной потерей костной ткани [616].

После радикальной цистэктомии с кишечной пластикой необходимо ежегодно определять уровень витамина В₁₂, поскольку он снижен в 17% случаев [8, 9, 411].

8.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по специфической локализации рецидива

Локализация рецидива	Резюме по данным литературы	УД	Рекомендации	СР
Местный рецидив	Прогноз неблагоприятный. Лечение следует назначать индивидуально в зависимости от местного распространения опухоли	2b	Варианты лечения включают ЛТ, ХТ и, возможно, операцию как по отдельности, так и в комбинации	Сильная
Отдаленный рецидив	Прогноз неблагоприятный	2b	ХТ – это метод первой линии. При наличии единичных метастазов рассмотреть выполнение метастазэктомии на индивидуальной основе	Сильная
ВМП	Факторы риска: многофокусный РМП (неинвазивный РМП и карцинома <i>in situ</i> или положительный хирургический край в мочеточнике)		См. рекомендации Европейской ассоциации урологов по раку верхних мочевыводящих путей	Сильная
Вторичная опухоль мочеиспускательного канала	Стадирование и лечение соответствуют таковым при первичной опухоли уретры	3	См. рекомендации Европейской ассоциации урологов по первичному раку уретры	Сильная

8.6. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [8, 9]*

Положение консенсуса
После радикальной цистэктомии требуется регулярное наблюдение
После радикальной цистэктомии рекомендуется проводить обследование для выявления второго переходного-клеточного рака
После радикальной цистэктомии в отдельных случаях показано выполнение цитологического исследования мочи и/или цистоскопии (многофокусный рак, карцинома <i>in situ</i> и опухоль простатического отдела уретры)
После мультимодального лечения с радикальной целью в большинстве случаев рекомендуется вначале проводить наблюдение для выявления рецидива каждые 3–4 месяца, а после трех лет – каждые 6 месяцев
После мультимодального лечения с радикальной целью в большинстве случаев рекомендуется проводить наблюдение для выявления рецидива
После мультимодального лечения с радикальной целью требуется проводить методы визуализации для выявления отдаленных метастазов или рецидива за пределами мочевого пузыря
После мультимодального лечения с радикальной целью в большинстве случаев рекомендуется проводить наблюдение для выявления вторичных опухолей переходного-клеточного эпителия каждые 6 месяцев
После мультимодального лечения с радикальной целью рекомендуется использовать другие методы визуализации мочевого пузыря в дополнение к КТ
При частичном или полном ответе на ХТ у пациентов с метастатическим переходным-клеточным РМП требуется регулярное наблюдение. Методы визуализации зависят от клинических проявлений/симптомов
Для выявления рецидива за пределами мочевого пузыря после мультимодальной терапии с радикальной целью большинству пациентов рекомендуется выполнять КТ органов грудной клетки или брюшной полости
В большинстве случаев можно прекратить выполнение КТ органов грудной клетки или брюшной полости для выявления рецидива за пределами мочевого пузыря через 5 лет после мультимодальной терапии с радикальной целью

У пациентов после радикальной цистэктомии и реконструкции мочевого пузыря коррекция кислотно-основного состояния в домашних условиях включает регулярное определение pH и использование бикарбоната натрия, в зависимости от полученных результатов
В большинстве случаев можно прекратить выполнение КТ органов грудной клетки или брюшной полости для выявления рецидива через 5 лет после радикальной цистэктомии
Для выявления рецидива после радикальной цистэктомии большинству пациентов рекомендуется выполнять КТ органов грудной клетки или брюшной полости
Для выявления рецидива переходного-клеточного рака не требуется оценка уровня лактатдегидрогеназы и раково-эмбрионального антигена
После радикальной цистэктомии с кишечной пластикой необходимо ежегодно определять уровень витамина B ₁₂

* Приведены только положения, по которым достигнут заранее определенный порог консенсуса в трех заинтересованных группах (определялся как $\geq 70\%$ согласия и $\leq 15\%$ несогласия или наоборот).

9. Литература

1. Roupert M., et al. Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. EAU Guidelines Office, 2022. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>
2. Babjuk M., et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). EAU Guidelines Office, 2022. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
3. Gakis G., et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. EAU Guidelines Office, 2022. European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
4. Witjes J.A., et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. Eur Urol, 2021. 79: 82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360052/>
5. Guyatt G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
6. Guyatt G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
7. Phillips B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date March 2022]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine-levels-of-evidence-march-2009>
8. Horwich A., et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees†. Ann Oncol, 2019. 30: 1697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31740927/>
9. Witjes J.A., et al. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort(†): Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. Eur Urol, 2020. 77: 223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753752/>
10. IARC, Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. [Access date March 2020]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
11. Burger M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2013. 63: 234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877502/>
12. Bosetti C., et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. Eur Urol, 2011. 60: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497988/>
13. Teoh J.Y., et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. Eur Urol, 2020. 78: 893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972792/>
14. Chavan S., et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol, 2014. 66: 59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24451595/>

15. Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697540/>
16. Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846855/>
17. van Osch, F.H., et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*, 2016. 45: 857.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097748/>
18. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2004. 83: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15285078/>
19. Brennan, P., et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*, 2000. 86: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738259/>
20. Gandini, S., et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 2008. 122: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893872/>
21. Al Hussein Al Awamlh, B., et al. Association of Smoking and Death from Genitourinary Malignancies: Analysis of the National Longitudinal Mortality Study. *J Urol*, 2019. 202: 1248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31290707/>
22. Zhang, Y., et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *Bmj*, 2020. 370: m2942.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878860/>
23. Pashos, C.L., et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract*, 2002. 10: 311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12406054/>
24. Chrouser, K., et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*, 2005. 174: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947588/>
25. Harling, M., et al. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 2010. 67: 351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20447989/>
26. Weistenhofer, W., et al. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A*, 2008. 71: 906.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18569594/>
27. Rushton, L., et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer*, 2010. 102: 1428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424618/>
28. Nieder, A.M., et al. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol*, 2008. 180: 2005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801517/>
29. Zelefsky, M.J., et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensitymodulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: 953.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172904/>
30. Zamora-Ros, R., et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Cancer*, 2014. 111: 1870.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25121955/>
31. Teleka, S., et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J Cancer*, 2018. 143: 3071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756343/>
32. Xu, Y. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96: e8588.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145273/>
33. Adil, M., et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. *Clin Epidemiol Global Health*, 2018. 6: 61.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213398417300544>
34. U.S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Podcast: Updated FDA review concludes that use of pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer. 2016. [Access date March 2022].
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-updatedfda-review-concludes-use-type-2-diabetes-medicine-pioglitazone>

35. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994. 61: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715068/>
36. Gouda, I., et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2007. 19: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19034337/>
37. Salem, H.K., et al. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology*, 2012. 79: 379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22112287/>
38. Pelucchi, C., et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 2006. 3: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16763645/>
39. Bayne, C.E., et al. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2018. 36: 1181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520590/>
40. Yu, Z., et al. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. *Urolithiasis*, 2018. 46: 573.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305631/>
41. Liu, S., et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 951.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25894962/>
42. Waldhoer, T., et al. Sex Differences of \geq pT1 Bladder Cancer Survival in Austria: A Descriptive, Long-Term, Nation-Wide Analysis Based on 27,773 Patients. *Urol Int*, 2015. 94: 383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25833466/>
43. Krimphove, M.J., et al. Sex-specific Differences in the Quality of Treatment of Muscle-invasive Bladder Cancer Do Not Explain the Overall Survival Discrepancy. *Eur Urol Focus*, 2021. 7: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227463/>
44. Patafio, F.M., et al. Is there a gender effect in bladder cancer? A population-based study of practice and outcomes. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316913/>
45. Andreassen, B.K., et al. Bladder cancer survival: Women better off in the long run. *Eur J Cancer*, 2018. 95: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635144/>
46. Cohn, J.A., et al. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer*, 2014. 120: 555.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24496869/>
47. Dietrich, K., et al. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2011. 47: 592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067913/>
48. Scosyrev, E., et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*, 2009. 115: 68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19072984/>
49. Stenzl, A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur Urol*, 2010. 57: 729.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965044/>
50. Abufaraj, M., et al. The impact of hormones and reproductive factors on the risk of bladder cancer in women: results from the Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II. *Int J Epidemiol*, 2020. 49: 599.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965144/>
51. Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst*, 2018. 110: 527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228305/>
52. Murta-Nascimento, C., et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. 16: 1595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17684133/>
53. Figueroa, J.D., et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. *Hum Mol Genet*, 2014. 23: 1387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24163127/>

54. Rothman, N., et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet*, 2010. 42: 978.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20972438/>
55. Kiemeny, L.A., et al. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet*, 2008. 40: 1307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18794855/>
56. Varma, M., et al. Dataset for the reporting of urinary tract carcinoma-biopsy and transurethral resection specimen: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*, 2020. 33: 700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685965/>
57. Paner, G.P., et al. Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31: 1420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721199/>
58. Weiner, A.B., et al. Tumor Location May Predict Adverse Pathology and Survival Following Definitive Treatment for Bladder Cancer: A National Cohort Study. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200845/>
59. Stenzl, A. Current concepts for urinary diversion in women. *Eur Urol (EAU Update series 1)*, 2003: 91.
<https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-76dc31cc-6155-35b6-9e7a-9d277d5e662a>
60. Varinot, J., et al. Full analysis of the prostatic urethra at the time of radical cystoprostatectomy for bladder cancer: impact on final disease stage. *Virchows Arch*, 2009. 455: 449.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841937/>
61. Hansel, D.E., et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol*, 2013. 63: 321.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23088996/>
62. Herr, H.W. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. *Cancer*, 2002. 95: 668.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209761/>
63. Fajkovic, H., et al. Extranodal extension is a powerful prognostic factor in bladder cancer patients with lymph node metastasis. *Eur Urol*, 2013. 64: 837.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877503/>
64. Fritsche, H.M., et al. Prognostic value of perinodal lymphovascular invasion following radical cystectomy for lymph node-positive urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2013. 63: 739.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079053/>
65. Neuzillet, Y., et al. Positive surgical margins and their locations in specimens are adverse prognosis features after radical cystectomy in non-metastatic carcinoma invading bladder muscle: results from a nationwide case-control study. *BJU Int*, 2013. 111: 1253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23331375/>
66. Baltaci, S., et al. Reliability of frozen section examination of obturator lymph nodes and impact on lymph node dissection borders during radical cystectomy: results of a prospective multicentre study by the Turkish Society of Urooncology. *BJU Int*, 2011. 107: 547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20633004/>
67. Jimenez, R.E., et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol*, 2000. 24: 980.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895820/>
68. Veskimäe, E., et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 625.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601522/>
69. Sjodahl, G., et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2012. 18: 3377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553347/>
70. Choi, W., et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*, 2014. 25: 152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24525232/>
71. Sauter G, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias., In: WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 2004, IARCC Press: Lyon.
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHOCClassification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>

72. Richard, P.O., et al. Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. *J Urol*, 2016. 195: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388501/>
73. Comperat, E.M., et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016”. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366854/>
74. Comp rat, E., et al. Dataset for the reporting of carcinoma of the bladder-cystectomy, cystoprostatectomy and diverticulectomy specimens: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Virchows Arch*, 2020. 476: 521.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915958/>
75. Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2016, Oxford.
https://www.uicc.org/search/site?f%5B0%5D=sm_index_page_type%3AResources#search-guides
76. Jensen, J.B., et al. Incidence of occult lymph-node metastasis missed by standard pathological examination in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45: 419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767245/>
77. Mariappan, P., et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*, 2012. 109: 1666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044434/>
78. Magers, M.J., et al. Clinicopathological characteristics of ypT0N0 urothelial carcinoma following neoadjuvant chemotherapy and cystectomy. *J Clin Pathol*, 2019. 72: 550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31164444/>
79. Martini, A., et al. Tumor downstaging as an intermediate endpoint to assess the activity of neoadjuvant systemic therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*, 2019. 125: 3155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150110/>
80. Fossa, S.D., et al. Clinical significance of the “palpable mass” in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol*, 1991. 67: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1993277/>
81. Wijkstrom, H., et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol*, 1998. 81: 686.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9634042/>
82. Ploeg, M., et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol*, 2012. 30: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451418/>
83. Blick, C.G., et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int*, 2012. 110: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22122739/>
84. Wong, V.K., et al. Imaging and Management of Bladder Cancer. *Cancers*, 2021. 13: 1396.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/doi:10.3390/cancers13061396/>
85. Lokeshwar, V.B., et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*, 2005. 66: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399415/>
86. Raitanen, M.P., et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol*, 2002. 41: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180229/>
87. van Rhijn, B.W., et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*, 2005. 47: 736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925067/>
88. Barkan, G.A., et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Adv Anat Pathol*, 2016. 23: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233050/>
89. Mariappan, P., et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*, 2010. 57: 843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524354/>

90. Stenzl, A., et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2010. 184: 1907.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850152/>
91. Burger, M., et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*, 2013. 64: 846.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602406/>
92. Matzkin, H., et al. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991. 146: 1207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1942262/>
93. Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005563/>
94. Kassouf, W., et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol*, 2008. 180: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485384/>
95. Walsh, D.L., et al. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. *Urol Oncol*, 2009. 27: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439852/>
96. Lebre, T., et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol*, 1998. 33: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9519359/>
97. Donat, S.M., et al. The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. *J Urol*, 2001. 165: 1580.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342921/>
98. von Rundstedt, F.C., et al. Transurethral biopsy of the prostatic urethra is associated with final apical margin status at radical cystoprostatectomy. *J Clin Urol*, 2016. 9: 404.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27818773/>
99. Kates, M., et al. Accuracy of urethral frozen section during radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2016. 34: 532.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432433/>
100. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. 2017, Cham, Switzerland.
<https://link.springer.com/book/9783319406176>
101. Amin, M.B., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
102. Mallampati, G.K., et al. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2004. 12: 545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15271370/>
103. Rajesh, A., et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol*, 2011. 66: 1140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21924408/>
104. Huang, L., et al. The Diagnostic Value of MR Imaging ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0. 2018. 2021.in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology*, 2018. 286: 502.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206594/>
105. Cornelissen, S.W.E., et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric MRI for Local Staging of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urology*, 2020. 145: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32721515/>
106. Thomsen, H.S., et al. ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0. 2018. [Access date March 2022].
https://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
107. Panebianco, V., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*, 2018. 74: 294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29755006/>
108. Del Giudice, F., et al. Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its Clinical Impact on the Management of High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients Candidate for Repeated Transurethral Resection. *Eur Urol*, 2020. 77: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699526/>
109. Metwally, M.I., et al. The validity, reliability, and reviewer acceptance of VI-RADS in assessing muscle invasion by bladder cancer: a multicenter prospective study. *Eur Radiol*, 2021. 31: 6949.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606105/>
110. Woo, S., et al. Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199915/>

111. Del Giudice, F., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers (Basel)*, 2020. 12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33076505/>
112. Kundra, V., et al. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180: 1045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12646453/>
113. Kim, B., et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology*, 1994. 193: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8090898/>
114. Paik, M.L., et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*, 2000. 163: 1693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799162/>
115. Thomsen, H.S. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am*, 2009. 47: 827.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744597/>
116. Kim, J.K., et al. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology*, 2004. 231: 725.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118111/>
117. Yang, W.T., et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2000. 175: 759.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10954463/>
118. Kim, S.H., et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology*, 1990. 175: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2315503/>
119. Kim, S.H., et al. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology*, 1994. 190: 807.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8115631/>
120. Oyen, R.H., et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fineneedle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology*, 1994. 190: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8284375/>
121. Barentsz, J.O., et al. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol*, 1999. 9: 1722.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10602944/>
122. Dorfman, R.E., et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology*, 1991. 180: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2068292/>
123. Vind-Kezunovic, S., et al. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 90.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753817/>
124. Ito, Y., et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 185: 1621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419429/>
125. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007. 99: 1363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17428251/>
126. Messer, J.C., et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 904.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906967/>
127. Hurel, S., et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2015. 33: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24810657/>
128. Verhoest, G., et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol*, 2011. 29: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21681525/>
129. Takahashi, N., et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*, 2010. 183: 1330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171676/>

130. Girvin, F., et al. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: 1057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806142/>
131. Heidenreich, A., et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol Int*, 2010. 85: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20693823/>
132. Braendengen, M., et al. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol*, 1996. 77: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8653315/>
133. Brismar, J., et al. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol*, 1988. 29: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2965914/>
134. Lauenstein, T.C., et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology*, 2004. 233: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15317952/>
135. Schmidt, G.P., et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol*, 2005. 55: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950099/>
136. Yang, Z., et al. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? *Ann Nucl Med*, 2012. 26: 571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22763630/>
137. Maurer, T., et al. Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *Eur Urol*, 2012. 61: 1031.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22196847/>
138. Bryan, R.T., et al. Comparing an Imaging-guided Pathway with the Standard Pathway for Staging Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Data from the BladderPath Study. *Eur Urol*, 2021. 80: 12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653635/>
139. Kozikowski, M., et al. Role of Radiomics in the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34099417/>
140. Marandino, L., et al. [18F]Fluoro-Deoxy-Glucose positron emission tomography to evaluate lymph node involvement in patients with muscle-invasive bladder cancer receiving neoadjuvant pembrolizumab. *Urol Oncol*, 2021. 39: 235.e15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071107/>
141. Yoshida, S., et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: e21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414281/>
142. Necchi, A., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging as a Noninvasive Assessment of Tumor Response to Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer: Preliminary Findings from the PURE-01 Study. *Eur Urol*, 2020. 77: 636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31882281/>
143. Game, X., et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur Urol*, 2001. 39: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11464032/>
144. Clark, P.E., et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer*, 2005. 104: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15912515/>
145. May, M., et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol*, 2007. 33: 764.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18199344/>
146. Ethun, C.G., et al. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67: 362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731537/>
147. Miller, D.C., et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol*, 2003. 169: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478114/>
148. Haden, T.D., et al. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Do Outcomes Differ? *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 895.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865996/>

149. Brown, A.S., et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision-making. *J Am Geriatr Soc*, 1988. 36: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3280648/>
150. Mayr, R., et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018. 9: 505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479839/>
151. Lyon, T.D., et al. Sarcopenia and Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: 216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060857/>
152. Lawrentschuk, N., et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 983.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20227172/>
153. Donahue, T.F., et al. Risk factors for the development of parastomal hernia after radical cystectomy. *J Urol*, 2014. 191: 1708.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24384155/>
154. Djaladat, H., et al. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU Int*, 2014. 113: 887.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906037/>
155. Garg, T., et al. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU Int*, 2014. 113: 918.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053616/>
156. Rochon, P.A., et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care*, 1996. 34: 1093.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911426/>
157. Williams, S.B., et al. Systematic Review of Comorbidity and Competing-risks Assessments for Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345422/>
158. Zietman, A.L., et al. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med*, 2000. 32: 34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10711576/>
159. Lughezzani, G., et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*, 2011. 117: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20803606/>
160. Froehner, M., et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol*, 2009. 56: 443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481861/>
161. Korc-Grodzicki, B., et al. Prevention of post-operative delirium in older patients with cancer undergoing surgery. *J Geriatr Oncol*, 2015. 6: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454768/>
162. Soubeyran, P., et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*, 2014. 9: e115060.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503576/>
163. Rockwood, K., et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*, 2005. 173: 489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129869/>
164. de Groot, V., et al. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*, 2003. 56: 221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12725876/>
165. Linn, B.S., et al. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*, 1968. 16: 622.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5646906/>
166. Charlson, M.E., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40: 373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
167. Litwin, M.S., et al. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice. *Cancer*, 2007. 109: 1777.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17354226/>
168. Paleri, V., et al. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J Laryngol Otol*, 2002. 116: 200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11893262/>

169. Greenfield, S., et al. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med Care*, 1993. 31: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433577/>
170. Kaplan, M.H., et al. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*, 1974. 27: 387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4436428/>
171. Farhat, J.S., et al. Are the frail destined to fail? Frailty index as predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012. 72: 1526.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695416/>
172. Mayr, R., et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int*, 2012. 110: E222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314129/>
173. Morgan, T.M., et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*, 2011. 186: 829.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788035/>
174. Abdollah, F., et al. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21701925/>
175. Koppie, T.M., et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*, 2008. 112: 2384.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404699/>
176. Bolenz, C., et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU Int*, 2010. 106: 1324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500510/>
177. Yoo, S., et al. Does radical cystectomy improve overall survival in octogenarians with muscle-invasive bladder cancer? *Korean J Urol*, 2011. 52: 446.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860763/>
178. Mayr, R., et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2012. 62: 662.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534059/>
179. Hall, W.H., et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*, 2004. 4: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15610554/>
180. Extermann, M., et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 1582.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552069/>
181. Blagden, S.P., et al. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer*, 2003. 89: 1022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12966419/>
182. Logothetis, C.J., et al. Escalated MVAC with or without recombinant human granulocytemacrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 2272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7666085/>
183. von der Maase, H., et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*, 2000. 18: 3068.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001674/>
184. Niegisch, G., et al. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol*, 2011. 60: 1087.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839579/>
185. Cohen, H.J., et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N Engl J Med*, 2002. 346: 905.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907291/>
186. Balducci, L., et al. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*, 2000. 14: 221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11195414/>

187. Castagneto, B., et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. *Oncology*, 2004. 67: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15459492/>
188. Dutta, R., et al. Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: A population-based analysis. *Urol Oncol*, 2016. 34: 531.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427223/>
189. Mathieu, R., et al. The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. *Nat Rev Urol*, 2016. 13: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27431340/>
190. Kimura, S., et al. Prognostic Value of Concomitant Carcinoma In Situ in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2019. 201: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077559/>
191. Svatek, R.S., et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. *Urology*, 2014. 84: 1147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25174656/>
192. Donat, S.M., et al. Mechanisms of prostatic stromal invasion in patients with bladder cancer: clinical significance. *J Urol*, 2001. 165: 1117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257650/>
193. Paner, G.P., et al. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. *Adv Anat Pathol*, 2017. 24: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398951/>
194. Moschini, M., et al. Impact of the Level of Urothelial Carcinoma Involvement of the Prostate on Survival after Radical Cystectomy. *Bladder Cancer*, 2017. 3: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28824943/>
195. Wu, S., et al. Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor in Bladder Cancer and Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma Patients: a Pooled Analysis of Comparative Studies. *Cell Physiol Biochem*, 2018. 46: 1352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29689562/>
196. Ojerholm, E., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a bladder cancer biomarker: Assessing prognostic and predictive value in SWOG 8710. *Cancer*, 2017. 123: 794.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787873/>
197. Ku, J.H., et al. Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2015. 15: 447.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027955/>
198. Lee, D., et al. Lymph node density vs. the American Joint Committee on Cancer TNM nodal staging system in node-positive bladder cancer in patients undergoing extended or super-extended pelvic lymphadenectomy. *Urol Oncol*, 2017. 35: 151.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139370/>
199. Oszwald, A., et al. Pathological reporting of cystectomy lymph nodes: a retrospective analysis of experience in Paris. *World J Urol*, 2021. 39: 4029.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743060/>
200. Jensen, J.B., et al. Evaluation of different lymph node (LN) variables as prognostic markers in patients undergoing radical cystectomy and extended LN dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int*, 2012. 109: 388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21851538/>
201. Bruins, H.M., et al. Critical evaluation of the American Joint Committee on Cancer TNM nodal staging system in patients with lymph node-positive disease after radical cystectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 671.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575915/>
202. Robertson, A.G., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*, 2017. 171: 540.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988769/>
203. Choi, W., et al. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 400.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24960601/>
204. Kamoun, A., et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2020. 77: 420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563503/>

205. Abudurexiti, M., et al. Development and External Validation of a Novel 12-Gene Signature for Prediction of Overall Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Front Oncol*, 2019. 9: 856.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31552180/>
206. Morera, D.S., et al. Clinical Parameters Outperform Molecular Subtypes for Predicting Outcome in Bladder Cancer: Results from Multiple Cohorts, Including TCGA. *J Urol*, 2020. 203: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112107/>
207. Comp rat, E., et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. *Adv Anat Pathol*, 2021. 28: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128484/>
208. Pietzak, E.J., et al. Genomic Differences Between “Primary” and “Secondary” Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol*, 2019. 75: 231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30290956/>
209. Motterle, G., et al. Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 642.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708469/>
210. Shariat, S.F., et al. Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. *J Urol*, 2010. 183: 1744.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299037/>
211. Plimack, E.R., et al. Defects in DNA Repair Genes Predict Response to Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238431/>
212. Van Allen, E.M., et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov*, 2014. 4: 1140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096233/>
213. Loriot, Y., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 381: 338.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340094/>
214. Pal, S.K., et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. *Cancer Discov*, 2018. 8: 812.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848605/>
215. Rosenberg, J.E., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016. 387: 1909.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952546/>
216. European Medicines Agency. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. 2018. [Access date March 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer>
217. Kandath, C., et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*, 2013. 502: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24132290/>
218. Sharma, P., et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 1590.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733243/>
219. Powles, T., et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med*, 2019. 25: 1706.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31686036/>
220. Necchi, A., et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 3353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343614/>
221. Mariathasan, S., et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*, 2018. 554: 544.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29443960/>
222. Wang, L., et al. EMT- and stroma-related gene expression and resistance to PD-1 blockade in urothelial cancer. *Nature Communications*, 2018. 9: 3503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158554/>

223. Powles, T., et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature*, 2021. 595: 432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135506/>
224. A Study of Atezolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are ctDNA Positive Following Cystectomy (IMvigor011). 2020. [Access date March 2022].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660344>
225. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157016/>
226. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*, 2006. 24: 296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16518661/>
227. Dalbagni, G., et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol*, 2001. 165: 1111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257649/>
228. Bassi, P., et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol*, 1999. 161: 1494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210380/>
229. Ghoneim, M.A., et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol*, 1997. 158: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224310/>
230. David, K.A., et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol*, 2007. 178: 451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17561135/>
231. Porter, M.P., et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol*, 2011. 29: 252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19450992/>
232. Sanchez-Ortiz, R.F., et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol*, 2003. 169: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478115/>
233. Stein, J.P. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol*, 2003. 169: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478116/>
234. Boeri, L., et al. Delaying Radical Cystectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer is Associated with Adverse Survival Outcomes. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277775/>
235. Pfail, J.L., et al. Survival of Patients with Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder with Residual Disease at Time of Cystectomy: A Comparative Survival Analysis of Treatment Modalities in the National Cancer Database. *Bladder Cancer*, 2020. 6: 265.
<https://content.iospress.com/articles/bladder-cancer/blc200303>
236. Pfister, C., et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*, 2021. 79: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868138/>
237. Grossman, H.B., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 859.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944571/>
238. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*, 2004. 45: 297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036674/>
239. Kimura, S., et al. Impact of Gender on Chemotherapeutic Response and Oncologic Outcomes in Patients Treated With Radical Cystectomy and Perioperative Chemotherapy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31889669/>
240. D'Andrea, D., et al. Impact of sex on response to neoadjuvant chemotherapy in patients with bladder cancer. *Urol Oncol*, 2020. 38: 639.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32057595/>
241. Griffiths, G., et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502557/>

242. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol*, 2002. 36: 419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12623505/>
243. Sengelov, L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol*, 2002. 41: 447.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442921/>
244. Orsatti, M., et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 33: 173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7642415/>
245. Shipley, W.U., et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 3576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817278/>
246. Abol-Enein H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. *Br J Urol* 1997. 79 174.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)13580-5/fulltext?code=lancet-site](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)13580-5/fulltext?code=lancet-site)
247. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003. 361: 1927.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12801735/>
248. Winkvist, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2004. 171: 561.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713760/>
249. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and metaanalysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 202.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939524/>
250. Wallace, D.M., et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 1991. 67: 608.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2070206/>
251. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol*, 1995. 153: 964.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7853584/>
252. Rintala, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. *Nordic Cystectomy Trial I. Scand J Urol Nephrol*, 1993. 27: 355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8290916/>
253. Malmstrom, P.U., et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol*, 1996. 155: 1903.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618283/>
254. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*, 1999. 354: 533.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10470696/>
255. Yin, M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*, 2016. 21: 708.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053504/>
256. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*, 2015. 121: 2586.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25872978/>
257. Yuh, B.E., et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2013. 189: 1682.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123547/>
258. Lee, F.C., et al. Pathologic Response Rates of Gemcitabine/Cisplatin versus Methotrexate/ Vinblastine/ Adriamycin/Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Urothelial Bladder Cancer. *Adv Urol*, 2013. 2013: 317190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382958/>
259. Dash, A., et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*, 2008. 113: 2471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823036/>

260. Choueiri, T.K., et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1889.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821883/>
261. Plimack, E.R., et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1895.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821881/>
262. Peyton, C.C., et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Oncol*, 2018. 4: 1535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178038/>
263. Anari, F., et al. Neoadjuvant Dose-dense Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Phase 2 Trial. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30420974/>
264. Iyer, G., et al. Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1949.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742009/>
265. Osterman, C.K., et al. Efficacy of Split Schedule Versus Conventional Schedule Neoadjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Oncologist*, 2019. 24: 688.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728277/>
266. Vetterlein, M.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*, 2017. 123: 4346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743155/>
267. Letocha, H., et al. Positron emission tomography with L-methyl-11C-methionine in the monitoring of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol*, 1994. 74: 767.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7827849/>
268. Nishimura, K., et al. The effects of neoadjuvant chemotherapy and chemo-radiation therapy on MRI staging in invasive bladder cancer: comparative study based on the pathological examination of whole layer bladder wall. *Int Urol Nephrol*, 2009. 41: 869.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19396568/>
269. Barentsz, J.O., et al. Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 1998. 207: 791.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9609906/>
270. Krajewski, K.M., et al. Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 1495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22176867/>
271. Rosenblatt, R., et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 1229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22189383/>
272. Voskuilen, C.S., et al. Multicenter Validation of Histopathologic Tumor Regression Grade After Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2019. 43: 1600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31524642/>
273. Takata, R., et al. Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancers through genome-wide gene expression profiling. *Clin Cancer Res*, 2005. 11: 2625.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814643/>
274. Takata, R., et al. Validation study of the prediction system for clinical response of M-VAC neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Sci*, 2007. 98: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116130/>
275. Miron, B., et al. Defects in DNA Repair Genes Confer Improved Long-term Survival after Cisplatinbased Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 544.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165095/>
276. Rose, T.L., et al. Phase II Study of Gemcitabine and Split-Dose Cisplatin Plus Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 3140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428076/>

277. Zaghloul, M.S., et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg*, 2018. 153: e174591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29188298/>
278. Iwata, T., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol*, 2019. 37: 659. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255542/>
279. Slack, N.H., et al. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol*, 1977. 9: 393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/330958/>
280. Smith, J.A., Jr., et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol*, 1997. 157: 805. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072571/>
281. Ghoneim, M.A., et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol*, 1985. 134: 266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3894693/>
282. Anderstrom, C., et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol*, 1983. 9: 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6861819/>
283. Blackard, C.E., et al. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1972. 108: 875. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5082739/>
284. Huncharek, M., et al. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998. 18: 1931. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9677446/>
285. El-Monim, H.A., et al. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2013. 31: 359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353794/>
286. Hautmann, R.E., et al. Urinary diversion. *Urology*, 2007. 69: 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280907/>
287. Ornaghi, P.I., et al. Frailty impact on postoperative complications and early mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Arab J Urol*, 2020. 19: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763244/>
288. Ornaghi, P.I., et al. The impact of preoperative nutritional status on post-surgical complication and mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review of the literature. *World J Urol*, 2021. 39: 1045. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519225/>
289. Niu, S., et al. Preoperative Risk Factors Predicting Postoperative Complications in Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Bladder Cancer*, 2020. 6: 151. <https://content.iospress.com/articles/bladder-cancer/blc200290>
290. Russell, B., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668714/>
291. Hernandez, V., et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol*, 2017. 35: 539.e17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495555/>
292. Veskimae, E., et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organpreserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int*, 2017. 120: 12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220653/>
293. Damiano, R., et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol*, 2007. 52: 648. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17600614/>
294. Gakis, G., et al. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apexsparing surgery. *BJU Int*, 2010. 105: 468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102366/>
295. Bruins, H.M., et al. Incidental prostate cancer in patients with bladder urothelial carcinoma: comprehensive analysis of 1,476 radical cystoprostatectomy specimens. *J Urol*, 2013. 190: 1704. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707451/>

296. Kaelberer, J.B., et al. Incidental prostate cancer diagnosed at radical cystoprostatectomy for bladder cancer: disease-specific outcomes and survival. *Prostate Int*, 2016. 4: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27689068/>
297. Mottet, N., et al., EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines, in EAU Guidelines 2022, EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
298. Mertens, L.S., et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J Urol*, 2014. 191: 1250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286830/>
299. Kessler, T.M., et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol*, 2004. 172: 1323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371833/>
300. de Vries, R.R., et al. Prostate-sparing cystectomy: long-term oncological results. *BJU Int*, 2009. 104: 1239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549261/>
301. Basiri, A., et al. Overall survival and functional results of prostate-sparing cystectomy: a matched case-control study. *Urol J*, 2012. 9: 678.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235973/>
302. Wang, X.H., et al. [Impact of preservation of distal prostatic capsula and seminal vesicle on functions of orthotopic ideal neobladder and erectile function of bladder cancer patients]. *Ai Zheng*, 2008. 27: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184466/>
303. Moon, H., et al. Nerve and Seminal Sparing Cystectomy for Bladder Cancer. *Korean J Urol* 2005: 555.
<https://www.researchgate.net/publication/291150065>
304. Vilaseca, A., et al. Erectile function after cystectomy with neurovascular preservation. *Actas Urol Esp*, 2013. 37: 554.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23790714/>
305. el-Bahnasawy, M.S., et al. Urethral pressure profile following orthotopic neobladder: differences between nerve sparing and standard radical cystectomy techniques. *J Urol*, 2006. 175: 1759.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600753/>
306. Hekal, I.A., et al. Recoverability of erectile function in post-radical cystectomy patients: subjective and objective evaluations. *Eur Urol*, 2009. 55: 275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603350/>
307. Jacobs, B.L., et al. Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. *J Urol*, 2015. 193: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066875/>
308. Colombo, R., et al. Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. *World J Urol*, 2015. 33: 1389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577131/>
309. Gotsadze, D.T., et al. [Why and how to modify standard cystectomy]. *Urologiia*, 2008: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18572764/>
310. Rozet F, L.G., et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris longterm results. *J Urol* , 2008. 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423740/>
311. Muto, G., et al. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. *Urology*, 2014. 83: 856.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24485363/>
312. Stenzl, A., et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series*, 2005. 3: 138.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570912405000310>
313. Voigt, M., et al. Influence of Simple and Radical Cystectomy on Sexual Function and Pelvic Organ Prolapse in Female Patients: A Scoping Review of the Literature. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 408.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029621/>
314. Ali-El-Dein, B., et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39: 358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23422323/>
315. Ali-El-Dein, B., et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? *J Urol*, 2004. 172: 885.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310990/>
316. Temkin, S.M., et al. Ovarian Cancer Prevention in High-risk Women. *Clin Obstet Gynecol*, 2017. 60: 738.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28957949/>

317. Bai, S., et al. The Feasibility and Safety of Reproductive Organ Preserving Radical Cystectomy for Elderly Female Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Propensity Scorematched Study. *Urology*, 2019. 125: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445122/>
318. Wallmeroth, A., et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int*, 1999. 62: 69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10461106/>
319. Davies, J.D., et al. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology*, 2013. 81: 358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374802/>
320. Jensen, J.B., et al. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int*, 2010. 106: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002670/>
321. Vazina, A., et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol*, 2004. 171: 1830.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076287/>
322. Leissner, J., et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*, 2004. 171: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665862/>
323. Roth, B., et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol*, 2010. 57: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879039/>
324. Dorin, R.P., et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *Eur Urol*, 2011. 60: 946.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802833/>
325. Wiesner, C., et al. Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. *BJU Int*, 2009. 104: 331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19220265/>
326. Simone, G., et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol*, 2013. 20: 390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970939/>
327. Holmer, M., et al. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? *World J Urol*, 2009. 27: 521.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19145436/>
328. Poulsen, A.L., et al. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol*, 1998. 160: 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817313/>
329. Jensen, J.B., et al. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *Int J Urol*, 2012. 19: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22050425/>
330. Dhar, N.B., et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol*, 2008. 179: 873.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18221953/>
331. Zlotta, A.R. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *Eur Urol*, 2012. 61: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119158/>
332. Zehnder, P., et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol*, 2011. 186: 1261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849183/>
333. Bruins, H.M., et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25074764/>
334. Brossner, C., et al. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? *BJU Int*, 2004. 93: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678370/>
335. Finelli, A., et al. Laparoscopic extended pelvic lymphadenectomy for bladder cancer: technique and initial outcomes. *J Urol*, 2004. 172: 1809.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540725/>

336. Abd El Latif, A., et al. Impact of extended versus standard lymph node dissection on overall survival among patients with urothelial cancer of bladder. *The Journal of Urology*. 187: e707.
<https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2012.02.1768>
337. El-Latif, A.A., et al. 1896 Impact of Extended (E) Versus Standard Lymph Node Dissection (SLND) on Post-Cystectomy Survival (PCS) Among Patients with LN-Negative Urothelial Bladder Cancer (Ubc) *The Journal of Urology*. 185: e759.
<https://www.academia.edu/61739537/1896>
338. Abol-Enein, H., et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. *Eur Urol*, 2011. 60: 572.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684070/>
339. Dharaskar, A., et al. Does extended lymph node dissection affect the lymph node density and survival after radical cystectomy? *Indian J Cancer*, 2011. 48: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21768672/>
340. Abdollah, F., et al. Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. *BJU Int*, 2012. 109: 1147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883849/>
341. Liu, J.-J., et al. 1404. Practice patterns of pelvic lymph node dissection for radical cystectomy from the Veterans Affairs Central Cancer Registry (VACCR). *The Journal of Urology*. 185: e562.
<https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2011.02.1295>
342. Isaka, S., et al. [Pelvic lymph node dissection for invasive bladder cancer]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1989. 80: 402.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2733302/>
343. Miyakawa, M., et al. [Results of the multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer]. *Hinyokika Kyo*, 1986. 32: 1931.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3825830/>
344. Simone, G., et al. 1755 Extended versus Super-extended PLND during Radical cystectomy: Comparison of two prospective series. *The Journal of Urology*. 187: e708.
<https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2012.02.1771>
345. Bostrom, P.J., et al. 1595. Extended lymphadenectomy and chemotherapy offer survival advantage in muscle-invasive bladder cancer. *The Journal of Urology*. 185: e640.
<https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2011.02.1645>
346. Yuasa, M., et al. [Clinical evaluation of total cystectomy for bladder carcinoma: a ten-year experience]. *Hinyokika Kyo*, 1988. 34: 975.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3223462/>
347. Mandel, P., et al. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25027683/>
348. Bi, L., et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int*, 2014. 113: E39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053715/>
349. Gschwend, J.E., et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337060/>
350. Koppie, T.M., et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*, 2006. 107: 2368.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17041887/>
351. Wright, J.L., et al. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer*, 2008. 112: 2401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18383515/>
352. Zehnder, P., et al. Radical cystectomy with super-extended lymphadenectomy: impact of separate vs en bloc lymph node submission on analysis and outcomes. *BJU Int*, 2016. 117: 253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307941/>
353. Wang, Y.C., et al. Extended versus non-extended lymphadenectomy during radical cystectomy for patients with bladder cancer: a meta-analysis of the effect on long-term and short-term outcomes. *World J Surg Oncol*, 2019. 17: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864368/>

354. Faraj, K., et al. Robotic vs. open cystectomy: How length-of-stay differences relate conditionally to age. *Urol Oncol*, 2019. 37: 354.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770298/>
355. Rai, B.P., et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: Cd011903.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016718/>
356. Wilson, T.G., et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*, 2015. 67: 363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582930/>
357. Al Hussein Al Awamlh, B., et al. The safety of robot-assisted cystectomy in patients with previous history of pelvic irradiation. *BJU Int*, 2016. 118: 437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935481/>
358. Goh, A.C., et al. A Population-based Study of Ureteroenteric Strictures After Open and Robotassisted Radical Cystectomy. *Urology*, 2020. 135: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618656/>
359. Magnusson, J., et al. Cumulative incidence of ureteroenteric strictures after radical cystectomy in a population-based Swedish cohort. *Scand J Urol*, 2021. 55: 361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313191/>
360. Hosseini, A., et al. Ureteric stricture rates and management after robot-assisted radical cystectomy: a single-centre observational study. *Scand J Urol*, 2018. 52: 244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30103644/>
361. Amin, K.A., et al. Predictors of Benign Ureteroenteric Anastomotic Strictures After Radical Cystectomy and Urinary Diversion. *Urology*, 2020. 144: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29964128/>
362. Faraj, K.S., et al. Effect of intracorporeal urinary diversion on the incidence of benign ureteroenteric stricture after cystectomy. *Int J Urol*, 2021. 28: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33594730/>
363. Anderson, C.B., et al. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy-does operative approach matter? *J Urol*, 2013. 189: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23260561/>
364. Ahmadi, N., et al. Use of indocyanine green to minimise uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy. *BJU Int*, 2019. 124: 302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30815976/>
365. Reesink, D.J., et al. Evaluation of Ureteroenteric Anastomotic Strictures after the Introduction of Robot-Assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion: Results from a Large Tertiary Referral Center. *J Urol*, 2021. 205: 1119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249976/>
366. Venkatramani, V., et al. Predictors of Recurrence, and Progression-Free and Overall Survival following Open versus Robotic Radical Cystectomy: Analysis from the RAZOR Trial with a 3-Year Followup. *J Urol*, 2020. 203: 522.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549935/>
367. Faraj, K.S., et al. Robot Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Over 10 years of the Mayo Clinic Experience. *Urol Oncol*, 2019. 37: 862.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526651/>
368. Mantica, G., et al. Port-site metastasis and atypical recurrences after robotic-assisted radical cystectomy (RARC): an updated comprehensive and systematic review of current evidences. *J Robot Surg*, 2020. 14: 805.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152900/>
369. Wei, L., et al. Accurate Quantification of Residual Cancer Cells in Pelvic Washing Reveals Association with Cancer Recurrence Following Robot-Assisted Radical Cystectomy. *J Urol*, 2019. 201: 1105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730413/>
370. Parekh, D.J., et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2018. 391: 2525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976469/>
371. Rai, B.P., et al. Robot-assisted vs open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *BJU Int*, 2020. 125: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31309688/>
372. Hussein, A.A., et al. Outcomes of Intracorporeal Urinary Diversion after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J Urol*, 2018. 199: 1302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275112/>

373. Zhang, J.H., et al. Large Single Institution Comparison of Perioperative Outcomes and Complications of Open Radical Cystectomy, Intracorporeal Robot-Assisted Radical Cystectomy and Robotic Extracorporeal Approach. *J Urol*, 2020. 203: 512.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580189/>
374. Tang, K., et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One*, 2014. 9: e95667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835573/>
375. Mastroianni, R., et al. Comparison of Patient-reported Health-related Quality of Life Between Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion: Interim Analysis of a Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33712389/>
376. Wijburg, C.J., et al. Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer Patients: A Multicentre Comparative Effectiveness Study. *Eur Urol*, 2021. 79: 609.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446375/>
377. Albisinni, S., et al. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. *BJU Int*, 2015. 115: 937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294421/>
378. Khan, M.S., et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*, 2016. 69: 613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26272237/>
379. Khan, M.S., et al. Long-term Oncological Outcomes from an Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*, 2020. 77: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31740072/>
380. Stenzl, A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol*, 1999. 9: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10726098/>
381. Yang, L.S., et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*, 2016. 25: 281.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566035/>
382. Check, D.K., et al. Decision Regret Related to Urinary Diversion Choice among Patients Treated with Cystectomy. *J Urol*, 2020. 203: 159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441673/>
383. Roth, B., et al. Positive Pre-cystectomy Biopsies of the Prostatic Urethra or Bladder Neck Do Not Necessarily Preclude Orthotopic Bladder Substitution. *J Urol*, 2019. 201: 909.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694935/>
384. Lebre, T., et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur Urol*, 2002. 42: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12361899/>
385. Gerharz, E.W., et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int*, 2003. 91: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519116/>
386. Madersbacher, S., et al. Contemporary cystectomy and urinary diversion. *World J Urol*, 2002. 20: 151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12196898/>
387. Pruthi, R.S., et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg*, 2010. 210: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20123338/>
388. Kouba, E.J., et al. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology*, 2007. 70: 1053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158012/>
389. Karl, A., et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*, 2014. 191: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23968966/>
390. Xu, W., et al. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *J Urol*, 2015. 194: 1209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26021824/>
391. Lee, C.T., et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2014. 66: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24630419/>

392. Chiang, H.A., et al. Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. *Eur Urol Focus*, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228076/>
393. Brennan, K., et al. Venous Thromboembolism and Peri-Operative Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-based Study. *Bladder Cancer*, 2018. 4: 419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417053/>
394. Tikkinen, K.A.O., et al. EAU Guidelines Thromboprophylaxis in Urological Surgery, in *EAU Guidelines 2017*: Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/>
395. Hautmann, R.E., et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*, 2006. 24: 305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16830152/>
396. Hautmann, R.E., et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*, 2010. 184: 990. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643429/>
397. Stein, J.P., et al. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. *Urol Clin North Am*, 2002. 29: 725. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12476536/>
398. Hautmann, R.E., et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*, 2012. 61: 1039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381169/>
399. Jentzmik, F., et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. *World J Urol*, 2012. 30: 733. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322390/>
400. Ahmadi, H., et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. *J Urol*, 2013. 189: 1782. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159582/>
401. Neuzillet, Y., et al. The Z-shaped ileal neobladder after radical cystectomy: an 18 years experience with 329 patients. *BJU Int*, 2011. 108: 596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21223470/>
402. Gershman, B., et al. Comparative impact of continent and incontinent urinary diversion on long-term renal function after radical cystectomy in patients with preoperative chronic kidney disease 2 and chronic kidney disease 3a. *Int J Urol*, 2015. 22: 651. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881721/>
403. Longo, N., et al. Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. *BJU Int*, 2016. 118: 521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935245/>
404. Korkes, F., et al. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol*, 2022. 48: 18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861058/>
405. Deliveliotis, C., et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology*, 2005. 66: 299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040096/>
406. Kilciler, M., et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int*, 2006. 77: 245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17033213/>
407. Tenke, P., et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2008. 31 Suppl 1: S68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18006279/>
408. Geng, V., et al. EAUN Guidelines on Catheterisation Indwelling catheters in adults – Urethral and Suprapubic. 2012. [Access date March 2022]. <https://nurses.uroweb.org/guideline/catheterisation-indwelling-catheters-in-adults-urethral-and-suprapubic/>
409. Figueroa, A.J., et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer*, 1998. 83: 141. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9655304/>
410. Berger, I., et al. Impact of the use of bowel for urinary diversion on perioperative complications and 90-day mortality in patients aged 75 years or older. *Urol Int*, 2015. 94: 394. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25612612/>

411. Nieuwenhuijzen, J.A., et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*, 2008. 53: 834.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17904276/>
412. Wood, D.N., et al. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol*, 2004. 172: 2300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538253/>
413. Neal, D.E. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 290: 1695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3924218/>
414. Mues, A.C., et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol*, 2010. 24: 1883.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20919915/>
415. Donat, S.M., et al. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol*, 2010. 183: 2171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399461/>
416. Hautmann, R.E., et al. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. *J Urol*, 2011. 185: 2207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497841/>
417. Stein, J.P., et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol*, 2004. 172: 584.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247737/>
418. Abol-Enein, H., et al. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol*, 2001. 165: 1427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342891/>
419. Stein, J.P., et al. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2003. 92: 12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12823375/>
420. Yossepowitch, O., et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol*, 2003. 169: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478130/>
421. Stein, J.P., et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol*, 2005. 173: 1163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758728/>
422. Gerharz, E.W., et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol*, 2005. 174: 1729.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16217273/>
423. Porter, M.P., et al. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol*, 2005. 173: 1318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758789/>
424. Wiesner, C., et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol*, 2006. 24: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16676186/>
425. Thoeny, H.C., et al. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol*, 2002. 168: 2030.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394702/>
426. Gakis, G., et al. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. *Aktuelle Urol*, 2011. 42: 109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21437834/>
427. Stein, J.P., et al. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *J Urol*, 2007. 178: 756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631333/>
428. Stein, J.P., et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol*, 1995. 154: 1329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7658531/>
429. Vallancien, G., et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol*, 2002. 168: 2413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441929/>
430. Stenzl, A., et al. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol*, 2010. 36: 537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21044370/>

431. Nielsen, M.E., et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int*, 2014. 114: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219110/>
432. Porter, M.P., et al. Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy: a populationbased cohort study. *World J Urol*, 2011. 29: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21132553/>
433. Hautmann, R.E., et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol*, 2013. 63: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995974/>
434. Cookson, M.S., et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol*, 2003. 169: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478113/>
435. Sabir, E.F., et al. Impact of hospital volume on local recurrence and distant metastasis in bladder cancer patients treated with radical cystectomy in Sweden. *Scand J Urol*, 2013. 47: 483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23590830/>
436. Morgan, T.M., et al. Volume outcomes of cystectomy--is it the surgeon or the setting? *J Urol*, 2012. 188: 2139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083864/>
437. Finks, J.F., et al. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med*, 2011. 364: 2128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631325/>
438. Corcoran, A.T., et al. Variation in performance of candidate surgical quality measures for muscleinvasive bladder cancer by hospital type. *BJU Int*, 2015. 115: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447637/>
439. Ravi, P., et al. Benefit in regionalisation of care for patients treated with radical cystectomy: a nationwide inpatient sample analysis. *BJU Int*, 2014. 113: 733.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24007240/>
440. Shabsigh, A., et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*, 2009. 55: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18675501/>
441. Wang, Y.L., et al. Perioperative Blood Transfusion Promotes Worse Outcomes of Bladder Cancer after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015. 10: e0130122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26080092/>
442. Buchner, A., et al. Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage. *Scand J Urol*, 2017. 51: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28332428/>
443. Zaid, H.B., et al. Efficacy and Safety of Intraoperative Tranexamic Acid Infusion for Reducing Blood Transfusion During Open Radical Cystectomy. *Urology*, 2016. 92: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968489/>
444. Hammond, J., et al. Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*, 2011. 18: 3240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21584837/>
445. Potretzke, A.M., et al. Highest risk of symptomatic venous thromboembolic events after radical cystectomy occurs in patients with obesity or nonurothelial cancers. *Urol Ann*, 2015. 7: 355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229325/>
446. Nuhn, P., et al. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2012. 61: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840642/>
447. Madersbacher, S., et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 690.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12586807/>
448. Bruins, H.M., et al. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. *J Urol*, 2009. 182: 2182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758623/>
449. Abdollah, F., et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol*, 2013. 37: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485480/>

450. Bruins, H.M., et al. The Importance of Hospital and Surgeon Volume as Major Determinants of Morbidity and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31866215/>
451. Richters, A., et al. Hospital volume is associated with postoperative mortality after radical cystectomy for treatment of bladder cancer. *BJU Int*, 2021. 128: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33404154/>
452. Llorente, C., et al. Effect of hospital volume on 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in Spain. *World J Urol*, 2020. 38: 1221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302754/>
453. Maisch, P., et al. Outcomes of palliative cystectomy in patients with locally advanced pT4 bladder cancer. *Urol Oncol*, 2021. 39: 368.e11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431328/>
454. Ghahestani, S.M., et al. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. *Urol J*, 2009. 6: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19711266/>
455. Srinivasan, V., et al. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1994. 6: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513538/>
456. Herr, H.W. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol*, 1987. 138: 1162.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3669160/>
457. Herr, H.W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11134199/>
458. Holmg, S., et al. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol*, 1997. 158: 389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224309/>
459. Solsona, E., et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2010. 184: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620402/>
460. Choudhury, A., et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539743/>
461. Korpics, M., et al. Maximizing survival in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing curative bladder-preserving radiotherapy: the impact of radiotherapy dose escalation. *J Radiat Oncol*, 2017. 6: 387.
<https://www.researchgate.net/publication/318459921>
462. Hafeez, S., et al. Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 98: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586948/>
463. Milosevic, M., et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology*, 2007. 69: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280910/>
464. Sondergaard, J., et al. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol*, 2014. 53: 1321.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980045/>
465. Tonoli, S., et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16477920/>
466. Shelley, M.D., et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: Cd002079.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869621/>
467. Booth, C.M., et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: a populationbased outcomes study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014. 26: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954284/>
468. Korpics, M.C., et al. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. *Cancer*, 2017. 123: 3524.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581675/>

469. Scher, H.I., et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol*, 1988. 139: 470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3343728/>
470. Herr, H.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 1298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552029/>
471. Sternberg, C.N., et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer*, 2003. 97: 1644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12655521/>
472. Kachnic, L.A., et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 1022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9060542/>
473. Als, A.B., et al. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. *Eur Urol*, 2007. 52: 478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17383078/>
474. Audenet, F., et al. Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data. *J Urol*, 2018. 200: 996.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29879397/>
475. James, N.D., et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *The New England journal of medicine*, 2012. 366: 1477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22512481/>
476. Efsthathiou, J.A., et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *European urology*, 2012. 61: 705.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101114/>
477. Merten, R., et al. Long-Term Experience of Chemoradiotherapy Combined with Deep Regional Hyperthermia for Organ Preservation in High-Risk Bladder Cancer (Ta, Tis, T1, T2). *Oncologist*, 2019. 24: e1341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292267/>
478. Giacalone, N.J., et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol*, 2017. 71: 952.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28081860/>
479. Mak, R.H., et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 3801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25366678/>
480. Suer, E., et al. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy. *World J Urol*, 2016. 34: 847.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462931/>
481. Ploussard, G., et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24613684/>
482. Amestoy, F., et al. Review of hypo-fractionated radiotherapy for localized muscle invasive bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019. 142: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377435/>
483. Hoskin, P.J., et al. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 4912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956620/>
484. Coen, J.J., et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30433852/>
485. Ramani, V.A., et al. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol*, 2010. 57: 1058.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022162/>
486. Kulkarni, G.S., et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 2299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410011/>

487. Krasnow, R.E., et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *Eur Urol*, 2017. 72: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040351/>
488. Cohen, S.M., et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist*, 2006. 11: 630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16794242/>
489. Eswara, J.R., et al. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2012. 187: 463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177159/>
490. Mitin, T., et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 94: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700703/>
491. Sanchez, A., et al. Incidence, Clinicopathological Risk Factors, Management and Outcomes of Nonmuscle Invasive Recurrence after Complete Response to Trimodality Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*, 2018. 199: 407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870862/>
492. Ritch, C.R., et al. Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2018. 121: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281848/>
493. Cahn, D.B., et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*, 2017. 123: 4337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743162/>
494. Williams, S.B., et al. Comparing Survival Outcomes and Costs Associated With Radical Cystectomy and Trimodal Therapy for Older Adults With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Surg*, 2018. 153: 881.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955780/>
495. Fahmy, O., et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2018. 36: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102254/>
496. Efsthathiou, J.A., et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 4055.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636019/>
497. Huddart, R.A., et al. Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscleinvasive Bladder Cancer with Radiotherapy Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2020. 77: 260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843338/>
498. Mak, K.S., et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 96: 1028.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727064/>
499. Sherry, A.D., et al. Intensity-modulated radiotherapy is superior to three-dimensional conformal radiotherapy in the trimodality management of muscle-invasive bladder cancer with daily cone beam computed tomography optimization. *J Radiat Oncol*, 2019. 8: 395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33343830/>
500. Quirt, J.S., et al. Patterns of Referral to Radiation Oncology among Patients with Bladder Cancer: a Population-based Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017. 29: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27829531/>
501. Sylvester, R., et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 2000. 11: 851.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10997813/>
502. Donat, S.M., et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol*, 2009. 55: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640770/>
503. Collaboration, A.B.C.A.M.-a. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 189.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939530/>

504. Leow, J.J., et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*, 2014. 66: 42.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24018020/>
505. Cognetti, F., et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 2012. 23: 695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21859900/>
506. Paz-Ares L.G., et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2010. vol. 28 no. 18_suppl LBA4518.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba4518
507. Stadler, W.M., et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 3443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21810677/>
508. Lehmann, J., et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int*, 2006. 97: 42.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336326/>
509. Freiha, F., et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 1996. 155: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8558644/>
510. Stockle, M., et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol*, 1995. 153: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966789/>
511. Studer, U.E., et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 1994. 152: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8201695/>
512. Skinner, D.G., et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol*, 1990. 8: 279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2284533/>
513. Lehmann, J., et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4963.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939920/>
514. Svatek, R.S., et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 4461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651056/>
515. Sternberg, C.N., et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, openlabel, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25498218/>
516. Galsky, M.D., et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786930/>
517. Berg, S., et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? *Cancer*, 2019. 125: 1449.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620387/>
518. Bajorin, D.F., et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021. 384: 2102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077643/>
519. Bellmunt, J., et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721560/>
520. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. 2021. [Access date March 2022].
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumabadjuvant-treatment-urothelial-carcinoma#> 521. Galsky, M.D., et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376284/>

521. Galsky, M.D., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555688/>
522. Hussain, S.A., et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*, 2012. 3: 855.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22741006/>
523. Hussain, S.A., et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*, 2004. 91: 844.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292922/>
524. Morales-Barrera, R., et al. Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 1816.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595043/>
525. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/ carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 5634.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786668/>
526. Bellmunt, J., et al. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol*, 2012. 39: 598.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040256/>
527. von der Maase, H., et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034041/>
528. Sternberg, C.N., et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 2638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352955/>
529. Sternberg, C.N., et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*, 2006. 42: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330205/>
530. Bellmunt, J., et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370319/>
531. Rosenberg, J.E., et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine and Cisplatin With Bevacizumab or Placebo in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma: Results of CALGB 90601 (Alliance). *J Clin Oncol*, 2021. 39: 2486.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989025/>
532. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*, 2012. 23: 406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21543626/>
533. Bamias, A., et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a Retrospective International Study of Invasive/ Advanced Cancer of the Urothelium (RISC). *Ann Oncol*, 2018. 29: 361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077785/>
534. Sternberg, C.N., et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer*, 2001. 92: 2993.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11753976/>
535. Meluch, A.A., et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 3018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11408496/>
536. Calabro, F., et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer*, 2009. 115: 2652.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19396817/>
537. De Santis, M., et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol*, 2016. 27: 449.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673352/>

538. Galsky, M.D., et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 395: 1547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416780/>
539. Powles, T., et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 931.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051178/>
540. Powles, T., et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1574.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971005/>
541. Balar, A.V., et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 1483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967485/>
542. Balar, A.V., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939400/>
543. Galsky, M.D., et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271672/>
544. Powles, T., et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 383: 1218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/>
545. Oing, C., et al. Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. *J Urol*, 2016. 195: 254.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26410730/>
546. Raggi, D., et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*, 2016. 27: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26487582/>
547. Albers, P., et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol*, 2011. 22: 288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682548/>
548. Fechner, G., et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract*, 2006. 60: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16409425/>
549. Bellmunt, J., et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 4454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19687335/>
550. Petrylak, D.P., et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 390: 2266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916371/>
551. Petrylak, D.P., et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753727/>
552. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017. 376: 1015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212060/>
553. Powles, T., et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*, 2014. 515: 558.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428503/>
554. Powles, T., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018. 391: 748.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268948/>

555. Sharma, P., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 312.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131785/>
556. Postow, M.A., et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*, 2018. 378: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320654/>
557. Brahmer, J.R., et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1714.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442540/>
558. Maher, V.E., et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2730.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116675/>
559. Rosenberg, J.E., et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356140/>
560. Chang, E., et al. FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962979/>
561. European Medicines Agency. Padcev - enfortumab vedotin. 2021. [Access date March 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/padcev>
562. Yu, E.Y., et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 872.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991512/>
563. Powles, T., et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021. 384: 1125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577729/>
564. Rosenberg, J.E., et al. Study EV-103: Preliminary durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 441.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.441
565. Tagawa, S.T., et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 2474.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33929895/>
566. Robertson, A.G., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*, 2018. 174: 1033.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096301/>
567. Birtle, A., et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2020. 395: 1268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145825/>
568. Coleman, R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*, 2001. 27: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11417967/>
569. Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*, 2008. 19: 420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906299/>
570. Zaghloul, M.S., et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol*, 2010. 15: 382.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20354750/>
571. Henry, D.H., et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 1125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343556/>
572. Rosen, L.S., et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2004. 100: 2613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197804/>

573. Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445433/>
574. Aaronson, N.K., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433390/>
575. Ware, J.E., Jr., et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992. 30: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593914/>
576. Gilbert, S.M., et al. Development and validation of the Bladder Cancer Index: a comprehensive, disease specific measure of health related quality of life in patients with localized bladder cancer. *J Urol*, 2010. 183: 1764.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299056/>
577. Bessa, A., et al. Unmet needs in sexual health in bladder cancer patients: a systematic review of the evidence. *BMC Urol*, 2020. 20: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493286/>
578. Catto, J.W.F., et al. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patientreported Outcomes. *Eur Urol*, 2021. 79: 621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581875/>
579. Smith, A.B., et al. Impact of bladder cancer on health-related quality of life. *BJU Int*, 2018. 121: 549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990272/>
580. Ware, J.E., Jr., et al. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. International Quality of Life Assessment. *Int J Technol Assess Health Care*, 1995. 11: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7591551/>
581. Feuerstein, M.A., et al. Propensity-matched analysis of patient-reported outcomes for neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy. *World J Urol*, 2019. 37: 2401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798382/>
582. Kitamura, H., et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on health-related quality of life in patients with muscle-invasive bladder cancer: results from JCOG0209, a randomized phase III study. *Jpn J Clin Oncol*, 2020. 50: 1464.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699909/>
583. Cerruto, M.A., et al. Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit. *Eur J Surg Oncol*, 2016. 42: 343.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620844/>
584. Clifford, T.G., et al. Prospective Evaluation of Continence Following Radical Cystectomy and Orthotopic Urinary Diversion Using a Validated Questionnaire. *J Urol*, 2016. 196: 1685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256205/>
585. Bartsch, G., et al. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. *World J Urol*, 2014. 32: 221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24317553/>
586. Becerra, M.F., et al. Health Related Quality of Life of Patients with Bladder Cancer in the RAZOR Trial: A Multi-Institutional Randomized Trial Comparing Robot versus Open Radical Cystectomy. *J Urol*, 2020. 204: 450.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271690/>
587. Bochner, B.H., et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol*, 2015. 67: 1042.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496767/>
588. Fossa, S.D., et al. Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormoneresistant prostatic cancer. *Eur Urol*, 1989. 16: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2476317/>
589. Nagele, U., et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol*, 2007. 25: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17525849/>
590. Fokdal, L., et al. Radical radiotherapy for urinary bladder cancer: treatment outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006. 6: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16445379/>
591. Rodel, C., et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 3061.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118019/>

592. Vaughn, D.J., et al. Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29590008/>
593. Malkowicz, S.B., et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*, 2007. 69: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280906/>
594. Karakiewicz, P.I., et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 2006. 176: 1354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952631/>
595. Zaak, D., et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int*, 2010. 106: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002664/>
596. Giannarini, G., et al. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol*, 2010. 58: 486.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541311/>
597. Volkmer, B.G., et al. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J Urol*, 2009. 181: 1587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233433/>
598. Boorjian, S.A., et al. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. *J Urol*, 2011. 186: 1796.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944088/>
599. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609313/>
600. Huguet, J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp*, 2013. 37: 376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23611464/>
601. Ghoneim, M.A., et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*, 2008. 180: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485392/>
602. Donat, S.M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol*, 2006. 24: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009050/>
603. Mathers, M.J., et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol*, 2008. 26: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421461/>
604. Vrooman, O.P., et al. Follow-up of patients after curative bladder cancer treatment: guidelines vs. practice. *Curr Opin Urol*, 2010. 20: 437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20657286/>
605. Cagiannos, I., et al. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2009. 3: S237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20019993/>
606. Bekku, K., et al. Could salvage surgery after chemotherapy have clinical impact on cancer survival of patients with metastatic urothelial carcinoma? *Int J Clin Oncol*, 2013. 18: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22095246/>
607. Lehmann, J., et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol*, 2009. 55: 1293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19058907/>
608. Fahmy, O., et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2018. 36: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29196179/>
609. Varol, C., et al. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol*, 2004. 172: 937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311003/>
610. Gakis, G., et al. Systematic Review on the Fate of the Remnant Urothelium after Radical Cystectomy. *Eur Urol*, 2017. 71: 545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720534/>
611. Picozzi, S., et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol*, 2012. 188: 2046.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083867/>

612. Sanderson, K.M., et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. J Urol, 2007. 177: 2088. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509294/>
613. Stewart-Merrill, S.B., et al. Evaluation of current surveillance guidelines following radical cystectomy and proposal of a novel risk-based approach. Urol Oncol, 2015. 33: 339.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26031371/>
614. Martini, A., et al. Oncologic Surveillance for Variant Histology Bladder Cancer after Radical Cystectomy. J Urol, 2021. 206: 885. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34032498/>
615. Gupta, A., et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. J Clin Oncol, 2014. 32: 3291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185104/>
616. Hautmann, R.E., et al. Functional Outcome and Complications following Ileal Neobladder Reconstruction in Male Patients without Tumor Recurrence. More than 35 Years of Experience from a Single Center. J Urol, 2021. 205: 174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856988/>
617. Stenzl, A., et al. Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. Cancer, 2001. 92: 1864. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11745259/>
618. Shah, S.H., et al. Ureteroenteric Strictures After Open Radical Cystectomy and Urinary Diversion: The University of Southern California Experience. Urology, 2015. 86: 87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987494/>

10. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type=panel>.

Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по первичному раку уретры

G. Gakis, J.A. Witjes (председатель), M. Bruins, A. Carrion, R. Cathomas,
E. Comp rat, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, A.G. van der Heijden, A. Lorch,
R.P. Meijer, M.I. Milowsky, V. Panebianco, M. Rink, G.N. Thalmann,
E. Veskimae

Адвокаты пациентов: J. Redlef, S. Sabjornsen

Помощники в составлении рекомендаций:
E. Linares Espinós, Y. Neuzillet, M. Rouanne

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.И. Коган

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
1.1.	Цели и задачи	4
1.2.	Состав рабочей группы	4
1.3.	Доступные публикации	4
1.4.	История публикаций и резюме по изменениям	4
1.4.1.	Резюме по изменениям	4
2.	МЕТОДЫ	4
2.1.	Поиск данных	4
2.2.	Рецензирование	5
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ	5
3.1.	Эпидемиология	5
3.2.	Этиология	5
3.3.	Патоморфология	6
4.	СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	6
4.1.	Система стадирования TNM	6
4.2.	Степень злокачественности опухоли	7
4.3.	Подготовка препарата для морфологического исследования	7
4.4.	Рекомендации по стадированию и классификации	8
5.	ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ	8
5.1.	Анамнез	8
5.2.	Физикальное обследование	8
5.3.	Цитологическое исследование мочи	8
5.4.	Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия	8
5.5.	Инструментальные методы диагностики	8
5.6.	Регионарные лимфоузлы	9
5.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию	9
6.	ПРОГНОЗ	9
6.1.	Отдаленная выживаемость при первичном раке уретры	9
6.2.	Прогностические факторы выживаемости при первичном раке уретры	9
6.3.	Резюме по данным литературы по прогнозу	9
7.	ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА УРЕТРЫ	10
7.1.	Лечение локализованного первичного рака уретры у мужчин	10
7.1.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у мужчин	10
7.2.	Лечение локализованного рака уретры у женщин	10
7.2.1.	Уретрэктомия и органосохраняющая хирургия	10
7.2.2.	Лучевая терапия	10
7.2.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению локализованного рака уретры у женщин	11
7.3.	Мультимодальное лечение местно-распространенного рака уретры у лиц обоих полов	11
7.3.1.	Введение	11
7.3.2.	Предоперационная химиотерапия на основе цисплатина	11

7.3.3.	Предоперационная химиолучевая терапия при местно-распространенном плоскоклеточном раке уретры	12
7.3.4.	Спасительная терапия при рецидиве после хирургического лечения первичного рака уретры	12
7.3.5.	Лечение пациентов с поражением лимфоузлов	12
7.3.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у пациентов обоих полов	12
7.4.	Лечение переходно-клеточного рака простатического отдела уретры	13
7.4.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению переходно-клеточного рака простатического отдела уретры	13
7.5.	Метастатическая болезнь	13
8.	НАБЛЮДЕНИЕ	15
8.1.	Приоритетные направления исследований	15
9.	ЛИТЕРАТУРА	15
10.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	20
11.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	20

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Целью настоящих рекомендаций является предоставление последних данных, основанных на доказательствах, по диагностике и лечению пациентов с первичным раком уретры. Если впервые опухоль мочевых путей выявляется в уретре, она считается первичным раком уретры в отличие от вторичного рака уретры, который представляет собой рецидив рака в уретре после диагностики и лечения переходно-клеточного рака в других отделах мочевыводящих путей. Чаще всего вторичный рак уретры развивается после радикальной цистэктомии, выполненной по поводу рака мочевого пузыря [1, 2] (см. главу 7.4 полной версии Рекомендаций EAU по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря [2]).

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного.

Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Настоящие рекомендации подготовлены рабочей группой EAU по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря. Эта международная многопрофильная группа экспертов включает урологов, онкологов, морфолога, специалиста по лучевой терапии и рентгенолога. Члены рабочей группы выбраны на основании их опыта, чтобы представлять специалистов, занимающихся лечением пациентов с подозрением на рак уретры. В 2021 г. в рабочую группу по немышечно-инвазивному раку мочевого пузыря включено два представителя пациентов. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которые представлены основные положения настоящих рекомендаций. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Последняя статья опубликована в 2020 г. [3].

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

Европейская ассоциация урологов впервые опубликовала рекомендации по первичному раку уретры в 2013 г. Настоящее издание представляет собой восьмое обновление рекомендаций.

1.4.1. Резюме по изменениям

Во всем документе проанализирован и обновлен список литературы, если это имело клиническое значение, в частности в следующих разделах:

6.3. Резюме по данным литературы по прогнозу

Резюме по данным литературы	УД
Лечение пациентов с местнораспространенным переходно-клеточным или плоскоклеточным раком уретры в академических центрах связано с улучшением общей выживаемости	3

7.3.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у пациентов обоих полов

Рекомендации	СР
Направляйте пациентов с местнораспространенным раком уретры в академические центры	Слабая

2. Методы

2.1. Поиск данных

При составлении рекомендаций по первичному раку уретры 2021 г. посредством структурированного поиска найдены, объединены и проанализированы новые данные. Для анализа исследований,

в которых представлены данные по раку уретры, проводился обновленный систематический поиск с 3 июля 2019 г. по 20 октября 2020 г. в базе Ovid (Medline), Embase, центральном реестре и базе данных Кокрейновских систематических обзоров. Всего найдено и проанализировано 117 статей, из которых 5 публикаций включены в настоящие рекомендации. Подробная стратегия для поиска доступна по ссылке: <https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/?type=appendices-publications>.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [4, 5]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [6];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [7]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариативностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2021 г.

3. Эпидемиология, этиология и патоморфология

3.1. Эпидемиология

Первичный рак уретры считается редким заболеванием и составляет <1% всех злокачественных опухолей [8] (ICD-O3 код: C68.0 [9]). В 2013 г. распространенность рака уретры в 28 странах ЕС составила 3986 случаев с частотой выявления 1504 новых случая в год и соотношением числа больных мужчин и женщин 2,9:1 [10]. Кроме того, согласно обновленному анализу (2004-2016) базы Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), пик встречаемости первичного рака уретры приходится на возраст >75 лет (7,6/миллион). Возрастные показатели составляют 4,3/миллион у мужчин и 1,5/миллион у женщин с практически полным отсутствием больных младше 55 лет (0,2/миллион) [11]. После поправки на характеристики опухоли и факторы пациента показано, у женщин чаще выявляется поздняя стадия и выше показатели канцероспецифической смертности [12].

3.2. Этиология

Описаны различные предрасполагающие факторы первичного рака уретры у мужчин, включая стриктуры уретры [13, 14], хроническое раздражение после периодической катетеризации/уретропластики [15-17], дистанционную лучевую терапию [18], имплантацию радиоактивных зерен [19], хроническое воспаление уретры/уретрит после инфекций, передаваемых половым путем (кондиломы, вызванные вирусом папилломы человека 16-го типа) [20, 21], и склерозирующий лишай [14]. Факторы риска рака уретры у женщин включают дивертикулы уретры [22-24] и рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей [25]. Синтетические слинги не повышают риск развития первичного рака уретры [26]. Светлоклеточная аденокарцинома может иметь врожденную этиологию [27, 28].

3.3. Патоморфология

Как в проекте RARECARE (Surveillance of Rare Cancers in Europe (Наблюдение редких раков в Европе)), так и в базе данных SEER показано, что переходно-клеточный рак – это наиболее частый гистологический тип первичного рака уретры (54–65%), далее идут плоскоклеточный рак (16–22%) и аденокарцинома (10–16%) [10, 29].

По данным анализа базы SEER, включающей 2065 пациентов с первичным раком уретры (средний возраст 73 года), наиболее частым типом является переходно-клеточный рак (78%). Значительно реже выявляются плоскоклеточный рак (12%) и аденокарцинома (5%) [30]. У женщин чаще всего встречается аденокарцинома (38–46,7%), далее идут плоскоклеточный рак (25,4–28,0%), переходно-клеточный рак (24,9–28%) и другие гистологические типы – 6% [31, 32].

4. Стадирование и классификация

4.1. Система стадирования TNM

У мужчин и женщин рак уретры стадируется согласно 8-му изданию классификации TNM [9] (табл. 4.1). Следует отметить, что существует отдельная классификация для рака простатического отдела уретры [9]. Важно, что при раке, развивающемся в дивертикуле уретры, неприменима стадия T2, поскольку в дивертикуле отсутствуют периуретральные мышцы [33].

Таблица 4.1. Классификация TNM по раку уретры (8-е издание) [9]

T – первичная опухоль (мужчины и женщины) Tx – первичную опухоль нельзя оценить T0 – нет данных за первичную опухоль Уретра (мужчины и женщины) Ta – неинвазивная папиллярная опухоль Tis – карцинома <i>in situ</i> T1 – опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань T2 – опухоль прорастает любую из следующих структур: губчатое тело уретры, предстательную железу, периуретральные мышцы T3 – опухоль прорастает любую из следующих структур: кавернозное тело, капсулу предстательной железы, переднюю стенку влагалища, шейку мочевого пузыря (экстрапростатическое прорастание) T4 – опухоль прорастает другие прилежащие органы (инвазия в мочевой пузырь)
Переходно-клеточный рак предстательной железы Tx – первичную опухоль нельзя оценить Tis pu – карцинома <i>in situ</i> в простатическом отделе уретры Tis pd – карцинома <i>in situ</i> в простатических протоках T1 – опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань (только в случае одновременного поражения простатического отдела уретры) T2 – опухоль прорастает любую из следующих структур: губчатое тело уретры, строму предстательной железы, периуретральные мышцы T3 – опухоль прорастает любую из следующих структур: кавернозное тело, капсулу предстательной железы, шейку мочевого пузыря (экстрапростатическое прорастание) T4 – опухоль прорастает другие прилежащие органы (инвазия в мочевой пузырь или прямую кишку)
N – регионарные лимфоузлы Nx – регионарные лимфоузлы нельзя оценить N0 – нет поражения регионарных лимфоузлов N1 – метастазы в один лимфоузел N2 – метастазы в несколько лимфоузлов
M – отдаленные метастазы M0 – нет отдаленных метастазов M1 – есть отдаленные метастазы

4.2. Степень злокачественности опухоли

Непереходно-клеточные раки уретры градируются по триномальной системе на хорошо дифференцированные (G1), умеренно дифференцированные (G2) и плохо дифференцированные опухоли (G3) [34]. В таблице 4.2 приведены различные системы градирования, согласно классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг. [34]. Классификация 2004 г. соответствует новой классификации ВОЗ 2016 г. [35].

Таблица 4.2. Патоморфологическое градирование переходно-клеточного и непереходно-клеточного первичного рака уретры [33]

PUNLMP	Папиллярная переходно-клеточная опухоль низкого злокачественного потенциала
Низкая степень злокачественности	Хорошо дифференцированные
Высокая степень злокачественности	Плохо дифференцированные

Непереходно-клеточные раки уретры	
Gx	Степень злокачественности опухоли не может быть оценена
G1	Хорошо дифференцированные
G2	Умеренно дифференцированные
G3	Плохо дифференцированные

4.3. Подготовка препарата для морфологического исследования

Подготовка препарата проводится в соответствии с общими правилами, опубликованными группой International Collaboration on Cancer Reporting [36].

Таблица 4.3. Обязательные и рекомендованные элементы для морфологического описания препарата уретры после уретрэктомии [9, 36]

Обязательные		Рекомендованные	
Тип операции		Клиническая информация	Анамнез заболеваний мочевыводящих путей или отдаленных метастазов
Дополнительно направленный материал			Ранее проводимое лечение
Максимальный размер опухоли	Нельзя оценить		Другая клиническая информация
	Макроскопически опухоль отсутствует	Очаговость опухоли	
	Максимальный размер опухоли (самой крупной)	Другие размеры самой крупной опухоли	
Макроскопическая локализация опухоли		Описание подготовки срезов	
Макроскопическая степень инвазии		Сопутствующие изменения эпителия	
Гистологический тип опухоли	Гистологический подтип/ варианты (переходно-клеточный рак)	Распространение за капсулу узла при поражении регионарного лимфоузла(ов)	
Неинвазивная карцинома		Сопутствующая патология	
Степень злокачественности опухоли		Дополнительные исследования	
Микроскопическая степень инвазии			
Лимфососудистая инвазия			
Хирургический край			
Регионарные лимфоузлы	В препарате отсутствуют регионарные лимфоузлы		

4.4. Рекомендации по стадированию и классификации

Рекомендации	СР
Патологическое стадирование и определение степени злокачественности первичного рака уретры проводятся согласно классификациям TNM 2017 г. и ВОЗ 2004/2016 гг	Сильная

5. Диагностика и стадирование

5.1. Анамнез

При появлении клинических симптомов у большинства пациентов (45–57%) с первичным раком уретры выявляется местно-распространенный процесс (T3/T4) [37]. При первичном обращении до 62% больных описывают макрогематурию или кровянистые выделения из уретры. Другие симптомы местно-распространенного рака включают экстрауретральное образование (52%), инфра-везикальную обструкцию (48%), тазовую боль (33%), уретро-кожный свищ (10%), формирование абсцесса (5%) или боль при половом акте [37].

5.2. Физикальное обследование

У мужчин физикальное обследование должно включать пальпацию наружных половых органов на предмет возможных уплотнений или образований, а также пальцевое ректальное исследование [38]. У женщин проводится более глубокое исследование таза с тщательной оценкой и пальпацией уретры, особенно в случае жалоб на ирритативное или обструктивное мочеиспускание. Кроме того, при необходимости местного стадирования и исключения колоректального рака или гинекологических опухолей показана бимануальная пальпация под общей анестезией. С целью оценки увеличения ЛУ проводят двустороннюю пальпацию паховых ЛУ с описанием их локализации, размера и подвижности [39].

5.3. Цитологическое исследование мочи

При подозрении на первичный рак уретры показано цитологическое исследование мочи по Парижской системе [40]. Роль цитологического исследования мочи при первичном раке уретры ограничена, и его чувствительность варьирует от 55 до 59% [41]. Частота выявления зависит от гистологического типа. У мужчин чувствительность метода в отношении переходного-клеточного и плоскоклеточного рака составляет 80 и 50%, а у женщин – 50 и 77% соответственно [41].

5.4. Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия

Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия позволяют провести первичную оценку опухоли уретры с определением местного прорастания, локализации и гистологического типа [38]. Для исключения сопутствующей опухоли мочевого пузыря показано тщательное цистоскопическое исследование [42].

Холодная биопсия биотомом позволяет осуществить точный забор материала для гистологического исследования и избежать его повреждения. У пациентов с более крупными опухолями для гистологической оценки проводится трансуретральная резекция (ТУР; у мужчин можно использовать турникет для остановки кровотока в половом члене) [43]. При подозрении на переходного-клеточный рак простатического отдела уретры или простатических протоков ТУР-биопсия (на 5 и 7 часах от шейки мочевого пузыря и дистально до зоны семенного бугорка) играет важную роль в постановке диагноза [44].

Для точной патоморфологической оценки хирургического края необходимо маркировать зоны биопсии (проксимальный и дистальный край) и отправлять их морфологу вместе с клиническими данными. Чтобы получить всю необходимую информацию, забор, подготовку и исследование биоптатов проводят в соответствии с рекомендациями группы International Collaboration on Cancer Reporting (см. табл. 4.3) [36].

5.5. Инструментальные методы диагностики

Инструментальная диагностика при раке уретры позволяет оценить местное распространение опухоли и наличие отдаленных метастазов. В многоцентровом исследовании показано, что точность КТ в определении стадии Т и N составляет 72,9% и 70,6% по сравнению с морфологическим исследованием после операции [45]. Для исключения отдаленных метастазов показана КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, включая различные варианты КТ-урографии с экскреторной фазой. При МРТ можно провести местное стадирование (локализацию и размер опухоли) и определить поражение регионарных ЛУ, в частности паховых и тазовых [46–50].

В отношении местного стадирования МРТ представляет собой точный метод оценки ответа опухоли на неoadъювантную химиолучевую терапию и степени распространения перед радикальной операцией [51].

Позитронно-эмиссионная томография с 18F и МРТ имеют высокую диагностическую ценность у пациентов с метастатическим раком [52].

5.6. Регионарные лимфоузлы

В отличие от рака полового члена (41%) [53] увеличение ЛУ при раке уретры чаще свидетельствует о метастатическом поражении (84%) [54-56]. У мужчин лимфатические сосуды от передней уретры идут в поверхностные и глубокие паховые ЛУ и далее в тазовые (наружные, запирающие и внутренние подвздошные) ЛУ. При этом лимфатические сосуды от задней уретры идут в тазовые ЛУ. У женщин лимфатический дренаж проксимальной трети уретры осуществляется в цепочку тазовых ЛУ, а от дистальных двух третей – в поверхностные и глубокие паховые ЛУ [57, 58].

5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию

Резюме по данным литературы	УД
При клиническом увеличении паховых или тазовых лимфоузлов на морфологическом исследовании часто определяется метастатическое поражение	3
Рекомендации	СР
Диагностика рака уретры включает уретроцистоскопию с биопсией и цитологическим исследованием мочи	Сильная
Для оценки отдаленных метастазов показана КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза	Сильная
МРТ органов малого таза является предпочтительным методом оценки местного распространения рака уретры и увеличения регионарных ЛУ	Сильная

6. Прогноз

6.1. Отдаленная выживаемость при первичном раке уретры

Согласно проекту RARECARE, средние показатели одно- и пятилетней общей выживаемости у пациентов с раком уретры в Европе составляют 71 и 54% соответственно [10]. При более длительном наблюдении, согласно анализу базы данных SEER, включавшей 2651 частый и 257 редких морфологических вариантов первичного рака уретры, медиана десятилетней общей выживаемости составляет 42,4 и 31,9% соответственно [59], а показатели канцероспецифической выживаемости – 68 и 60% соответственно [60]. При редких морфологических вариантах возраст >60 лет, расовая принадлежность (европеидная раса и остальные варианты), стадия Т (Т3/Т4 и Та-Т2) и М (М1 и М0) являются независимыми прогностическими факторами общей и канцероспецифической выживаемости [59].

6.2. Прогностические факторы выживаемости при первичном раке уретры

В Европе отсутствуют выраженные половые различия в средней пятилетней общей выживаемости [10, 32]. Прогностические факторы низкой выживаемости при первичном раке уретры включают:

- пожилой возраст (>65 лет) и афроамериканскую расу [10, 32, 61, 62];
- стадию, степень злокачественности, поражение ЛУ [55, 62] и наличие метастазов [30];
- размер и проксимальную локализацию опухоли [30];
- объем хирургического вмешательства и тип лечения [10, 30, 61-64];
- наличие сопутствующего рака мочевого пузыря [42];
- объем оперативного лечения и тип вмешательства [30, 61, 62];
- лечение в академическом центре [65];
- локализацию рецидива (в уретре или за ее пределами) [61].

При интерпретации этих результатов необходимо учитывать некоторые ограничения, например небольшое число больных в большинстве исследований [63].

6.3. Резюме по данным литературы по прогнозу

Резюме по данным литературы	УД
Прогностические факторы выживаемости при первичном раке уретры включают возраст, расовую принадлежность, стадию и степень злокачественности опухоли, поражение ЛУ, наличие отдаленных метастазов, гистологический тип, размер опухоли, локализацию опухоли, наличие сопутствующего рака мочевого пузыря, тип и вид лечения	3
Лечение пациентов с местнораспространенным переходно-клеточным или плоскоклеточным раком уретры в академических центрах связано с улучшением общей выживаемости	3

7. Лечение первичного рака уретры

7.1. Лечение локализованного первичного рака уретры у мужчин

Раньше подходы к лечению рака передней уретры у мужчин соответствовали таковым при раке полового члена и включали обширное иссечение первичного очага с широкими краями резекции [38]. Показатели выживаемости при опухолях дистальной уретры значительно выше, чем при проксимальных образованиях [67]. В связи с этим оптимизация лечения дистального рака уретры стала центром внимания для улучшения функциональных результатов и качества жизни без ущерба онкологической безопасности. В ретроспективных сериях мужчин с раком передней уретры стадии pT1-3N0-2, которым проводилась органосохраняющая операция на половом члене с дополнительной подвздошной/паховой лимфодиссекцией при клиническом подозрении на поражение ЛУ, не выявлено случаев местного рецидива даже при крае резекции <5 мм (медиана наблюдения 17–37 месяцев) [68]. В других исследованиях получены сопоставимые результаты по органосохраняющим операциям [69, 70]. При этом, по данным другого исследования, при проведении органосохраняющего лечения пациентов с раком дистального отдела уретры риск прогрессирования выше при наличии положительного проксимального края резекции, который чаще выявлялся в случае лимфососудистой и перинеуральной инвазии в первичной опухоли [71].

7.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у мужчин

Резюме по данным литературы	УД
Выполнение резекции уретры при опухолях дистального отдела с минимальным хирургическим краем не повышает риск местного рецидива	3

Рекомендации	СР
Дистальная уретрэктомия служит альтернативой ампутации полового члена при локализованных опухолях передней уретры, если можно получить отрицательный хирургический край	Слабая
При выполнении органосохраняющего лечения необходимо провести оценку проксимального края уретры по всей окружности	Сильная

7.2. Лечение локализованного рака уретры у женщин

7.2.1. Уретрэктомия и органосохраняющая хирургия

У женщин с локализованным раком уретры наиболее эффективным подходом является первичная радикальная уретрэктомия с удалением всей периуретральной ткани от бульбокавернозных мышц с обеих сторон и дистально до лобкового симфиза и шейки мочевого пузыря со всеми прилегающими мягкими тканями. При поражении дистального отдела уретры у женщин показаны удовлетворительные функциональные результаты после ушивания шейки мочевого пузыря с формированием аппендиковезикостомы [38].

Недавно опубликованы сравнительные результаты органосохраняющего лечения с или без лучевой терапии и первичной уретрэктомии у женщин (в основном с раком дистальной уретры) с целью сохранения целостности и функции нижних мочевыводящих путей лечения [72, 73]. При отдаленном наблюдении с медианой 153–175 месяцев частота местного рецидива после резекции уретры с интраоперационным анализом замороженных срезов и крае дистальной резекции >2 см составила 22–60%. После дополнительных реконструктивных вмешательств у 42% пациенток развилось вторичное недержание мочи [72, 73].

После аблативных методов хирургического лечения, таких как трансуретральная или лазерная резекция, применяемых при небольших дистальных опухолях, наблюдаются высокие показатели местного рецидива, до 16%, а канцероспецифическая выживаемость составляет 50%. Это подчеркивает критическую роль удаления первичной опухоли у женщин с раком дистального отдела уретры для предотвращения местного или системного прогрессирования [72].

7.2.2. Лучевая терапия

Эффективность лучевой терапии у женщин изучали в ряде исследований со средним периодом наблюдения 91–105 месяцев [74]. При медиане кумулятивной дозы облучения 65 Гр (диапа-

зон 40–106 Гр) показатели пятилетней выживаемости без местного рецидива составили 64%, а семилетней канцероспецифической выживаемости – 49% [74]. В большинстве случаев (95%) местный рецидив развивается в течение двух лет после первичного лечения [74]. Степень распространения рака уретры является единственным фактором, который независимо коррелирует с безрецидивной выживаемостью, в отличие от вида лучевой терапии (дистанционная или интерстициальная брахитерапия) [74]. Комбинация брахитерапии и дистанционной лучевой терапии позволяет снизить риск местного рецидива в 4,2 раза [75]. Важно отметить, что при достижении онкологического контроля наблюдаются высокие показатели осложнений со стороны органов таза (49%), включая стриктуры уретры, свищи, некроз, цистит и/или кровотечение, с частотой осложнений тяжелой степени в 30% [74].

7.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению локализованного рака уретры у женщин

Резюме по данным литературы	УД
При опухолях дистального отдела уретры органосохраняющие операции и местная лучевая терапия служат альтернативой первичной уретрэктомии, но они связаны с более высоким риском местного рецидива и отдаленных осложнений	3

Рекомендации	СР
Дистальная уретрэктомия служит альтернативой первичной уретрэктомии у женщин с опухолями передней уретры, если можно получить отрицательный хирургический край	Слабая
Местная лучевая терапия служит альтернативой первичной уретрэктомии у женщин с локализованными опухолями уретры, но при этом необходимо обсуждать возможные осложнения	Слабая

7.3. Мульти模альное лечение местно-распространенного рака уретры у лиц обоих полов

7.3.1. Введение

Мульти模альная терапия первичного рака уретры включает радикальное хирургическое вмешательство в комбинации с химиотерапией (ХТ) и при необходимости дополнительной лучевой терапией [76]. При местно-распространенном раке мульти模альная терапия используется недостаточно часто (16%), несмотря на хорошие результаты [76-79]. После поправки на стадию, гистологический вариант, пол и год лечения показано, что монотерапия связана с более низкой выживаемостью без местного рецидива ($p = 0,017$). В последние годы ее стали реже применять [80]. В академических центрах чаще проводится неoadъювантная и мульти模альная терапия и выше показатели общей выживаемости у пациентов с местнораспространенным переходно-клеточным или плоскоклеточным раком уретры [65].

7.3.2. Предоперационная химиотерапия на основе цисплатина

В ретроспективных исследованиях показана эффективность современных режимов цисплатинсодержащей полихимиотерапии при распространенном первичном раке уретры и длительная выживаемость даже при поражении ЛУ. Более того, подчеркивается критическое влияние хирургического лечения после ХТ на отдаленную выживаемость больных местно-распространенным раком уретры.

В исследовании, включавшем 124 пациента, периоперационная платиносодержащая ХТ проводилась 39 больным (31%) местно-распространенным первичным раком уретры ($\geq cT3$ и/или $cN+$) (в 12 случаях неoadъювантная ХТ, в 6 случаях – неoadъювантная химиолучевая терапия и в 21 случае – адъювантная ХТ). В данной подгруппе неoadъювантная химиолучевая или ХТ превосходила адъювантную ХТ после хирургического лечения или операцию в виде монотерапии по выживаемости [81]. В другом исследовании 44 пациентов с местно-распространенным первичным раком уретры описаны результаты неoadъювантной цисплатинсодержащей полихимиотерапии у 21 больного в зависимости от гистологического типа опухоли. Общая частота ответа для различных режимов составила 72%, а медиана общей выживаемости для всей когорты – 32 месяца [54].

7.3.3. Предоперационная химиолучевая терапия при местно-распространенном плоскоклеточном раке уретры

В ряде исследований изучалась клиническая эффективность предоперационной местной лучевой терапии с одновременной радиосенсибилизирующей ХТ в качестве альтернативы хирургическому лечению. Этот подход позволяет сохранить половые органы [82-86]. В самых крупных и недавно опубликованных исследованиях приводятся результаты лечения 25 больных первичным местно-распространенным раком уретры, которые получали два цикла 5-фторурацила и митомицина С в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Примерно у 80% пациентов наблюдается полный ответ на первичную химиолучевую терапию. Показатели пятилетней общей и канцероспецифической выживаемости составили 52 и 68% соответственно. В обновленной публикации спасительную операцию после химиолучевой терапии проводили только при ее неэффективности или местном рецидиве, но она не приводила к улучшению выживаемости [82].

В крупном ретроспективном когортном исследовании пациентов с местно-распространенным раком уретры показано, что добавление адъювантной лучевой терапии к хирургическому лечению позволяет улучшить общую выживаемость [87].

7.3.4. Спасительная терапия при рецидиве после хирургического лечения первичного рака уретры

По данным многоцентрового исследования, у больных, которым в случае рецидивной одиночной или сопутствующей опухоли уретры после хирургического лечения выполнялась спасительная терапия (операция или лучевая терапия), выживаемость сопоставима с пациентами, у которых никогда не развивался рецидив после первичного лечения [66].

7.3.5. Лечение пациентов с поражением лимфоузлов

Контроль над ЛУ при раке уретры достигается путем регионарной лимфодиссекции [38], лучевой терапии [74] или ХТ [54]. В настоящее время не получено убедительных данных в поддержку профилактической двусторонней паховой и/или тазовой лимфодиссекции у всех больных раком уретры [56]. Однако у пациентов с клинически увеличенными паховыми/тазовыми ЛУ или инвазивным раком рекомендуется выполнять регионарную лимфодиссекцию при первичном лечении, поскольку при ограниченном распространении можно добиться полного излечения [38]. Паховая лимфаденэктомия дает преимущество в общей выживаемости пациентам с инвазивным плоскоклеточным раком уретры стадии cN1-2 [56].

7.3.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у пациентов обоих полов

Резюме по данным литературы	УД
При местнораспространенном раке уретры химиотерапия на основе цисплатина в неоадъювантном режиме улучшает выживаемость по сравнению с адъювантной химиотерапией или операцией в виде монотерапии	3
При местнораспространенном плоскоклеточном раке уретры химиолучевая терапия служит альтернативой хирургическому лечению	3
Необходимо направлять пациентов с местнораспространенным переходно-клеточным или плоскоклеточным раком уретры в академические центры, поскольку это связано с улучшением общей выживаемости	3

Рекомендации	СР
Направляйте пациентов с местнораспространенным раком уретры в академические центры	Сильная
В лечении пациентов с местно-распространенным раком уретры должна участвовать многопрофильная команда, включая уролога, лучевого онколога и онколога	Сильная
При проведении ХТ перед операцией по поводу местно-распространенного первичного рака уретры с целью излечения необходимо использовать цисплатинсодержащие схемы	Слабая
При местно-распространенном плоскоклеточном раке уретры для сохранения органа можно предлагать комбинацию радикальной химиолучевой терапии и радиосенсибилизирующей ХТ	Слабая
При рецидиве рака уретры после первичного лечения показана спасительная терапия (хирургическое вмешательство или лучевая терапия)	Слабая
Паховая лимфаденэктомия показана пациентам с плоскоклеточным раком уретры и небольшим числом пораженных ЛУ	Слабая

7.4. Лечение переходно-клеточного рака простатического отдела уретры

При переходно-клеточном раке простатического отдела уретры стадии Ta или Tis эффективно местное консервативное лечение с обширной ТУР и последующей инстилляцией вакцины БЦЖ [88]. Выполнение ТУР предстательной железы перед БЦЖ-терапией повышает частоту полного ответа (95 и 66% в контрольной группе) [89]. При ТУР предстательной железы чаще происходит недооценка степени местного распространения рака простатической уретры, особенно у больных с поражением протоков или стромы [90]. В менее крупных исследованиях частота ответа на БЦЖ-терапию у пациентов с поражением простатических протоков составляет от 57 до 75% [88, 91]. В ряде ранних публикаций описаны хорошие онкологические результаты радикальной цистпростатэктомии в качестве первичного метода лечения рака простатического отдела уретры с поражением протоков [92, 93]. В исследовании 24 пациентов с вовлечением простатической стромы, которым выполняли радикальную цистпростатэктомию с картированием ЛУ, регионарные метастазы были выявлены в 12 случаях, с увеличением пропорции пораженных ЛУ выше бифуркации подвздошной артерии [94].

7.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению переходно-клеточного рака простатического отдела уретры

Резюме по данным литературы	УД
ТУР предстательной железы у пациентов с раком простатического отдела уретры повышает эффективность последующей БЦЖ-терапии в отношении частоты полного ответа	3

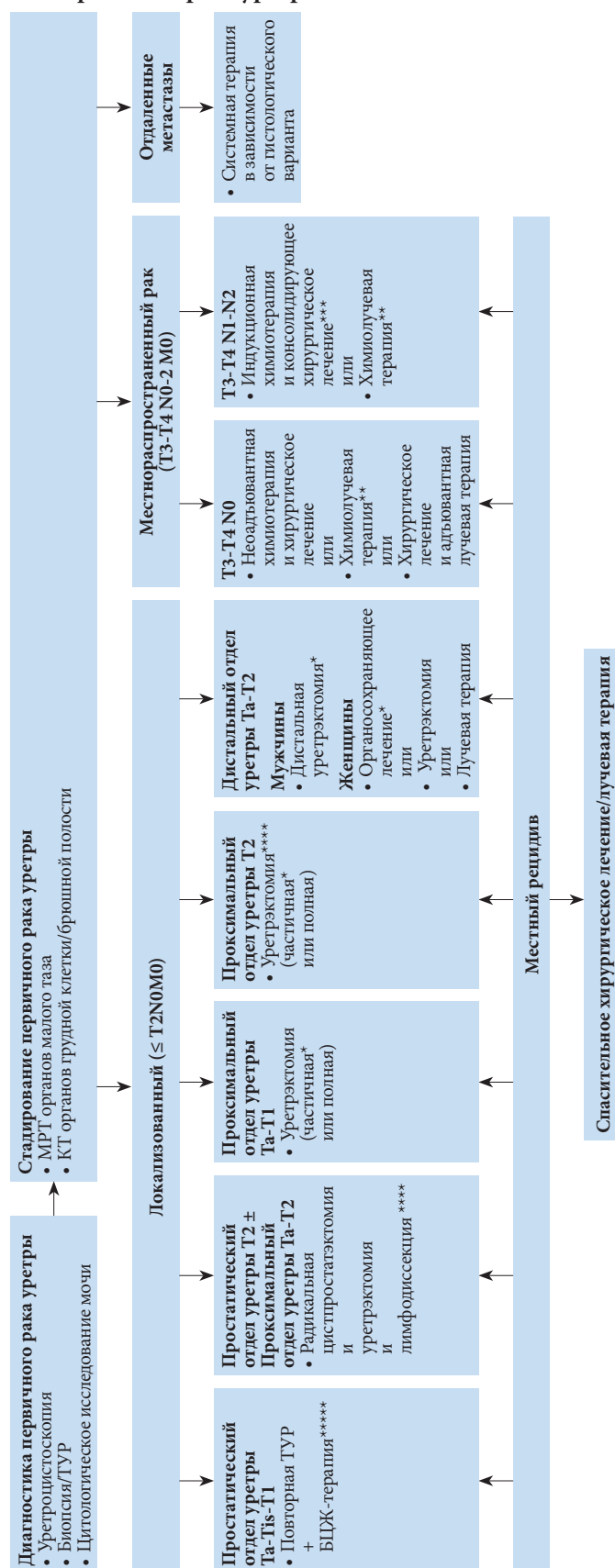
Рекомендации	УД	СР
Пациентам с неинвазивным раком уретры или карциномой <i>in situ</i> простатического отдела уретры и простатических протоков можно предлагать органосохраняющее лечение, включая ТУР и БЦЖ-терапию	3	Сильная
При неинвазивном раке уретры или карциноме <i>in situ</i> для повышения эффективности БЦЖ-терапии необходимо предварительно проводить ТУР предстательной железы	3	Слабая
Показания к цистпростатэктомии с расширенной лимфодиссекцией включают неэффективность БЦЖ-терапии или обширное поражение протоков или стромы предстательной железы	3	Сильная

7.5. Метастатическая болезнь

В литературе не представлено исследований, в которых отдельно бы изучали лечение метастатического первичного рака уретры. Выбор системной терапии зависит от гистологического типа опухоли. При переходно-клеточном раке можно следовать рекомендациям ЕАУ по метастатическому РМП [2]. Несмотря на то что пациентов с первичным раком уретры включали в крупные исследования по иммунотерапии, к настоящему времени не проводилось анализа подгрупп в отношении показателей ответа [95].

Кроме того, имеется крайняя необходимость в оценке роли местного паллиативного лечения при первичном раке уретры, включая хирургическое, поскольку оно положительно влияет на качество жизни у отдельных пациентов с распространенными раками половых органов [96].

Рис. 7.1. Лечение первичного рака уретры



* При планировании сохранения полового члена/уретры или частичной уретрэктомии должно быть морфологическое исследование по всей окружности уретры.

** Плоскоклеточный рак.

*** При увеличении лимфоузлов показана регионарная лимфодиссекция (стадия cN+).

**** Рассмотреть неoadъювантную химиотерапию.

***** При обширной опухоли или отсутствии ответа на БЦЖ-терапию: рассмотреть первичную цистростатэктомию ± уретрэктомия + лимфодиссекцию.

8. Наблюдение

Учитывая низкую распространенность первичного рака уретры, протоколы наблюдения не изучались систематически. Поэтому мы считаем целесообразным использовать схемы наблюдения в соответствии с индивидуальными факторами риска (раздел 6.2). Несмотря на отсутствие данных литературы, после органосохраняющих операций показано более интенсивное наблюдение, включая цитологическое исследование мочи, уретроцистоскопию и поперечно-срезовые методы визуализации.

8.1. Приоритетные направления исследований

Очевидно, что к настоящему времени получено недостаточно данных по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с первичным раком уретры. Учитывая редкость заболевания, для получения данных, вероятно, потребуются реестры и базы данных, аналогично создаваемым в рамках проекта eUrogen.

Рабочая группа определила следующие зоны интереса:

- (отдаленная) эффективность органосохраняющего хирургического лечения и химиолучевой терапии для сохранения половых органов при локализованных опухолях;
- прогностическое влияние методов неoadъювантной и адъювантной терапии при местнораспространенном раке уретры;
- терапевтическая эффективность и безопасность ингибиторов программируемой клеточной смерти (лиганд PD-L1) в лечении местнораспространенного первичного рака уретры.

9. Литература

1. Boorjian, S.A., et al. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol*, 2011. 60: 1266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871713/>
2. Witjes, J.A., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam, in EAU Guidelines 2022: Arnhem. The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
3. Gakis, G., et al. European Association of Urology Guidelines on Primary Urethral Carcinoma-2020 Update. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605889/>
4. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
5. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
6. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date March 2022].
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine-levels-of-evidence-march-2009>
7. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
8. Gatta, G., et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*, 2011. 47: 2493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033323/PRIMARY_URETHRAL_CARCINOMA_-_LIMITED_UPDATE_MARCH_2022_15
9. Brierley, J.D., et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 2017, Wiley/Blackwell. p. 208.
<https://www.uicc.org/resources/tnm>
10. RARECARENet. Surveillance of Rare Cancers in Europe. 2019. [Access date March 2022].
<https://www.rarecancerseurope.org/rare-cancers-in-europe11>
11. Wenzel, M., et al. Incidence rates and contemporary trends in primary urethral cancer. *Cancer Causes Control*, 2021. 32: 627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751293/>
12. Wenzel, M., et al. Sex-Related Differences Include Stage, Histology, and Survival in Urethral Cancer Patients. *Clin Genitourin Cancer*, 2021. 19: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33526327/>

13. Krukowski, J., et al. Primary urethral carcinoma - unexpected cause of urethral stricture. Case report and review of the literature. *Med Ultrason*, 2019. 21: 494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765461/>
14. Guo, H., et al. Lichen Sclerosus Accompanied by Urethral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study From a Urethral Referral Center. *Am J Mens Health*, 2018. 12: 1692.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926751/>
15. Colapinto, V., et al. Primary carcinoma of the male urethra developing after urethroplasty for stricture. *J Urol*, 1977. 118: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/916053/>
16. Mohanty, N.K., et al. Squamous cell carcinoma of perineal urethrostomy. *Urol Int*, 1995. 55: 118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8533195/>
17. Sawczuk, I., et al. Post urethroplasty squamous cell carcinoma. *N Y State J Med*, 1986. 86: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3459083/>
18. Mohan, H., et al. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Int J Urol*, 2003. 10: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588611/>
19. Arva, N.C., et al. Diagnostic dilemmas of squamous differentiation in prostate carcinoma case report and review of the literature. *Diagn Pathol*, 2011. 6: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21627811/>
20. Cupp, M.R., et al. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. *Urology*, 1996. 48: 551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8886059/>
21. Wiener, J.S., et al. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res*, 1992. 52: 5018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1325290/>
22. Ahmed, K., et al. Urethral diverticular carcinoma: an overview of current trends in diagnosis and management. *Int Urol Nephrol*, 2010. 42: 331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19649767/>
23. Chung, D.E., et al. Urethral diverticula in women: discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. *J Urol*, 2010. 183: 2265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400161/>
24. Thomas, A.A., et al. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. *J Urol*, 2008. 180: 2463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930487/>
25. Libby, B., et al. Non-surgical treatment of primary female urethral cancer. *Rare Tumors*, 2010. 2: e55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21139970/>
26. Altman, D., et al. Cancer Risk After Midurethral Sling Surgery Using Polypropylene Mesh. *Obstet Gynecol*, 2018. 131: 469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420401/>
27. Gandhi, J.S., et al. Clear cell adenocarcinoma of the male urethral tract. *Indian J Pathol Microbiol*, 2012. 55: 245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771656/>
28. Mehra, R., et al. Primary urethral clear-cell adenocarcinoma: comprehensive analysis by surgical pathology, cytopathology, and next-generation sequencing. *Am J Pathol*, 2014. 184: 584.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389164/>
29. Visser, O., et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 456. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119351/>
30. Rabbani, F. Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer*, 2011. 117: 2426.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24048790/> PRIMARY URETHRAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022
31. Aleksic, I., et al. Primary urethral carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results data analysis identifying predictors of cancer-specific survival. *Urol Ann*, 2018. 10: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719329/>
32. Sui, W., et al. Outcomes and Prognostic Factors of Primary Urethral Cancer. *Urology*, 2017. 100: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720774/>
33. Greiman, A.K., et al. Urethral diverticulum: A systematic review. *Arab J Urol*, 2019. 17: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31258943/>
34. WHO. Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Eble, J.N., Sauter, G., Epstein, J. Eds. 2004, Lyon.
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2004>

35. Comperat, E., et al. Immunochemical and molecular assessment of urothelial neoplasms and aspects of the 2016 World Health Organization classification. *Histopathology*, 2016. 69: 717.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353436/>
36. Shanks, J.H., et al. Dataset for reporting of carcinoma of the urethra (in urethrectomy specimens): recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Histopathology*, 2019. 75: 453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009090/>
37. Gheiler, E.L., et al. Management of primary urethral cancer. *Urology*, 1998. 52: 487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9730466/>
38. Karnes, R.J., et al. Surgery for urethral cancer. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674699/>
39. Blaivas, J.G., et al. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol*, 2004. 103: 842.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15121554/>
40. Barkan, G.A., et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol*, 2016. 60: 185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27318895/>
41. Touijer, A.K., et al. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. *Urology*, 2004. 63: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14751342/>
42. Gakis, G., et al. Oncological Outcomes of Patients with Concomitant Bladder and Urethral Carcinoma. *Urol Int*, 2016. 97: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27462702/>
43. Samm, B.J., et al. Penectomy: a technique to reduce blood loss. *Urology*, 1999. 53: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933061/>
44. Donat, S.M., et al. The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. *J Urol*, 2001. 165: 1580.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342921/>
45. Schubert, T., et al. MP11-20 The predictive accuracy between clinical staging and pathological staging in patients with primary urethral carcinoma. *J Urol*, 2019. 201: e135.
<https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1097/01.JU.0000555184.87550.3c>
46. Del Gaizo, A., et al. Magnetic resonance imaging of solid urethral and peri-urethral lesions. *Insights Imaging*, 2013. 4: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23686749/>
47. Itani, M., et al. MRI of female urethra and periurethral pathologies. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209954/>
48. Stewart, S.B., et al. Imaging tumors of the penis and urethra. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674692/>
49. Kim, B., et al. Imaging of the male urethra. *Semin Ultrasound CT MR*, 2007. 28: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17874650/>
50. Raman, S.P., et al. Upper and Lower Tract Urothelial Imaging Using Computed Tomography Urography. *Radiol Clin North Am*, 2017. 55: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126213/>
51. Gourtsoyianni, S., et al. MRI at the completion of chemoradiotherapy can accurately evaluate the extent of disease in women with advanced urethral carcinoma undergoing anterior pelvic exenteration. *Clin Radiol*, 2011. 66: 1072.
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839430/PRIMARY_URETHRAL_CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2022 17](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839430/PRIMARY_URETHRAL_CARCINOMA_-_LIMITED_UPDATE_MARCH_2022_17)
52. Laudicella, R., et al. (18)F-FDG PET/MR Refines Evaluation in Newly Diagnosed Metastatic Urethral Adenocarcinoma. *Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 53: 296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456863/>
53. Naumann, C.M., et al. Reliability of dynamic sentinel node biopsy combined with ultrasound-guided removal of sonographically suspicious lymph nodes as a diagnostic approach in patients with penile cancer with palpable inguinal lymph nodes. *Urol Oncol*, 2015. 33: 389.e9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25934562/>
54. Dayyani, F., et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534087/>

55. Gakis, G., et al. Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma. *World J Urol*, 2016. 34: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981402/>
56. Werntz, R.P., et al. The role of inguinal lymph node dissection in men with urethral squamous cell carcinoma. *Urol Oncol*, 2018. 36: 526 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446445/>
57. Carroll, P.R., et al. Surgical anatomy of the male and female urethra. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1574824/>
58. Sharp, D., et al. Surgery of penile and urethral carcinoma, in *Campbell's Urology*, D. McDougal, A. Wein, L. Kavoussi, A. Novick, A. Partin, C. Peters & P. Ramchandani, Eds. 212, Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, USA.
59. Abudurexiti, M., et al. Prognosis of rare pathological primary urethral carcinoma. *Cancer Manag Res*, 2018. 10: 6815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584373/>
60. Swartz, M.A., et al. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology*, 2006. 68: 1164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141838/>
61. Champ, C.E., et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: a population-based analysis. *Urology*, 2012. 80: 374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22857759/>
62. Panettieri, V., et al. External Validation of a Predictive Model of Urethral Strictures for Prostate Patients Treated With HDR Brachytherapy Boost. *Front Oncol*, 2020. 10: 910.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32596153/>
63. Derksen, J.W., et al. Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival. *World J Urol*, 2013. 31: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614443/>
64. Wenzel, M., et al. Comparison Between Urothelial and Non-Urothelial Urethral Cancer. *Front Oncol*, 2020. 10: 629692.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585257/>
65. Stone, B.V., et al. The effect of centralization of care on overall survival in primary urethral cancer. *Urol Oncol*, 2021. 39: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268273/>
66. Gakis, G., et al. The prognostic effect of salvage surgery and radiotherapy in patients with recurrent primary urethral carcinoma. *Urol Oncol*, 2018. 36: 10 e7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055518/>
67. Dalbagni, G., et al. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology*, 1999. 53: 1126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367840/>
68. Smith, Y., et al. Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma. *BJU Int*, 2007. 100: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488307/>
69. Pedrosa, J.A., et al. Distal urethrectomy for localized penile squamous carcinoma in situ extending into the urethra: an updated series. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 1551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633698/>
70. Kulkarni, M., et al. MP10-16 Substitution urethroplasty for treatment of distal urethral carcinoma and carcinoma in situ. *J. Urol* 193: e117.
<https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2015.02.417>
71. Torbrand, C., et al. Diagnosing Distal Urethral Carcinomas in Men Might Be Only the Tip of the Iceberg. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: e1131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28784424/> 18 PRIMARY URETHRAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022
72. Dimarco, D.S., et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol*, 2004. 22: 404.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464921/>
73. DiMarco, D.S., et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. *J Urol*, 2004. 171: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713806/>
74. Garden, A.S., et al. Primary carcinoma of the female urethra. Results of radiation therapy. *Cancer*, 1993. 71: 3102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8490839/>
75. Milosevic, M.F., et al. Urethral carcinoma in women: results of treatment with primary radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2000. 56: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10869752/>
76. Zinman, L.N., et al. Management of Proximal Primary Urethral Cancer: Should Multidisciplinary Therapy Be the Gold Standard? *Urol Clin North Am*, 2016. 43: 505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717436/>

77. Cahn, D.B., et al. Contemporary practice patterns and survival outcomes for locally advanced urethral malignancies: A National Cancer Database Analysis. *Urol Oncol*, 2017. 35: 670 e15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803701/>
78. Dayyani, F., et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. *BJU Int*, 2014. 114: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447439/>
79. Peyton, C.C., et al. Survival Outcomes Associated With Female Primary Urethral Carcinoma: Review of a Single Institutional Experience. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e1003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859736/>
80. Mano, R., et al. Primary urethral cancer: treatment patterns and associated outcomes. *BJU Int*, 2020. 126: 359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336001/>
81. Gakis, G., et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. *Ann Oncol*, 2015. 26: 1754.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25969370/>
82. Kent, M., et al. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. *J Urol*, 2015. 193: 532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088950/>
83. Gakis, G. Editorial Comment to Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. *Int J Urol*, 2014. 21: 424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251884/>
84. Itoh, J., et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. *Int J Urol*, 2014. 21: 422.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251859/>
85. Hara, I., et al. Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. *Int J Urol*, 2004. 11: 678.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15285764/>
86. Cohen, M.S., et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. *J Urol*, 2008. 179: 536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076921/>
87. Son, C.H., et al. Optimizing the Role of Surgery and Radiation Therapy in Urethral Cancer Based on Histology and Disease Extent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 102: 304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908944/>
88. Palou Redorta, J., et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol*, 2006. 49: 834.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426729/>
89. Patschan, O., et al. Systematic Review of the Role of BCG in the Treatment of Urothelial Carcinoma of the Prostatic Urethra. *Bladder Cancer*, 2021. 7: 213.
<https://www.researchgate.net/publication/350119761>
90. Njinou Ngninkeu, B., et al. Transitional cell carcinoma involving the prostate: a clinicopathological retrospective study of 76 cases. *J Urol*, 2003. 169: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478124/>
91. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*, 2007. 69: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280908/> PRIMARY URETHRAL CARCINOMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022 19
92. Hillyard, R.W., Jr., et al. Superficial transitional cell carcinoma of the bladder associated with mucosal involvement of the prostatic urethra: results of treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 1988. 139: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3339727/>
93. Solsona, E., et al. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. *J Urol*, 1995. 154: 1710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563328/>
94. Vazina, A., et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol*, 2004. 171: 1830.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076287/>
95. Balar, A.V., et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 1483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967485/>
96. Shukla, C.J., et al. Palliation of male genital cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. 22: 747.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800458/>

10. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы EAU по мышечно-инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: www.uroweb.org/guidelines/primary-urethral-carcinoma/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации EAU, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по раку предстательной железы

N. Mottet (председатель), P. Cornford (вице-председатель),
R.C.N. van den Bergh, E. Briers, Expert Patient Advocate (European
Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), M. De Santis, S. Gillessen,
J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, T.B. Lam, M.D. Mason,
S. O'Hanlon, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, H.G. van der Poel,
O. Rouvière, I.G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel

Помощники в составлении рекомендаций:
T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, A. Farolfi, N. Fossati, G. Gandaglia,
N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, L. Moris, P.-P.M. Willemse

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: И.Г. Русаков

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	8
1.1.	Цели и задачи	8
1.2.	Состав рабочей группы	8
1.2.1.	Благодарности	8
1.3.	Доступные публикации	8
1.4.	История публикаций и резюме по изменениям	8
1.4.1.	История публикаций	8
1.4.2.	Резюме по изменениям	8
2.	МЕТОДЫ	12
2.1.	Поиск данных	12
2.2.	Рецензирование	12
2.3.	Будущие цели	12
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ	13
3.1.	Эпидемиология	13
3.2.	Этиология	13
3.2.1.	Семейный анамнез/генетические факторы	13
3.2.1.1.	Герминальные мутации и рак предстательной железы	13
3.2.2.	Факторы риска	14
3.2.2.1.	Метаболический синдром	14
3.2.2.2.	Диетические факторы	15
3.2.2.3.	Гормонально активные препараты	15
3.2.2.4.	Другие факторы риска	16
3.2.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии	16
4.	КЛАССИФИКАЦИЯ И СИСТЕМЫ СТАДИРОВАНИЯ	16
4.1.	Классификация	16
4.3.	«Клинически значимый» рак предстательной железы	18
4.4.	Прогностическая значимость стратификации	19
4.5.	Рекомендации по классификации и стадированию	19
5.	ДИАГНОСТИКА	19
5.1.	Скрининг и раннее выявление	19
5.1.1.	Скрининг	19
5.1.2.	Раннее выявление	21
5.1.2.1.	Факторы риска	21
5.1.2.2.	Первичная оценка риска с помощью ПСА и пальцевого ректального исследования	21
5.1.2.3.	Оценка риска, сопутствующие заболевания и ожидаемая продолжительность жизни	21
5.1.2.4.	Оценка риска для определения необходимости биопсии	22
5.1.3.	Генетический анализ на наследственный рак предстательной железы	22
5.1.4.	Рекомендации по генетическому анализу*	23
5.1.5.	Рекомендации по скринингу и раннему выявлению	24
5.2.	Клиническая диагностика	24
5.2.1.	Пальцевое ректальное исследование	24
5.2.2.	Простатический специфический антиген	24
5.2.2.1.	Повторное определение уровня ПСА	24
5.2.2.2.	Плотность ПСА	25
5.2.2.3.	Скорость нарастания ПСА, время удвоения уровня ПСА	25
5.2.2.4.	Соотношение свободного и общего ПСА	26
5.2.3.	Биомаркеры рака предстательной железы	26
5.2.3.1.	Анализ крови: PHI/4K score/IsoPSA	26
5.2.3.2.	Анализ мочи: маркер ПСА-3/SelectMDX/Mi Prostate score (MiPS)/ExoDX	26

5.2.3.3.	Биомаркеры для отбора пациентов на повторную биопсию	27
5.2.4.	Роль методов визуализации в диагностике рака предстательной железы	28
5.2.4.1.	Трансректальное ультразвуковое исследование и другие ультразвуковые методы	28
5.2.4.2.	Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография	28
5.2.4.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации	34
5.2.3.4.	Рекомендации по оценке риска у бессимптомных мужчин	28
5.2.5.	Первичная биопсия предстательной железы	34
5.2.6.	Повторная биопсия предстательной железы	35
5.2.6.1.	Повторная биопсия при отрицательном результате предыдущей биопсии	35
5.2.6.2.	Сатурационная биопсия	35
5.2.7.	Техника биопсии предстательной железы	35
5.2.7.1.	Зоны для биопсии и количество столбиков	35
5.2.8.	Резюме по данным литературы и рекомендации по биопсии предстательной железы	36
5.2.8.1.	Рекомендации по антибактериальной терапии перед биопсией предстательной железы	36
5.2.8.2.	Резюме по данным литературы и рекомендации по биопсии предстательной железы (совместно с рабочей группой по инфекциям в урологии)	37
5.2.8.3.	Местная анестезия	39
5.2.8.4.	Осложнения	39
5.2.8.5.	Биопсия семенных пузырьков	40
5.2.8.6.	Биопсия переходной зоны	40
5.2.9.	Морфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы	40
5.2.9.1.	Обработка биоптатов	40
5.2.9.2.	Микроскопическое исследование и заключение	40
5.2.9.3.	Анализ прогностических тканевых биомаркеров	41
5.2.9.4.	Морфологическое исследование препарата после радикальной простатэктомии	42
5.3.	Диагностика: стадирование	44
5.3.1.	Оценка стадии Т	44
5.3.1.1.	Трансректальное ультразвуковое исследование	44
5.3.1.2.	Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография	44
5.3.2.	Определение стадии N	45
5.3.2.1.	Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография	45
5.3.2.2.	Калькуляторы риска, включающие результаты МРТ	45
5.3.2.3.	Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с холином	46
5.3.2.4.	ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном	46
5.3.2.5.	Калькуляторы риска, включающие результаты МРТ и ПЭТ/КТ с ПСМА	47
5.3.3.	Определение стадии M	47
5.3.3.1.	Остеосцинтиграфия	47
5.3.3.2.	ПЭТ и ПЭТ/КТ с фторидом, ПЭТ/КТ с холином и МРТ	47
5.3.3.3.	ПЭТ/КТ с ПСМА	47
5.3.4.	Резюме по данным литературы и практические рекомендации по первичному определению стадии N/M	48
5.3.5.	Рекомендации по стадированию рака предстательной железы	48
5.4.	Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни	49
5.4.1.	Введение	49
5.4.2.	Ожидаемая продолжительность жизни	50
5.4.3.	Оценка состояния здоровья	50
5.4.3.1.	Сопутствующие заболевания	50
5.4.3.2.	Нарушение питания	50
5.4.3.3.	Когнитивное нарушение	50
5.4.3.4.	Физическое состояние	51
5.4.3.5.	Совместное принятие решения	51
5.4.4.	Заключение	51
5.4.5.	Рекомендации по оценке состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни у пожилых мужчин	54
6.	ЛЕЧЕНИЕ	54

6.1.	Варианты лечения	54
6.1.1.	Отсроченное лечение (выжидательная тактика/активное наблюдение)	54
6.1.1.1.	Определение	55
6.1.1.2.	Активное наблюдение	55
6.1.1.3.	Выжидательная тактика	56
6.1.1.4.	Исследование ProtecT	57
6.1.2.	Радикальная простатэктомия	57
6.1.2.1.	Введение	57
6.1.2.2.	Предоперационная подготовка	58
6.1.2.3.	Хирургические подходы	59
6.1.2.4.	Ранние и поздние осложнения радикальной простатэктомии	64
6.1.3.	Лучевая терапия	65
6.1.3.1.	Дистанционная лучевая терапия	65
6.1.3.2.	Протонная лучевая терапия	74
6.1.3.3.	Спейсер во время дистанционной лучевой терапии	74
6.1.3.4.	Брахитерапия	74
6.1.3.5.	Ранние осложнения дистанционной лучевой терапии и брахитерапии	76
6.1.4.	Гормональная терапия	76
6.1.4.1.	Введение	76
6.1.5.	Экспериментальные методы лечения	80
6.1.5.1.	Введение	80
6.1.5.2.	Криоабляция предстательной железы	80
6.1.5.3.	HIFU	80
6.1.5.4.	Фокальная терапия рака предстательной железы	81
6.1.6.	Общие рекомендации по активному лечению	82
6.2.	Тактика лечения в зависимости от стадии рака предстательной железы	83
6.2.1.	Лечение рака предстательной железы низкого риска	83
6.2.1.1.	Активное наблюдение	83
6.2.1.2.	Альтернативные подходы к активному наблюдению пациентов с раком предстательной железы низкого риска	85
6.2.2.	Лечение локализованного рака предстательной железы промежуточного риска	86
6.2.2.1.	Активное наблюдение	86
6.2.2.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска	86
6.2.2.2.	Радикальная простатэктомия	87
6.2.2.3.	Лучевая терапия	88
6.2.2.4.	Другие варианты первичного лечения рака предстательной железы промежуточного риска (экспериментальные методы)	88
6.2.2.5.	Рекомендации по лечению рака предстательной железы промежуточного риска	89
6.2.3.	Лечение локализованного рака предстательной железы высокого риска	89
6.2.3.1.	Радикальная простатэктомия	89
6.2.3.2.	Дистанционная лучевая терапия	90
6.2.3.3.	Другие варианты первичного лечения локализованного рака предстательной железы, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии	91
6.2.3.4.	Рекомендации по лечению локализованного рака предстательной железы высокого риска	91
6.2.4.	Лечение местно-распространенного рака предстательной железы	91
6.2.4.1.	Хирургическое лечение	91
6.2.4.2.	Лучевая терапия при местно-распространенном раке предстательной железы	91
6.2.4.3.	Лечение рака предстательной железы стадии cN1M0	91
6.2.4.4.	Другие варианты первичного лечения	93
6.2.4.5.	Рекомендации по лечению местно-распространенного рака предстательной железы	94
6.2.5.	Адъювантная терапия после радикальной простатэктомии	94
6.2.5.1.	Введение	94
6.2.5.2.	Факторы риска рецидива	94
6.2.5.3.	Ранняя (адъювантная) дистанционная лучевая терапия после радикальной простатэктомии (стадия cN0 или pN0)	95

6.2.5.4.	Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии	95
6.2.5.5.	Адъювантная гормональная терапия при раке предстательной железы стадии pN0	98
6.2.5.6.	Адъювантная терапия при раке предстательной железы стадии pN1	98
6.2.5.7.	Рекомендации по адъювантной терапии у пациентов с раком предстательной железы стадии pNo и pN1 после радикальной простатэктомии	99
6.2.5.8.	Рекомендации по нерадикальному или паллиативному лечению рака предстательной железы	99
6.2.6.	Стабильно определяемый уровень ПСА после радикальной простатэктомии	99
6.2.6.1.	Динамика определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии	99
6.2.6.2.	Методы визуализации у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после радикальной простатэктомии	100
6.2.6.3.	Влияние послеоперационной лучевой и/или гормональной терапии у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА	100
6.2.6.4.	Заключение	101
6.2.6.5.	Рекомендации по ведению пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии	101
6.3.	Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения	101
6.3.1.	Введение	101
6.3.2.	Определение клинически значимого биохимического рецидива	102
6.3.3.	Естественное течение биохимического рецидива	102
6.3.4.	Роль методов визуализации при биохимическом рецидиве	103
6.3.4.1.	Оценка наличия метастазов	103
6.3.4.2.	Оценка местного рецидива	104
6.3.4.3.	Резюме по методам визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом	105
6.3.4.4.	Рекомендации по методам визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом	105
6.3.5.	Лечение при биохимическом рецидиве	106
6.3.5.1.	Лечение биохимического рецидива после радикальной простатэктомии	106
6.3.5.2.	Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после лучевой терапии	112
6.3.6.	Гормональная терапия при рецидиве	118
6.3.7.	Выжидательная тактика	118
6.4.	Лечение метастатического рака предстательной железы	119
6.4.1.	Введение	119
6.4.2.	Прогностические факторы	119
6.4.3.	Первая линия гормональной терапии	120
6.4.3.1.	Монотерапия нестероидными антиандрогенами	120
6.4.3.2.	Интермиттирующая и непрерывная гормональная терапия	120
6.4.3.3.	Ранняя и отсроченная гормональная терапия	120
6.4.4.	Комбинированная терапия	121
6.4.4.1.	Максимальная андрогенная блокада	121
6.4.4.2.	Гормональная терапия в комбинации с другими препаратами	121
6.4.5.	Определение тактики лечения и отбор пациентов	124
6.4.6.	Терапия, направленная на предстательную железу, у пациентов с впервые выявленными метастазами	125
6.4.7.	Терапия, направленная на метастазы	125
6.4.8.	Рекомендации по первой линии терапии метастатического рака предстательной железы	125
6.5.	Лечение: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы	126
6.5.1.	Определение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы	126
6.5.2.	Лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы – общие аспекты	126
6.5.2.1.	Молекулярная диагностика	127
6.5.3.	Определение тактики лечения и последовательности назначения препаратов	127
6.5.4.	Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы	127
6.5.5.	Метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы	128
6.5.5.1.	Стандартная гормональная терапия при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы	128
6.5.6.	Терапия первой линии метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы	129

6.5.6.1.	Абиратерон	129
6.5.6.2.	Энзалутамид	129
6.5.6.3.	Доцетаксел	129
6.5.6.4.	Sipuleucel-T	129
6.5.6.5.	Ипатасертиб	130
6.5.7.	Терапия второй линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы и последовательность препаратов	131
6.5.7.1.	Кабазитаксел	131
6.5.7.2.	Абиратерона ацетат у пациентов, которые получали доцетаксел	131
6.5.7.3.	Энзалутамид у пациентов, которые получали доцетаксел	132
6.5.7.4.	Ra-223	132
6.5.8.	Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые получали доцетаксел и одну линию гормональной терапии	132
6.5.8.1.	Ингибиторы PARP для лечения метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы	133
6.5.8.2.	Последовательность терапии	134
6.5.9.	Терапия простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), меченным галлием	137
6.5.9.1.	Введение	137
6.5.9.2.	Терапия на основе ПСМА	137
6.5.10.	Иммунотерапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы	137
6.5.11.	Химиотерапия препаратами платины	138
6.5.12.	Мониторинг терапии	138
6.5.13.	Когда необходимо менять терапию	138
6.5.14.	Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы	139
6.5.14.1.	Частые осложнения, вызванные метастазами в кости	139
6.5.14.1.	Профилактика скелетных осложнений	139
6.5.15.	Резюме по данным литературы и рекомендации по методам лечения, повышающим выживаемость при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы	140
6.5.16.	Рекомендации по системной терапии при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы	140
6.5.17.	Рекомендации по паллиативному лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы	141
6.5.18.	Рекомендации по лечению неметастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы	141
6.6.	Резюме рекомендаций по лечению рака предстательной железы	141
6.6.1.	Общие рекомендации по активному лечению	142
6.6.2.	Рекомендации при различных стадиях заболевания – терапия первой линии	143
6.6.3.	Рекомендации по метастатическому раку, терапии второй линии и паллиативному лечению	146
7.	НАБЛЮДЕНИЕ	148
7.1.	Наблюдение: после местного лечения	148
7.1.1.	Определение	148
7.1.2.	Для чего необходимо наблюдение	148
7.1.3.	Как проводить наблюдение	148
7.1.3.1.	Мониторирование уровня ПСА	149
7.1.4.	Когда проводить наблюдение	150
7.1.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикального лечения	150
7.2.	Наблюдение во время гормональной терапии (период чувствительности опухоли к андрогенам)	150
7.2.1.	Введение	150
7.2.2.	Цели наблюдения	151
7.2.3.	Общее наблюдение пациентов, получающих гормональную терапию	151
7.2.3.1.	Мониторирование уровня тестостерона	151

7.2.3.2.	Оценка функции печени	151
7.2.3.3.	Креатинин и гемоглобин	151
7.2.3.4.	Оценка метаболических осложнений	152
7.2.3.5.	Мониторинг состояния костной ткани	152
7.2.3.6.	Мониторинг образа жизни и когнитивной функции	152
7.2.4.	Методы наблюдения пациентов без метастазов, получающих гормональную терапию	152
7.2.4.1.	Мониторинг уровня ПСА	152
7.2.4.2.	Методы визуализации	152
7.2.5.	Методы визуализации для оценки эффективности лечения метастатического гормончувствительного рака предстательной железы	153
7.2.5.1.	Мониторинг уровня ПСА	153
7.2.6.	Рекомендации по наблюдению после гормональной терапии	154
8.	КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	154
8.1.	Введение	154
8.2.	Нежелательные явления различных методов лечения рака предстательной железы	154
8.2.1.	Радикальная простатэктомия	154
8.2.2.	Лучевая терапия	155
8.2.2.1.	Осложнения дистанционной лучевой терапии	155
8.2.2.2.	Осложнения брахитерапии	155
8.2.3.	Методы местной терапии, кроме радикальной простатэктомии или лучевой терапии	155
8.2.3.1.	Осложнения криоабляции	155
8.2.3.2.	Осложнения HIFU	155
8.2.4.	Гормональная терапия	155
8.2.4.1.	Сексуальная функция	156
8.2.4.2.	Приливы	156
8.2.4.3.	Переломы костей, не связанные с метастазами	156
8.2.4.4.	Метаболические изменения	157
8.2.4.5.	Сердечно-сосудистые заболевания	157
8.2.4.6.	Слабость	157
8.2.4.7.	Побочные эффекты со стороны нервной системы	158
8.3.	Общее качество жизни у мужчин с раком предстательной железы	158
8.3.1.	Показатели качества жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде (>12 месяцев)	159
8.3.1.1.	Пациенты после местного лечения	159
8.3.1.2.	Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится местное лечение	159
8.3.2.	Улучшение качества жизни у мужчин с диагностированным раком предстательной железы	160
8.3.2.1.	После местного лечения	160
8.3.2.2.	После системной терапии	160
8.3.2.3.	Сожаление о принятии решения	161
8.3.2.4.	Помощь больным раком предстательной железы в принятии решения	162
8.3.2.5.	Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится системное лечение	162
9.	ЛИТЕРАТУРА	162
10.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	244
11.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	244

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по составлению рекомендаций по лечению рака предстательной железы (РПЖ) подготовила настоящие рекомендации с целью помочь медицинским работникам в оценке научно обоснованных методов лечения РПЖ.

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации представляют собой наилучшие данные, доступные экспертам на момент публикации. Тем не менее настоящие рекомендации не всегда позволят получить наилучший результат. Они никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения для отдельного пациента, а скорее помогают сделать выбор с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

В междисциплинарную группу специалистов вошли урологи, специалисты по лучевой терапии (ЛТ), медицинские онкологи, рентгенологи, морфолог, геронтолог и представитель пациентов.

Все разделы по визуализации составлены совместно с Европейским обществом урогенитальной радиологии (ESUR) и Европейским обществом по ядерной медицине (EANM). Представители ESUR и EANM в рабочей группе по рекомендациям по РПЖ (в алфавитном порядке): проф. д-р D. Oprea-Lager, проф. д-р O. Rouvière и д-р I.G. Schoots.

Все разделы по ЛТ разработаны совместно с Европейским обществом лучевой терапии и онкологии (ESTRO). Представители ESTRO в рабочей группе ЕАУ по рекомендациям по РПЖ (в алфавитном порядке): проф. д-р A. Henry, проф. д-р M. Mason и проф. д-р T. Wiegel.

Международное общество урологической патологии представлено проф. д-ром T. van der Kwast.

Д-р S. O'Hanlon, консультант-геронтолог, является представителем Международного общества гериатрической онкологии (SIOG). Он принимал участие в подготовке разделов по ожидаемой продолжительности жизни, состоянию здоровья и качеству жизни.

Д-р E. Briers, адвокат пациентов (Хасселт, Бельгия) представляет сторону пациентов и делегирован Европейской коалицией по раку предстательной железы (Еuroра UOMO).

Все эксперты, принимавшие участие в написании настоящих рекомендаций, предоставили данные по возможному конфликту интересов, которые можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=panel>.

1.2.1. Благодарности

Рабочая группа ЕАУ выражает благодарность за поддержку и общие рекомендации проф. д-ру M. Bolla, почетному члену рабочей группы.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей [1, 2], а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации ЕАУ по РПЖ опубликованы в 2001 г. Настоящее печатное издание представляет собой обновление рекомендаций 2021 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

Во всем документе пересмотрена и обновлена литература путем анализа всех рекомендаций и создания соответствующих форм GRADE. Кроме того, внесены изменения в резюме по данным литературы и рекомендации и добавлено несколько новых разделов.

В настоящих рекомендациях обновлены все главы. В некоторые главы добавлена новая информация, в результате чего появились новые разделы и пересмотрены или добавлены новые рекомендации.

- **4.3. «Клинически значимый» рак предстательной железы**
- 5.1.2.4. Оценка риска для определения необходимости биопсии
- 5.2.2.1. Повторное определение уровня ПСА
- Таблица 5.5: Риск выявления «клинически значимого» РПЖ в зависимости от показателя шкалы PI-RADS и плотности ПСА у пациентов с клиническим подозрением на РПЖ, которым ранее не проводилась биопсия
- Раздел 5.2.7.1.4. На пути к «расширенной» прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии?

5.2.3.4. Рекомендации по оценке риска у бессимптомных пациентов

Рекомендация	СР
При отсутствии симптомов у пациентов с уровнем ПСА от 3 до 10 нг/мл и нормальным результатом ПРИ необходимо повторно определить уровень ПСА перед дальнейшим обследованием	Слабая

5.2.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по биопсии предстательной железы

При обзоре литературы, в котором изучали различные схемы биопсии, показано, что оптимальным вариантом в большинстве случаев первичной или повторной биопсии является 10 или 12-точечная биопсия, в зависимости от объема ПЖ. Кроме того, рекомендуется выполнять забор из латеральных отделов и верхушки ПЖ для максимального захвата периферической зоны [3]	3
В систематическом обзоре и метаанализе, посвященном сравнению прицельной МРТ/УЗИ fusion трансректальной и промежностной биопсии, частота выявления «клинически значимого» РПЖ была выше при промежностном доступе (86% и 73%)	2
Опубликованные данные, включая систематические обзоры и метаанализы, свидетельствуют об отсутствии превосходства какого-либо из видов fusion-биопсии (когнитивного fusion, аппаратного МРТ/УЗИ fusion или техники «in-bore».)	2

Рекомендации	СР
При объеме ПЖ около 30 см ³ необходимо проводить биопсию не менее чем из 8 точек. При большем объеме ПЖ рекомендована биопсия из 10–12 точек, поскольку с дальнейшим увеличением количества биоптатов точность метода существенно не изменяется	Сильная
Промежностная биопсия выглядит предпочтительнее, чем трансректальная	Сильная
Если на мпМРТ определяются подозрительные очаги, можно выполнить таргетную биопсию при помощи когнитивного fusion, аппаратного МРТ/УЗИ fusion или техники «in-bore»	Сильная

5.2.9.2.1. Рекомендуемые диагностические термины для описания результатов биопсии ПЖ [255]

Рекомендованная терминология	СР
Аденокарцинома, тип и подтип, наличие или отсутствие крибриформного роста	

5.3.5. Рекомендации по стадированию рака предстательной железы

Резюме по данным литературы	УД
ПЭТ/КТ с ПСМА превосходит КТ и остеосцинтиграфию по точности стадирования при РПЖ высокого риска, но к настоящему времени не получено данных по влиянию результатов на тактику лечения	1b

Локализованный РПЖ высокого риска/местно-распространенный РПЖ высокого риска	СР
Необходимо выполнить онкологический поиск, включая как минимум поперечно-срезовые изображения органов брюшной полости и малого таза и остеосцинтиграфию	Сильная
При проведении ПЭТ с ПСМА или МРТ всего тела с целью увеличить точность диагностики следует помнить об отсутствии данных по последующему изменению тактики лечения	Сильная

- 6.1.4.1.1.3.4. Радиофармацевтическая терапия

6.1.6. Общие рекомендации по активному лечению

Рекомендации	СР
Хирургическое лечение	
Нервосберегающая РПЭ не показана при высоком риске экстрапростатического распространения на основании стадии сТ, группы ISUP, мпМРТ или номограмм, объединяющих данные показатели	Слабая
Лучевая терапия	
Низкодозная брахитерапия в режиме монотерапии показана пациентам с нормальными параметрами мочеиспускания, локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска, группой ISUP 2 и $\leq 33\%$ положительных биоптатов	Сильная
Пациентам с РПЖ промежуточного риска (группа ISUP 3 и/или уровень ПСА 10–20 нг/мл) без нарушений мочеиспускания показана ЛТМИ/VMAT в комбинации с бустом низко- или высокодозной брахитерапии	Слабая
Больным РПЖ высокого риска и/или местно-распространенным РПЖ с нормальными параметрами мочеиспускания показана ЛТМИ и IGRT в комбинации с бустом низко- или высокодозной брахитерапии	Слабая

- 6.2.1.2.1 Гормональная терапия в режиме монотерапии

6.2.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска

Резюме по данным литературы	УД
Протоколы активного наблюдения основаны на систематической биопсии, но количество и интервалы между ними варьируют, и к настоящему времени отсутствует общепринятый стандарт	Не описано

Рекомендации	СР
Тактика активного наблюдения	
Отбор пациентов	
При недоступности МРТ необходимо выполнить контрольную биопсию, запланированную по протоколу	Слабая
Стратегия наблюдения	
Повторную биопсию следует выполнять как минимум каждые 3 года в течение 10 лет	Слабая
При увеличении уровня ПСА или изменении картины на ПРИ или МРТ показана повторная биопсия, а не активное лечение	Сильная
Активное лечение	
ЛТ	
Пациентам с РПЖ низкого риска и хорошими параметрами мочеиспускания показана низкодозная брахитерапия	Сильная

6.2.2.5. Рекомендации по лечению рака предстательной железы промежуточного риска

Рекомендации	СР
Тактика активного наблюдения	
Активное наблюдение показано только в тщательно отобранных случаях ($<10\%$ паттерна Gleason 4, уровень ПСА <10 нг/мл, стадия $\leq cT2a$, небольшой объем опухоли при визуализации и на биопсии [≤ 3 положительных биоптатов и протяженность опухоли в биоптате $\leq 50\%$]) или при наличии любого другого критерия РПЖ промежуточного риска при небольшом объеме опухоли при визуализации и на биопсии, если пациент информирован о более высоком риске развития метастазов	Слабая
Пациентов с РПЖ группы ISUP 3 нельзя включать в протокол активного наблюдения	Сильная
Если при контрольной систематической биопсии без учета результатов МРТ выявлено более трех положительных биоптатов или протяженность опухоли в биоптате составляет более 50%, следует повторно стадировать пациентов с РПЖ группы ISUP 2 низкого объема, включенных в протокол активного наблюдения	Слабая

ЛТ	
Пациентам с РПЖ промежуточного риска благоприятного прогноза и хорошими параметрами мочеиспускания можно проводить низкодозную брахитерапию	Сильная
Больным РПЖ промежуточного риска неблагоприятного прогноза без нарушений мочеиспускания показана низкодозная брахитерапия в комбинации с ЛТМИ/VMAT и IGRT в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев)	Слабая
Пациентам с РПЖ промежуточного риска неблагоприятного прогноза без нарушений мочеиспускания показана высокодозная брахитерапия в комбинации с ЛТМИ/VMAT и IGRT в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев)	Слабая
Если пациенты отказываются от ГТ, необходимо проводить ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT с эскалацией дозы (76–80 Гр) или умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель), либо в комбинации с бустом низко- или высокодозной брахитерапии	Слабая

6.2.3.4. Рекомендации по радикальному лечению локализованного рака предстательной железы высокого риска

Рекомендации	СР
ЛТ	
При локализованном РПЖ высокого риска показана ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT и бустом брахитерапии (высокодозной или низкодозной) и длительным курсом ГТ (2–3 года)	Слабая

6.2.4.5. Рекомендации по лечению местно-распространенного рака предстательной железы

Рекомендации	СР
ЛТ	
Пациентам с местнораспространенным РПЖ без нарушений мочеиспускания показана ЛТМИ/VMAT и IGRT с бустом брахитерапии (высоко- или низкодозной) в комбинации с длительной ГТ	Слабая
При проведении ЛТМИ/VMAT и IGRT пациентам с РПЖ стадии M0 cN1 или двумя и более факторами риска (сТ3-4, индекс Gleason ≥ 8 баллов или уровень ПСА ≥ 40 нг/мл) на область ПЖ и малого таза (при стадии cN1) необходимо назначить абиратерон на 2 года	Сильная

6.3.4.4. Рекомендации по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом

Биохимический рецидив после РПЭ	СР
После РПЭ отсутствует пороговый уровень ПСА, свидетельствующий о рецидиве	Не описано

6.4.8. Рекомендации по первой линии терапии метастатического рака предстательной железы

Рекомендация	СР
Перед началом ГТ предлагайте антагонисты ЛГРГ или орхидэктомия, особенно в случае угрозы компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкции	Сильная

6.5.16. Рекомендации по системной терапии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Рекомендации	СР
Новые препараты	
Пациентам с метастатическим КР РПЖ с одним или более метастазами и высокой экспрессией ПСМА (превышающей показатели захвата в печени) при диагностической ПЭТ/КТ с ПСМА, которым проводилось лечение, показана терапия ^{177}Lu -ПСМА-617	Сильная

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2022 г. посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Члены рабочей группы провели глубокий анализ литературы по всем вопросам, входящим в данные рекомендации. Поиск был ограничен только исследованиями, опубликованными на английском языке, в базах данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров за период с 1 мая 2020 г. по 14 апреля 2021 г. Всего были найдены 2536 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. В настоящий документ добавлены 193 новые публикации. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=appendices-publications>.

Изменения в рекомендациях сделаны только на основании данных высокого уровня доказательности (систематические обзоры с метаанализом, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и проспективные сравнительные исследования), опубликованных на английском языке. В настоящий документ добавлены 193 новые публикации. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <https://uroweb.org/guidelines/policies-and-methodological-documents/>. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [4, 5]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [6];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [7]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU. Кроме того, свой вклад в подготовку клинических рекомендаций внесли Международное общество гериатрической онкологии (SIOG), Европейское общество радиотерапии и онкологии (ESTRO), Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR), Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM) и Международное общество урологической патологии (ISUP).

2.2. Рецензирование

Перед публикацией в 2021 г. прорецензированы все главы по ЛТ, а также раздел 5.4 «Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни» и глава 8 «Качество жизни». Рабочая группа прорецензировала текст, измененный по результатам систематических обзоров.

2.3. Будущие цели

В обновление рекомендаций 2023 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров:

- систематический обзор критериев прогрессирования и качества жизни пациентов с диагностированным РПЖ;
- систематический обзор, посвященный сравнению инструментов для стратификации риска, включая методы визуализации, биомаркеры, биопсию и/или прицельную МРТ/УЗИ fusion-биопсию со стандартными классификациями (D'Amico, EAU, CAPRA и NCCN), используемыми в современных рекомендациях для прогнозирования риска биохимического рецидива, метастазов или смерти после местного лечения РПЖ. Являются ли новые инструменты для стратификации риска более предпочтительными, чем стандартные?

- систематический обзор по результатам брахитерапии в виде буста в комбинации с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) при РПЖ.
- разрабатываются лечебные алгоритмы при различных стадиях РПЖ. Данные алгоритмы будут включены в блок-схемы и интерактивные приложения.
- разработка калькулятора для оценки ожидаемой продолжительности жизни.

3. Эпидемиология и этиология

3.1. Эпидемиология

РПЖ занимает второе место по встречаемости у мужчин. В 2020 г. диагноз РПЖ установлен 1,4 млн пациентов по всему миру [8, 9]. Распространенность РПЖ на аутопсии в различных странах примерно одинакова [10]. По данным систематического обзора аутопсийных исследований, распространенность РПЖ в возрасте <30 лет составляет 5% (95% ДИ 3–8%) с увеличением отношения шансов (ОШ) в 1,7 раза (1,6–1,8) на каждые 10 лет. В возрасте >79 лет распространенность достигает 59% (48–71%) [11].

При этом встречаемость РПЖ широко варьирует в зависимости от географической зоны. Самые высокие показатели отмечаются в Австралии/Новой Зеландии и Северной Америке (далее все цифры представлены в виде стандартизованных по возрасту показателей, 111,6 и 97,2 на 100 000 соответственно) и Западной и Восточной Европе (94,9 и 85), в основном из-за скрининга простатического специфического антигена (ПСА) и возрастной популяции. Встречаемость РПЖ ниже в Восточной, Южной и Центральной Азии (10,5 и 4,5), однако наблюдается рост [12]. Традиционно низкие показатели в Восточной и Южной Европе постепенно увеличиваются [9, 10]. Встречаемость и распределение по стадиям соответствуют биологическим, генетическим факторам и/или факторам образа жизни, но на показатели также влияют национальные или международные рекомендации по скринингу и диагностике РПЖ (см. раздел 5.1) [13].

Показатели смертности от РПЖ по всему миру варьируют слабее, хотя они выше в популяциях выходцев из стран Африки (Карибские страны – 29 на 100 000, Черная Африка – 19–24 на 100 000), промежуточные в США и очень низкие в Азии (2,9 на 100 000 в Южной и Центральной Азии) [9].

3.2. Этиология

3.2.1. Семейный анамнез/генетические факторы

Семейный анамнез и расовая/этническая принадлежность связаны с повышенной встречаемостью РПЖ, что свидетельствует о генетической предрасположенности [14, 15]. Лишь у небольшой части пациентов развивается истинно наследственный РПЖ. У больных наследственным РПЖ, как правило, диагноз устанавливают на 6–7 лет раньше, чем в среднем, но клиническое течение по другим параметрам, включая агрессивность, не отличается [14, 16].

Согласно анализу крупной базы данных в США, у 2,18% лиц с наследственным РПЖ относительный риск (ОР) установления диагноза составляет 2,30, выявления в раннем возрасте – 3,93, смерти от РПЖ – 2,21, «клинически значимого» РПЖ – 2,32 [17]. Данные показатели превышают таковые для семейных форм РПЖ (два и более родственников первой или второй линии с РПЖ по одной стороне родословной) или семейных синдромов, например наследственного рака молочной железы и яичника, а также синдрома Линча. По данным шведского популяционного исследования, вероятность наличия РПЖ высокого риска в возрасте 65 лет составляет 11,4% (по сравнению с 1,4% в общей популяции) [18].

3.2.1.1. Герминальные мутации и рак предстательной железы

При полногеномном поиске ассоциаций выявлено 100 основных локусов чувствительности, обуславливающих риск РПЖ [19–21]. Вне зависимости от стадии, частота герминальных мутаций составляет 15–17% [22, 23]. Giri и соавт. изучали генетические данные больных метастатическим РПЖ в США [22]. У 15,6% пациентов выявлены мутации в анализируемых генах (BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN и TP53), а у 10,9% больных – герминальные патогенные варианты в генах, участвующих в процессах репарации ДНК (см. табл. 5.2). Чаще всего встречались мутации в генах BRCA2 (4,5%), CHEK2 (2,2%), ATM (1,8%) и BRCA1 (1,1%) [22].

По данным Castro и соавт., частота носительства мутации у неоперированных пациентов с диагнозом метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (КР РПЖ), которым проводился анализ 107 генов репарации ДНК, составила 16,2% [24].

Nicolosi и соавт. проанализировали частоту и распределение положительных герминальных вариантов у 3607 больных РПЖ. Согласно результатам, мутации выявлены у 620 (17,2%) пациентов [23]. Встречаемость герминальных мутаций в генах, опосредующих процессы репарации ДНК, у мужчин с метастатическим РПЖ составляет 11,8% [25].

Таргетный геномный анализ позволит определить семьи, в которых встречаются гены, связанные с повышенным риском РПЖ [26, 27].

В проспективном когортном исследовании мужчин-носителей BRCA1 и BRCA2, проведенном Nyberg и соавт., подтверждена связь между BRCA2 и агрессивным РПЖ [28]. Мутации в кластерном регионе гена BRCA2 повышают развития РПЖ. Castro и соавт. проанализировали результаты 2019 пациентов с РПЖ (18 носителей мутации BRCA1, 61 – BRCA2 и 1940 – без мутации). У пациентов с герминальными мутациями BRCA1/2 чаще наблюдались группа ISUP ≥ 4 , стадия T3/T4, поражение лимфоузлов (ЛУ) и метастазы на момент установки диагноза [29]. Результаты местного лечения у носителей мутации гена чувствительности BReast-CAnCER хуже, чем у пациентов без мутации [30].

В ретроспективном исследовании показано, что у 313 пациентов, которые умерли от РПЖ, комбинированная частота мутаций BRCA1/2 и ATM была выше (6,07%), чем у 486 больных с локализованным РПЖ низкого риска (1,44%) [31].

В исследовании IMPACT оценивали прицельный скрининг ПСА у носителей мутаций BRCA1/2 в возрасте 40–69 лет (ежегодный анализ; биопсию рекомендовали при повышении уровня ПСА $>3,0$ нг/мл) [32]. Через три года скрининга у носителей BRCA2 показатели РПЖ и пропорция «клинически значимых» опухолей были выше, а возраст при диагностике ниже, чем у остальных пациентов. Влияние мутации BRCA1 на РПЖ не определено. Между носителями мутации BRCA1 и остальной группой не выявлено различий в возрасте или характеристиках опухоли. Ограничения исследования IMPACT включают отсутствие данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) и прицельной биопсии, поскольку оно проводилось до внедрения новых протоколов.

Аналогично Maпо и соавт. выявили в израильской когорте более высокую частоту злокачественных опухолей у мужчин с мутациями BRCA1 и BRCA2. В отличие от результатов исследования IMPACT встречаемость РПЖ была более чем в 2 раза выше у носителей мутации BRCA1 (8,6 и 3,8%) по сравнению с общей популяцией [33].

3.2.2. Факторы риска

Различные экзогенные факторы и факторы окружающей среды могут играть роль в развитии или прогрессировании от латентного до «клинически значимого» РПЖ [34]. У мужчин в Японии риск РПЖ ниже, чем у жителей западных стран, однако у японцев, переехавших в Калифорнию, риск возрастает и приближается к риску развития РПЖ у американцев, свидетельствуя о роли факторов окружающей среды или диетических факторов [35]. В настоящее время не разработано эффективной диетической или фармакологической профилактики.

3.2.2.1. Метаболический синдром

Среди отдельных компонентов метаболического синдрома артериальная гипертензия ($p = 0,035$) и окружность талии >102 см ($p = 0,007$) коррелируют с увеличением риска РПЖ, однако наличие трех и более компонентов связано со снижением риска (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,60–0,82) [36, 37].

3.2.2.1.1. Сахарный диабет/метформин

На популяционном уровне у мужчин, принимающих метформин (но не другие пероральные гипогликемические препараты), ниже риск выявления РПЖ, чем у лиц, никогда его не употреблявших (скорректированное ОШ 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96) [38]. У 540 пациентов с сахарным диабетом, входивших в исследование Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), прием метформина не был связан с риском РПЖ (ОШ 1,19; $p = 0,50$), вследствие чего его не рекомендуется назначать в качестве профилактического средства [39]. В продолжающемся исследовании Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) оценивают прием метформина у пациентов с местно-распространенным РПЖ [40].

3.2.2.1.2. Холестерин/статины

В метаанализе 14 крупных проспективных исследований не выявлено связи между уровнем общего холестерина крови, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и общим

риском РПЖ или риском РПЖ высокой степени злокачественности [36]. В исследовании REDUCE не подтверждено превентивного эффекта статинов в отношении РПЖ [37].

3.2.2.1.3. Ожирение

По данным многофакторного анализа исследования REDUCE, ожирение связано с более низким риском РПЖ низкой степени злокачественности (ОШ 0,79; $p = 0,01$), но более высоким риском РПЖ высокой степени злокачественности (ОШ 1,28; $p = 0,042$) [41]. Это влияние преимущественно объясняется скорее факторами окружающей среды, определяющими рост/индекс массы тела (ИМТ), чем генетически детерминированным увеличением роста или ИМТ [42].

3.2.2.2. Диетические факторы

В литературе описана связь между различными диетическими факторами и РПЖ (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Диетические факторы, связанные с РПЖ

Алкоголь	Высокое потребление, а также полное воздержание от алкоголя повышают риск РПЖ и смерти от РПЖ [43]. В метаанализе показана дозозависимая связь с РПЖ [44]
Кофе	Потребление кофе связано со снижением риска РПЖ. Объединенный ОР для подгруппы наибольшего потребления составляет 0,91 [45]
Молочные продукты	Обнаружена слабая корреляция между высоким уровнем белка в молочных продуктах и риском РПЖ [46]
Жиры	Не выявлено связи между приемом длинных цепей омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и РПЖ [47]. Не исключена связь между потреблением жареной пищи и риском РПЖ [48]
Томаты (ликопен/каротины)	В метаанализах выявлена тенденция к благоприятному влиянию томатов (преимущественно ликопенов) на встречаемость РПЖ [49, 50], но в РКИ, в которых сравнивали ликопен и плацебо, не выявлено снижения частоты РПЖ [51]
Мясо	В метаанализе не показано связи между потреблением красного или обработанного мяса и РПЖ [52]
Соя (фитоэстрогены (изофлавоны/кумestаны))	По данным метаанализа, прием фитоэстрогенов снижает риск РПЖ [53]. С одной стороны, потребление сои связано со снижением риска выявления РПЖ, а с другой стороны, с повышением риска местнораспространенного РПЖ [54, 55].
Витамин D (25(OH)D)	Описана U-образная связь: низкая и высокая концентрации витамина D повышают риск развития РПЖ, с увеличением риска рака высокой степени злокачественности [55, 56]
Селен/витамин E	Описана обратная связь уровня селена в крови, но в большей степени его уровня в ногтях (отражает длительное воздействие) с агрессивным РПЖ [57, 58]. При этом препараты селена и витамина E не влияют на встречаемость РПЖ [59]

3.2.2.3. Гормонально активные препараты

3.2.2.3.1. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

Хотя ингибиторы 5-альфа-редуктазы могут иметь профилактический эффект или обуславливать более позднее развитие РПЖ (около 25%, только РПЖ группы ISUP 1), необходимо взвесить это преимущество с побочными эффектами препаратов и более высокой частотой выявления РПЖ высокого риска, хотя это не влияет на показатели смертности [60-63]. Ни один из ингибиторов 5-альфа-редуктазы не зарегистрирован по этому показанию Европейским медицинским агентством (ЕМА).

3.2.2.3.2. Тестостерон

У мужчин с гипогонадизмом заместительная терапия тестостероном не повышает риск РПЖ [64]. По данным объединенного анализа, средний риск РПЖ ниже у пациентов с очень низкой концентрацией свободного тестостерона (нижний дециль) (ОШ 0,77) [65].

3.2.2.4. Другие факторы риска

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника выше риск выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 (отношение рисков 4,04) по сравнению с общей популяцией [66]. Облысение связано с более высоким риском смерти от РПЖ [67]. Гонорея повышает риск развития РПЖ (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,14–1,52) [68]. По данным метаанализа, профессиональная вредность также играет свою роль – работа в ночные смены повышает риск РПЖ (2,8%; $p = 0,030$) [69]. Курение сигарет увеличивает риск смерти от РПЖ (ОР 1,24; 95% ДИ 1,18–1,31) и связано с неблагоприятными морфологическими характеристиками и прогнозом, даже после отказа от курения [70, 71]. В метаанализе показана положительная связь между производственным воздействием кадмия (уровень риска нельзя определить вследствие различий в исследованиях) и риском РПЖ. Связь с непроизводственным воздействием отсутствует, возможно из-за более низкого уровня кадмия [70]. Наличие вируса папилломы человека 16-го типа повышает риск РПЖ [72]. Плазменная концентрация эстрогенного инсектицида хлордекона связана с увеличением риска РПЖ (ОШ 1,77 для верхнего тертиля показателей выше порога выявления) [74].

Ранее предполагаемая связь многих факторов с повышенным риском РПЖ, включая вазэктомию [75] и самостоятельно выявленные акне [76], не подтвердилась. В литературе опубликованы противоречивые данные о связи приема аспирина или нестероидных противовоспалительных средств и риска РПЖ [77, 78].

Воздействие ультрафиолетовых лучей снижает риск РПЖ (отношение рисков 0,91; 95% ДИ 0,88–0,95) [79]. Циркумцизио обладает небольшим протективным эффектом [80]. Частая эякуляция (≥ 21 раз в месяц и чаще по сравнению с 4–7 разами) снижает риск РПЖ на 20% [81].

Полученные к настоящему времени зависимости не свидетельствуют о причинно-следственной связи между развитием РПЖ, диетическими и другими факторами, и по этой причине не разработано эффективных стратегий профилактики.

3.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии

Резюме по данным литературы	УД
РПЖ представляет собой важную проблему для мужчин. Встречаемость зависит преимущественно от возраста	3
Генетические факторы связаны с риском (агрессивного) РПЖ	3
Различные экзогенные факторы и факторы окружающей среды влияют на риск развития и прогрессирования РПЖ	3
Препараты селена или витамина Е не обладают профилактическим действием в отношении РПЖ	2a
У мужчин с гипогонадизмом заместительная терапия тестостероном не повышает риск РПЖ	2
В настоящее время нельзя дать четких рекомендаций по профилактическим или диетическим мероприятиям для снижения риска развития РПЖ	1a

4. Классификация и системы стадирования

4.1. Классификация

Целью классификации опухолей является объединение пациентов со схожими клиническими результатами, что позволяет разработать исследования относительно однородных групп пациентов, сравнивать клинические и морфологические данные, полученные в различных клиниках по всему миру, и составлять рекомендации по лечению. В настоящих рекомендациях используются классификация по стадированию РПЖ 2017 г. «Опухоль, лимфоузлы, метастазы» (TNM, табл. 4.1) [82] и градация РПЖ по группам риска EAU, основанная на классификации D'Amico (табл. 4.2) [83]. В последней классификации разделены пациенты с сопоставимым риском биохимического рецидива после РПЭ или ДЛТ. Проведение МРТ и таргетной биопсии может привести к сдвигу стадии в системах классификации риска [84].

Таблица 4.1. TNM-классификация РПЖ [80]

<p>Т – первичная опухоль</p> <p>Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли</p> <p>T0 – первичная опухоль не определяется</p> <p>T1 – клинически не определяемая опухоль, непальпируемая и не выявляемая при визуализации (невизуализируемая)</p> <p>T1a – опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании не более чем в 5% удаленной ткани</p> <p>T1b – опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании более чем в 5% удаленной ткани</p> <p>T1c – опухоль выявлена при пункционной биопсии (выполненной, например, по поводу повышенного уровня ПСА)</p> <p>T2 – опухоль пальпируется и локализована в предстательной железе (ПЖ)</p> <p>T2a – опухоль занимает не более половины одной доли ПЖ</p> <p>T2b – опухоль занимает более половины одной доли ПЖ, но не распространяется на вторую долю</p> <p>T2c – опухоль занимает обе доли ПЖ</p> <p>T3 – опухоль прорастает за пределы капсулы ПЖ</p> <p>T3a – экстракапсулярное прорастание (одностороннее или двустороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря</p> <p>T3b – опухоль прорастает в один или оба семенных пузырька</p> <p>T4 – опухоль сростается или распространяется на окружающие ткани, помимо семенных пузырьков (к наружному сфинктеру, прямой кишке, мышцам, поднимающим задний проход, и/или стенкам таза)</p>
<p>N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)¹</p> <p>Nx – недостаточно данных для оценки регионарных ЛУ</p> <p>N0 – метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют</p> <p>N1 – метастазы в регионарных ЛУ</p>
<p>M – отдаленные метастазы²</p> <p>Mx – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов</p> <p>M0 – отдаленные метастазы отсутствуют</p> <p>M1 – отдаленные метастазы</p> <p>M1a – метастазы в одном или более нерегионарных ЛУ</p> <p>M1b – метастазы в кости(-ях)</p> <p>M1c – метастазы в других тканях и органах</p>

¹ Метастазы размером не более 0,2 см относятся к стадии pNmi.

² При наличии более одной локализации метастазов стадирование следует проводить с учетом наиболее распространенного процесса. (p)M1c является наиболее поздней стадией.

Клиническая стадия Т зависит только от результатов ПРИ; в классификации TNM не учитываются результаты методов визуализации. Морфологическая классификация основана на гистологическом исследовании препарата и во многом соответствует клинической классификации, за исключением стадии T1c и подстадий T2. Морфологическую стадию pT1a/b/c не устанавливают и все гистологически подтвержденные локализованные РПЖ после РПЭ относят к стадии pT2. В настоящее время Международное общество против рака (UICC) не разделяет стадию pT2 на подстадии [82].

Следует отметить, что EANM недавно предложила классификацию «miTNM» (TNM с методами молекулярной визуализации), в которой учитываются результаты позитронно-эмиссионной томографии с простатспецифическим мембранным антигеном (ПЭТ с ПСМА) [85]. Стадии miT, miN и miM превосходят по прогностической значимости стадии T, N и M из-за «феномена Уилла Роджерса». Необходимо провести исследования, чтобы оценить, насколько изменяется прогноз, а также определить практическое значение данной классификации [86].

4.2. Индекс Gleason и группы ISUP 2014 г. В первоначальной версии системы Gleason была предложена градация гистологической структуры опухоли по пятибалльной шкале (от 1 до 5), но в 2005 г., а затем в 2014 г. разработана модифицированная шкала ISUP, в которую не входят паттерны 1 и 2 [87, 88]. Модифицированный индекс Gleason (ИГ) РПЖ в биопсийном материале (система ISUP 2005 г.) рассчитывается как сумма самого распространенного паттерна (первичного) и второго по объему паттерна (вторичного), если присутствуют два паттерна. Если определяется только один паттерн, сумма рассчитывается простым его удвоением. При наличии трех паттернов

необходимо суммировать самый распространенный паттерн и паттерн с самым высоким баллом, вне зависимости от пропорции, которую он занимает. При определении индекса Gleason следует также указывать степень злокачественности внутрипротоковой карциномы [89]. Помимо описания характеристик РПЖ в каждом биоптате нужно указывать суммарный индекс Gleason на основании положительных биоптатов. Суммарный индекс Gleason устанавливают с учетом пропорции РПЖ с различным индексом Gleason в биоптатах. На конференции ISUP 2014 г. по РПЖ предложена концепция разделения индекса Gleason по группам риска [88, 90] от 1 до 5 (табл. 4.3).

Кроме того, описана стратификация РПЖ промежуточного риска на две группы. В рекомендациях NCCN его подразделяют на группу благоприятного и неблагоприятного прогноза (группа ISUP 3 и/или $\geq 50\%$ положительных биоптатов и/или не менее двух критериев промежуточного риска) [91].

Таблица 4.2. Группы риска ЕАУ по биохимическому рецидиву локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы

Определение			
Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск	
ПСА <10 нг/мл, индекс Глисона <7 (группа ISUP 1), стадия cT1-2a	ПСА 10–20 нг/мл или индекс Глисона 7 (группа ISUP 2/3) или стадия cT2b	ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона >7 (группа ISUP 4/5), стадия cT2c	Любой уровень ПСА Любой индекс Глисона cT3-4 или cN+ Любая группа ISUP
Локализованный процесс			Местнораспространенный процесс

Таблица 4.3. Группы степени злокачественности рака предстательной железы по классификации Международного общества уропатологов 2014 г.

Индекс Глисона	Группа
2–6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4) или (3 + 5) или (5 + 3)	4
9–10	5

4.3. «Клинически значимый» рак предстательной железы

Термин «клинически значимый» широко применяется для разделения РПЖ, который может прогрессировать и приводить к летальному исходу, от других типов рака, которые не несут такого риска. Стратификация РПЖ имеет особенно важное значение, учитывая высокую встречаемость «клинически незначимого» рака, не представляющего угрозы жизни [11]. Основным недостатком скрининга ПСА является высокий риск избыточного лечения «клинически незначимого» рака с развитием осложнений [92].

Тем не менее, достаточно трудно определить, что представляет собой «клинически значимый» и «клинически незначимый» РПЖ. В крупных исследованиях препаратов после РПЭ показано, что при РПЖ группы ISUP 1 экстрапростатическое распространение встречается крайне редко (0,28% у 2502 пациентов), а инвазия в семенные пузырьки или ЛУ вообще не описана [93, 94]. Как следствие, опухоли группы ISUP 1 можно считать «клинически незначимыми», поскольку, несмотря на гистологические признаки рака, они не имеют клинических проявлений злокачественности.

Тем не менее, тактика лечения по поводу РПЖ группы ISUP 1 определяется после биопсии, а не РПЭ. Применение прицельной МРТ/УЗИ fusion- и систематической биопсии позволило в значительной степени повысить точность диагностики [95], однако ошибки при заборе биоптатов по-прежнему приводят к пропуску более агрессивных очагов. Это особенно касается тех случаев, когда при МРТ выявлен подозрительный очаг, а на биопсии диагностирован только РПЖ группы ISUP 1.

Другой проблемой в определении «клинически незначимого» рака является возможность прогрессирования РПЖ группы ISUP 1 до более агрессивного с течением времени, в результате чего при повторной биопсии будет выявлен «клинически значимый» РПЖ [96].

В этой связи, хотя РПЖ группы ISUP 1 можно описать как «клинически незначимый», важно также учитывать и другие факторы, например использование методов визуализации перед биопси-

ей и правильность забора биоптатов. При сочетании с клиническими факторами низкого риска (см. табл. 4.2) РПЖ группы ISUP 1 представляет собой РПЖ низкого риска, при котором предпочтительными вариантом является активное наблюдение или выжидательная тактика (ВТ; см. разделы 6.1.1.2 и 6.1.1.3). Следует отметить, что хотя РПЖ группы ISUP 1 расценивается как «клинически незначимый», данный факт не означает, что его можно игнорировать; скорее его можно безопасно наблюдать.

Результаты эпидемиологических и аутопсийных исследований свидетельствуют о том, что в ряде случаев РПЖ группы ISUP 2 может не проявляться в течение жизни [97], что также связано с риском избыточного лечения. Согласно настоящим рекомендациям, ряду пациентов с РПЖ промежуточного риска можно предлагать активное наблюдение [91], однако не разработаны точные критерии отбора [98].

В последних публикациях приводятся другие определения «клинически значимого» РПЖ – как правило это опухоли группы ISUP ≥ 2 или даже ≥ 3 , что указывает на отсутствие консенсуса и постоянное изменение критериев [99–102]. В ряде исследований авторы используют более одного определения [103, 104]. Хотя получено недостаточно данных, чтобы точно определить, что представляет собой «клинически значимый» РПЖ, важно, чтобы авторы, описывающие его в своих исследованиях, четко указывали, каким образом был диагностирован РПЖ.

4.4. Прогностическая значимость стратификации

Более точная стратификация клинически разнородной подгруппы РПЖ промежуточного риска позволяет проводить индивидуализированное лечение [105, 106]. Тем не менее, оптимальная стратификация и тактика лечения до конца не определены.

4.5. Рекомендации по классификации и стадированию

Рекомендации	СР
Для стадирования РПЖ необходимо использовать систему TNM	Сильная
Для определения степени злокачественности РПЖ необходимо использовать систему ISUP 2014 г.	Сильная

5. Диагностика

5.1. Скрининг и раннее выявление

5.1.1. Скрининг

Под популяционным или массовым скринингом понимается обследование мужчин без симптомов заболевания (входящих в группу риска). Обычно он организуется министерством здравоохранения. Массовый скрининг преследует две главные цели:

- снижение смертности от РПЖ;
- сохранение качества жизни, выраженное в увеличении продолжительности жизни с поправкой на качество жизни (индекс QUALY).

В индустриальных странах прослеживаются чрезвычайно неоднородные показатели смертности от РПЖ [107]. Хотя в большинстве западных стран наблюдается снижение смертности от РПЖ, показатели значительно варьируют. В настоящее время скрининг РПЖ является одной из наиболее противоречивых тем в урологической литературе [108].

Снижение показателей смертности в США объясняется широким активным скринингом [109]. В 2012 г. группа экспертов США по профилактике заболеваний (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) выпустила рекомендации против систематического скрининга ПСА [92], которые были поддержаны Американской ассоциацией урологов в 2013 г. [110], что привело к более редкому назначению анализа ПСА для раннего выявления РПЖ [111]. Уменьшение охвата скринингом ПСА связано с повышением пропорции поздних стадий при диагностике РПЖ (на 6% для метастатического РПЖ) [13, 112–115]. Хотя смертность от РПЖ в течение последних 20 лет после введения скрининга ПСА снизилась [116], с 2008 г. начала расти встречаемость поздних стадий и, возможно, показатели канцероспецифической смертности, с более быстрыми темпами с 2012 г. [117]. Кроме того, скрининг ПСА на уровне популяции связан со снижением отдаленной канцероспецифической смертности [118, 119]. При этом временная взаимосвязь между анализом ПСА и снижением смертности, а также увеличение смертности сразу же после рекомендаций USPSTF и Американской ассоциации урологов ставят под сомнение прямую причинно-следственную связь между ними.

В 2017 г. USPSTF опубликовала обновленные данные, согласно которым необходимо информировать мужчин в возрасте 55–69 лет о преимуществах и недостатках скрининга на основе

ПСА, поскольку он дает небольшое преимущество в выживаемости. USPSTF повысила степень этой рекомендации до С [120], хотя ранее она имела степень D [120-122]. Это подчеркивает тот факт, что решение о скрининге должно приниматься на индивидуальной основе. Для мужчин старше 70 лет сохранена степень рекомендации D. Это отражает значительный сдвиг от рекомендаций не проводить скрининг на основе ПСА (степень D) до предложения проводить скрининг отдельным мужчинам в зависимости от индивидуальных обстоятельств.

Сравнение систематического и оппортунистического скрининга показало гипердиагностику и снижение смертности в группе систематического скрининга по сравнению с гипердиагностикой и в лучшем случае пограничным преимуществом в выживаемости в группе оппортунистического скрининга [123].

Основным резюме данных, опубликованных по скринингу РПЖ, считается Кокрейновский обзор, проведенный в 2013 г. [124]. Позднее опубликовано его обновление [125]. Последние результаты (основаны на литературном поиске до 3 апреля 2013 г.) практически идентичны результатам анализа 2009 г.:

- скрининг позволяет увеличить диагностику РПЖ (ОР 1,3; 95% ДИ 1,02–1,65);
- скрининг позволяет выявить большее число локализованных РПЖ (ОР 1,79; 95% ДИ 1,19–2,70) и меньшее число распространенных РПЖ (Т3-4, N1, M1) (ОР 0,80, 95% ДИ 0,73–0,87);
- по результатам пяти РКИ, включавших более 341 000 мужчин, не выявлено преимуществ в канцероспецифической выживаемости (ОР 1,00; 95% ДИ 0,86–1,17). Этот показатель был основным оцениваемым критерием во всех крупных исследованиях;
- по результатам четырех РКИ, не показано преимущества в общей выживаемости (ОР 1,00; 95% ДИ 0,96–1,03).

Во включенных исследованиях использовали различные виды и интервалы для скрининга пациентов, которым ранее выполнялся анализ ПСА. Ни в одном из них не применяли калькуляторы риска, МРТ перед биопсией (по сравнению с однократным повышением уровня ПСА) или активное наблюдение (в качестве альтернативы РПЭ), что не соответствует современным подходам.

Согласно результатам двух крупнейших исследований скрининга (ERSPC и PLCO), метод диагностики (биопсия) не связан с увеличением смертности в течение 120 дней у мужчин, которым проводился скрининг, по сравнению с контрольными группами. Противоположные данные получены в канадском исследовании скрининга – показатели составили 1,3 и 0,3% соответственно [126]. Повышенная диагностика всегда приводит к избыточному лечению и, следовательно, к негативным последствиям. Влияние на качество жизни по-прежнему неизвестно, но ни в одном из исследований не показано отрицательного влияния на популяционном уровне [127-129]. Это стало основой для настоятельных рекомендаций против популяционного систематического скрининга во всех странах, включая Европу.

По данным исследования Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP), если рассматривать скрининг ПСА, недостаточно выполнения одного анализа. В данном исследовании сравнивали выявление РПЖ у мужчин в возрасте 50–69 лет при однократном скрининге ПСА и отсутствии скрининга (контрольная группа). При однократном скрининге выявлено больше РПЖ низкого риска, но при медиане наблюдения 10 лет показатели канцероспецифической смертности не отличались [130].

В 2013 г. получены обновленные результаты 16-летнего наблюдения в европейском рандомизированном исследовании скрининга РПЖ (ERSPC) (табл. 5.1) [131]. Основным выводом стало то, что при увеличении длительности наблюдения снижение смертности остается неизменным (21 и 29% после поправки на несоблюдение схемы наблюдения). При этом число пациентов, которым необходимо провести скрининг и лечение, снижается и в настоящее время ниже аналогичных показателей для рака молочной железы [131, 132]. При длительном наблюдении пациентов (медиана 16,7 года) в исследовании PLCO (скрининг рака ПЖ, легкого, толстой кишки и яичника) не выявлено преимущества в выживаемости в группе скрининга. При этом показано увеличение количества РПЖ с индексом Gleason от 2 до 6 баллов на 17% и снижение пропорции РПЖ с индексом Gleason 8–10 баллов [133].

Таблица 5.1. Данные наблюдения из исследования ERSPC [131]

Годы наблюдения	Число пациентов, которым необходимо провести скрининг	Число пациентов, которым необходимо провести лечение
9	1410	48
11	979	35
13	781	27
16	570	18

В большинстве исследований скрининг включал анализ уровня ПСА и биопсию ПЖ. В то же время появляются данные по скринингу с использованием МРТ. Роль данного метода изучалась в двух РКИ. В исследовании не меньшей эффективности STHLM3 рандомизировали мужчин с уровнем ПСА >3 нг/мл в группу стандартной биопсии (10-12 точек) и группу МРТ с проведением стандартной и дополнительной прицельной биопсией из выявленных очагов. В первой группе выполнено в два раза больше биопсий. По данным анализа «по намеренному лечению», частота «клинически значимого» РПЖ (группа ISUP >1) составила 18% и 21% соответственно, а «клинически незначимого» – 12% и 4% соответственно [134]. Во втором исследовании IP1-PROSTAGRAM (уровень ПСА >3 нг/мл; очаги по шкале MRI Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS) >2 баллов) показана более высокая частота выявления «клинически значимого» РПЖ по сравнению со стандартной биопсией под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [135].

Интеграция МРТ в протокол биопсии позволяет уменьшить количество пациентов, которым проводится биопсия, и выявить больше «клинически значимых» и меньше «клинически незначимых» опухолей [134, 135].

В настоящее время получено недостаточно данных, чтобы рекомендовать систематический скрининг, однако возрастает интерес к раннему индивидуализированному выявлению РПЖ.

5.1.2. Раннее выявление

Индивидуализированная риск-адаптированная стратегия раннего выявления по-прежнему связана со значительным риском гипердиагностики. Важно понимать, что единственный способ уменьшить перелечивание – это оборвать связь между диагностикой и активным лечением, при этом сохраняя потенциальное преимущество раннего выявления РПЖ у мужчин, которые хотят этого [15, 136].

5.1.2.1. Факторы риска

Группа повышенного риска РПЖ включает мужчин в возрасте старше 50 лет [137], или старше 45 лет при отягощенном семейном анамнезе (по отцовской и материнской линии) [138], или у представителей афроамериканской расы [139, 140]. У мужчин африканского происхождения чаще выявляются поздние стадии РПЖ [141] и выше риск повышения стадии после РПЭ по сравнению с лицами европеоидной расы (49 и 26%) [142].

Генетические мутации, например BRCA2, связаны с повышенным риском прогрессирования [143, 144]. При скрининге ПСА у носителей мутации BRCA1 и 2 выявлено больше «клинически значимых» опухолей в молодом возрасте, чем в контрольной группе [32, 33].

Кроме того, у мужчин с уровнем ПСА <1 нг/мл в возрасте 40 лет и <2 нг/мл в возрасте 60 лет ниже риск смерти от РПЖ или выявления метастатического РПЖ через несколько десятков лет [145, 146].

5.1.2.2. Первичная оценка риска с помощью ПСА и пальцевого ректального исследования

Если после информированной беседы мужчина согласен на раннее выявление РПЖ, необходимо выполнить ПРИ и анализ крови на ПСА [147] и повторить их в случае отклонений от нормы [130]. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ), выполняемое врачами первичного звена, имеет чувствительность и специфичность менее 60%, возможно вследствие отсутствия достаточного опыта, вследствие чего нельзя рекомендовать ПРИ для исключения РПЖ [148].

Оптимальный интервал для анализа ПСА и ПРИ не определен, поскольку в проспективных исследованиях получены различные результаты. На основании исходного уровня ПСА можно использовать риск-адаптированную стратегию. Анализ ПСА можно проводить каждые два года у мужчин группы высокого риска или отложить на 8–10 лет у мужчин группы низкого риска с уровнем ПСА <1 нг/мл в возрасте 40 лет или <2 нг/мл в возрасте 60 лет и неотягощенным семейным анамнезом [149]. Результаты анализа ERSPC поддерживают рекомендацию о восьмилетнем интервале между скринингом у мужчин с исходным уровнем ПСА <1 нг/мл, поскольку менее чем у 1% из них при четырехлетнем наблюдении уровень ПСА становится выше порога для биопсии (3 нг/мл). Через 8 лет РПЖ выявляется примерно у 1% мужчин [150]. Необходимо подтвердить на популяционном уровне отдаленное преимущество в выживаемости и качестве жизни при увеличении интервала между анализами ПСА (до 8 лет).

5.1.2.3. Оценка риска, сопутствующие заболевания и ожидаемая продолжительность жизни

По данным Гетеборгского центра исследования ERSPC, возраст, после которого не следует предпринимать попытки раннего выявления РПЖ, до конца не определен, но он зависит от ожидаемой продолжительности жизни. На основании результатов исследований PIVOT и ERSPC, раннее выявление не принесет пользы мужчинам с ожидаемой продолжительностью жизни менее 15 лет. Кроме того, хотя не существует простого метода определения ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующие заболевания име-

ют как минимум такое же значение, как и возраст. Подробный обзор можно найти в разделе 5.4 «Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни» и рекомендациях SIOG [151].

5.1.2.4. Оценка риска для определения необходимости биопсии

В настоящее время доступны различные инструменты для определения необходимости выполнения биопсии с целью диагностики РПЖ.

Калькуляторы риска, в которые включены клинические данные (возраст, данные ПРИ, уровень ПСА и т.д.) помогают определить возможный риск РПЖ у конкретного пациента, тем самым позволяя уменьшить число ненужных биопсий. В настоящее время доступно несколько инструментов, разработанных по результатам когортных исследований:

- из когорты ERSPC: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>. В 2017 г. представлена обновленная версия для прогнозирования РПЖ низкого и высокого риска по классификации ISUP и наличия крибриформного роста [152];
- из когорты PCPT: PCPTRC 2.0 <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>;
- из канадской когорты: <http://sunnybrook.ca/content/?page=occ-prostatecalc> (среди прочих).

МРТ ПЖ позволяет стратифицировать подозрительные на РПЖ очаги в группу низкого и высокого риска на основании 5-балльной шкалы риска наличия «клинически значимого» РПЖ [шкала PI-RADS v2.1 от 2019 г.]. По данным метаанализа инструментов для оценки риска, при показателе 2 балла «клинически значимый» РПЖ выявляют у 9% (5–13%), 3 балла – 16% (7–27%), 4 балла – 59% (39–78%) и 5 баллов – 85% пациентов (73–94%) [153]. При показателе шкалы PI-RADS 3–5 баллов рекомендуется выполнять биопсию [154]. МРТ ПЖ и прицельная fusion-биопсия имеют по крайней мере не меньшую диагностическую точность в выявлении «клинически значимого» РПЖ, чем систематическая биопсия [155]. Тем не менее, стратегия определения показаний к биопсии по данным МРТ (без выполнения систематической биопсии), позволяя уменьшить число ненужных биопсий, приводит к пропуску небольшого количества «клинически значимых» РПЖ [156] (см. раздел 5.2.4.2.4)

Самым сильным прогностическим фактором в калькуляторах риска является плотность ПСА. При изучении комбинации плотности ПСА и МРТ [157–162] показана точность в отборе пациентов на биопсию и безопасность в избегании ненужных биопсий (см. раздел 5.2.4.2.6.3).

Для более точной диагностики и стратификации риска РПЖ предложены различные биомаркеры мочи и крови, а также опухолевой ткани. Они могут позволить избежать выполнения ненужной биопсии ПЖ. С целью их валидации необходимо провести больше исследований [163], поскольку опубликованных данных недостаточно, чтобы внедрить эти маркеры в программы рутинного скрининга (см. раздел 5.2.3).

5.1.3. Генетический анализ на наследственный рак предстательной железы

Накапливаются данные о важности внедрения генетического консультирования и анализа герминальных мутаций для раннего выявления или лечения РПЖ [164]. В настоящее время доступен ряд коммерческих скрининговых панелей для анализов основных генов, связанных с РПЖ [139]. При этом остается неясным, когда следует проводить анализ и как его результаты повлияют на лечение локализованного и метастатического РПЖ. Герминальные мутации BRCA1 и BRCA2 выявляются примерно у 0,2–0,3% лиц в общей популяции [166]. Важно понимать различие между анализом соматических мутаций, выполняемых в препарате опухоли, и исследованием герминальных мутаций, которое проводят по крови или слюне для определения наследственных мутаций. Генетическое консультирование проводится до и после генетического анализа.

Герминальные мутации обуславливают развитие агрессивного РПЖ. Как следствие, анализ на герминальные мутации показан следующим группам мужчин с отягощенным личным и семейным анамнезом по РПЖ или другим типам опухолей, связанных с мутацией генов, опосредующих процессы репарации ДНК:

- пациентам с метастатическим РПЖ;
- больным РПЖ высокого риска при наличии члена семьи, у которого РПЖ диагностирован в возрасте <60 лет;
- больным РПЖ при наличии нескольких членов семьи, у которых РПЖ диагностирован в возрасте <60 лет или которые умерли от РПЖ;
- мужчинам с семейным анамнезом герминальных мутаций высокого риска или отягощенным анамнезом по злокачественным опухолям по одной родственной линии.

С целью разработки новой парадигмы скрининга, раннего выявления и лечения РПЖ у носителей мутаций и членов их семей необходимо провести дальнейшие исследования в этой области (включая анализ более редких герминальных мутаций).

Таблица 5.2. Герминальные мутации в генах, опосредующих процессы репарации ДНК, которые связаны с повышенным риском РПЖ

Ген	Локализация	Риск РПЖ	Данные
BRCA2	13q12.3	<ul style="list-style-type: none"> • 2,5–4,6 [141, 142] • РПЖ у лиц в возрасте 55 лет и младше: ОР 8–23 [167, 169] 	<ul style="list-style-type: none"> • До 12% пациентов с метастатическим РПЖ имеют герминальные мутации в 16 генах (включая BRCA2 (5,3%)) [25] • 2% пациентов с РПЖ, выявленным в молодом возрасте, имеют герминальные мутации гена BRCA2 [167] • Герминальные мутации BRCA2 – независимый прогностический фактор метастазов и низкой канцероспецифической выживаемости [29, 170]
ATM	11q22.3	ОР 6,3 для метастатического РПЖ [25]	<ul style="list-style-type: none"> • У носителей мутации выше риск смерти от РПЖ [31] • До 12% пациентов с метастатическим РПЖ имеют герминальные мутации в 16 генах (включая ATM (1,6%)) [25]
CHEK2	22q12.1	ОШ 3,3 [171, 172]	<ul style="list-style-type: none"> • До 12% пациентов с метастатическим РПЖ имеют герминальные мутации в 16 генах (включая CHEK2 (1,9%)) [25]
BRCA1	17q21	ОР 1,8–3,8 у лиц в возрасте 65 лет и младше [173, 174]	<ul style="list-style-type: none"> • У носителей мутации выше риск смерти от РПЖ [31] • До 12% пациентов с метастатическим РПЖ имеют герминальные мутации в 16 генах (включая BRCA1 (0,9%)) [25]
HOXB13	17q21.2	ОШ 3,4–7,9 [26, 175]	<ul style="list-style-type: none"> • У носителей мутации выше уровень ПСА и индекс Gleason при диагностике, а также частота положительного хирургического края (ПХК) в препарате после РПЭ, чем у пациентов без мутации [176]
MMR гены MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	3p21.3 2p21 2p16 7p22.2	ОР 3,7 [177]	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации в генах репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR) ответственны за синдром Линча [146] • У носителей мутации MSH2 выше риск развития РПЖ, чем у носителей других мутаций MMR [178]

BRCA2 = breast cancer gene 2 (ген рака молочной железы 2); ATM = ataxia telangiectasia mutated (мутации в гене атаксии-телеангиоэктазии); CHEK2 = checkpoint kinase 2 (киназа контрольной точки); BRCA1 = breast cancer gene 1 (ген рака молочной железы 1); HOXB13 = homeobox B13 (гомеобокс B13); MMR = mismatch repair (репарация ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК); MLH1 = 1 (MutL-гомолог 1); MSH2 = mutS homolog 2 (MutL-гомолог 2); MSH6 = mutS homolog 6 (MutL-гомолог 6); PMS2 = post-meiotic segregation increased 2 (ген белка, увеличивающего постмейотическую сегрегацию).

5.1.4. Рекомендации по генетическому анализу*

Рекомендации	СР
Пациентам с метастатическим РПЖ показан генетический анализ на герминальные мутации	Слабая
Генетический анализ на герминальные мутации показан больным РПЖ высокого риска при наличии члена семьи, у которого РПЖ диагностирован в возрасте <60 лет	Слабая
Генетический анализ на герминальные мутации показан больным РПЖ при наличии нескольких членов семьи, у которых РПЖ диагностирован в возрасте <60 лет или которые умерли от РПЖ	Слабая
Генетический анализ на герминальные мутации показан мужчинам с семейным анамнезом герминальных мутаций высокого риска илиотягощенным анамнезом по злокачественным опухолям по одной родственной линии	Слабая

* Перед генетическим анализом проводится генетическое консультирование.

5.1.5. Рекомендации по скринингу и раннему выявлению

Рекомендации	УД	СР
Не предлагайте мужчинам анализ ПСА без информирования о возможных рисках и преимуществах	3	Сильная
Хорошо информированным мужчинам с хорошим состоянием здоровья и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10–15 лет можно предлагать индивидуальную стратегию раннего выявления РПЖ, адаптированную по риску	3	Слабая
Раннее выявление с помощью анализа ПСА показано мужчинам с повышенным риском РПЖ: <ul style="list-style-type: none"> • в возрасте более 50 лет • в возрасте более 45 лет при отягощенном семейном анамнезе • лицам афроамериканской расы в возрасте более 45 лет • носителям мутации BRCA2 в возрасте более 40 лет 	2b	Сильная
Риск-адаптированную стратегию (в зависимости от исходного уровня ПСА) с анализом ПСА каждые два года можно рассматривать у мужчин группы риска: <ul style="list-style-type: none"> • при уровне ПСА > 1 нг/мл в возрасте 40 лет • при уровне ПСА > 2 нг/мл в возрасте 60 лет В остальных случаях можно отложить анализ на 8 лет	3	Слабая
Возраст, при котором следует прекратить раннее выявление РПЖ, зависит от ожидаемой продолжительности жизни и общего состояния; мужчинам с ожидаемой продолжительностью жизни < 15 лет раннее выявление не принесет пользы	3	Сильная

5.2. Клиническая диагностика

РПЖ обычно подозревают на основании результатов ПРИ и/или уровня ПСА. Окончательный диагноз устанавливают при обнаружении аденокарциномы в биопсийном материале.

5.2.1. Пальцевое ректальное исследование

Примерно у 18% всех больных РПЖ выявляется на ПРИ, вне зависимости от уровня ПСА [179]. Положительная прогностическая ценность выявления подозрительных очагов при пальпации у больных с уровнем ПСА ≤ 2 нг/мл составляет 5–30% [180]. В исследовании ESRPC показано, что при изменениях на ПРИ в комбинации с повышенным уровнем ПСА риск положительного результата биопсии увеличивается в 2 раза (48,6% и 22,4%) [181]. Изменения на ПРИ коррелируют с риском более высокой группы ISUP, связаны с выявлением «клинически значимого» РПЖ у пациентов, проходящих активное наблюдение [182] и поэтому считаются показанием для биопсии ПЖ [181, 183]. Стадия cT зависит от изменений на ПРИ и является сильным прогностическим фактором местнораспространенного РПЖ (ОШ: 11,12 для стадии cT3 и ОШ: 5,28 для стадии cT4) [184].

5.2.2. Простатический специфический антиген

Введение ПСА в качестве маркера произвело революцию в диагностике РПЖ [185]. ПСА является органоспецифическим, однако он не специфичен для рака, поскольку его уровень может повышаться при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатите и других незлокачественных состояниях. Уровень ПСА в качестве независимого показателя обладает более высокой прогностической ценностью, чем изменения на ПРИ и ТРУЗИ [186].

Единые международные стандарты относительно измерения уровня ПСА не установлены [187]. Уровень ПСА относят к «непрерывным» параметрам, т.е. чем выше его значение, тем выше вероятность наличия РПЖ. У многих мужчин может присутствовать РПЖ, несмотря на низкий уровень ПСА крови [188]. В таблице 5.3 представлены показатели выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 при низком уровне ПСА, которые не дают возможности установить оптимальный порог для диагностики непальпируемого, но «клинически значимого» РПЖ. Прогнозировать выявление агрессивного РПЖ можно с помощью номограмм и биомаркеров [134, 189, 190]. В случае повышения уровня ПСА до 10 нг/мл рекомендуется вначале выполнить повторный анализ, прежде чем переходить к следующему этапу.

5.2.2.1. Повторное определение уровня ПСА

По данным исследования STHLM3 повторный анализ крови на ПСА перед биопсией ПЖ у пациентов с исходным уровнем ПСА 3–10 нг/мл позволяет уменьшить число биопсий на 16,8% ценой пропуска 5,4% РПЖ группы ISUP >1 [191]. В исследовании Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) показано, что у пациентов с уменьшением уровня ПСА при повторном анализе более чем на 20% в течение 7 недель ниже риск РПЖ (ОШ: 0,43, 95% ДИ: 0,35–0,52), а также РПЖ группы

ISUP ≥ 2 (ОШ: 0,29, 95% ДИ: 0,19–0,44) [192]. В исследовании с интервалом определения уровня ПСА в 4 недели получены аналогичные данные по снижению риска выявления РПЖ и РПЖ группы ISUP >1 [193]. Эти результаты свидетельствуют, что повторный анализ крови на ПСА перед биопсией имеет прогностически важное значение.

Таблица 5.3. Риск выявления РПЖ при систематической биопсии у пациентов с низким уровнем ПСА [160]

Уровень ПСА, нг/мл	Риск РПЖ, %	Риск РПЖ группы ISUP ≥ 2 , %
0–0,5	6,6	0,8
0,6–1,0	10,1	1,0
1,1–2,0	17,0	2,0
2,1–3,0	23,9	4,6
3,1–4,0	26,9	6,7

5.2.2.2. Плотность ПСА

Плотность ПСА рассчитывается путем деления уровня ПСА на объем ПЖ, определенный на ТРУЗИ. Чем выше плотность ПСА, тем выше вероятность, что РПЖ является «клинически значимым», в особенности при небольшом объеме ПЖ, если применяется пороговый показатель 0,15 нг/мл/см³ [194] (см. раздел 5.2.4.2.6.3). По данным ряда исследований, плотность ПСА $>0,1-0,15$ является прогностически значимой в отношении РПЖ [195, 196]. У пациентов с плотностью ПСА $<0,09$ нг/мл/см³ «клинически значимый» РПЖ маловероятен (4%) [197]. В систематическом обзоре показаны различия в исследованиях, в которых использовали плотность ПСА для отбора пациентов с очагами PI-RADS 3 на биопсию, но авторы рекомендуют порог в 0,15 нг/мл/см³ [195]. Согласно другим публикациям, дополнительная ценность плотности ПСА при прицельной fusion-биопсии с использованием бипараметрической МРТ (биМРТ) остается противоречивой. Площадь под ROC-кривой в выявлении «клинически значимого» РПЖ на основании биМРТ составляет 0,87–0,95 по сравнению с 0,91–0,95 при комбинации биМРТ и плотности ПСА [198].

5.2.2.3. Скорость нарастания ПСА, время удвоения уровня ПСА

Существует два способа оценки изменений уровня ПСА с течением времени:

- скорость нарастания ПСА, которая определяется как абсолютный ежегодный прирост ПСА (нг/мл/год) [199];
- время удвоения уровня ПСА, которое показывает экспоненциальное увеличение ПСА, отражая относительные изменения [200].

Скорость нарастания ПСА проще рассчитать путем деления разницы между последним и первым показателем на интервал времени. Следует отметить, что при игнорировании промежуточных данных точно учитываются не все показатели.

Время удвоения ПСА рассчитывается с учетом экспоненциального повышения его уровня. Формула основана на натуральном логарифме 2, разделенном на наклон, полученный в результате подгонки линейной регрессии натурального логарифма уровня ПСА с течением времени [201]. При этом в исследованиях оценивали различные математические формулы, отличающиеся по числу, периоду времени и интервалам между анализами [202]. Например, метод «MSKCC» заключается в расчете регрессионного наклона, интегрирующего все показатели ПСА. Старые методы основаны на трансформации показателей перед расчетом наклона и включают не все результаты (различные периоды времени и минимальные интервалы) [203]. O'Brien и соавт. нашли более 20 различных методов определения скорости нарастания и времени удвоения ПСА. При этом полученные показатели могут в значительной степени варьировать в зависимости от метода определения [203].

Для расчета времени удвоения ПСА рекомендуется соблюдать несколько правил:

- должно быть доступно не менее трех измерений ПСА [201];
- предпочтительный минимальный период между измерениями составляет 4 недели для исключения статистической погрешности, когда анализ проводится через короткие интервалы (данное положение можно пересмотреть при очень быстром росте ПСА);
- все показатели ПСА должны составлять не менее 0,2 нг/мл и расти экспоненциально;
- рекомендуется включать все показатели, определенные максимум в течение 12 месяцев, чтобы оценить текущую активность заболевания;
- при очень активном процессе время удвоения ПСА определяют в месяцах или даже неделях.

Скорость нарастания и время удвоения ПСА могут иметь прогностическую ценность у пациентов, которым проводилось лечение по поводу РПЖ. Их использование в диагностике РПЖ ограничено из-за сопутствующих изменений (большой объем ПЖ, ДГПЖ), неодинаковых интервалов между измерениями ПСА и увеличения/снижения скорости нарастания и времени удвоения ПСА с течением времени [201]. Эти показатели не дают дополнительной прогностической информации к уровню ПСА [203–206]. Время удвоения ПСА связано с выживаемостью без метастазов и общей выживаемостью у пациентов с неметастатическим КР РПЖ и позволяет отобрать больных, у которых будет эффективна интенсификация лечения (порог времени удвоения ПСА <10 месяцев) [207].

5.2.2.4. Соотношение свободного и общего ПСА

Следует с осторожностью оценивать соотношение свободного и общего ПСА, поскольку на него могут влиять некоторые методологические и клинические факторы (нестабильность свободного ПСА при комнатной температуре и 4 °С, различные условия анализа, сопутствующая ДГПЖ больших размеров) [208]. РПЖ выявляется при биопсии у 56% мужчин с уровнем общего ПСА от 4 до 10 нг/мл и соотношением свободного и общего ПСА <0,1 и только у 8% мужчин с соотношением свободного и общего ПСА >0,25 [209]. По данным систематического обзора, включавшего 14 исследований, общая чувствительность показателя при уровне общего ПСА 4–10 нг/мл составляет 70% [210]. Кроме того, соотношение свободного и общего ПСА не имеет клинического значения при уровне общего ПСА >10 нг/мл и наблюдении пациентов с ранее диагностированным РПЖ. Клиническое значение данного показателя ограничено в свете появления новых диагностических алгоритмов, включающих МРТ (см. раздел 5.2.4.2).

5.2.3. Биомаркеры рака предстательной железы

5.2.3.1. Анализы крови: PHI/4K score/IsoPSA

В настоящее время доступен ряд диагностических тестов, которые позволяют определить уровень калликреинов в сыворотке или плазме, включая одобренный FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) индекс здоровья предстательной железы (PHI) (комбинация свободного и общего ПСА и (-2)про-ПСА изоформы (p2ПСА)), а также тест на 4 калликреина (4K) (определяется свободный, интактный, общий ПСА и калликреин-подобная пептидаза 2 [hK2] в сочетании с возрастом, результатом ПРИ и предыдущей биопсии). Оба теста направлены на уменьшение количества ненужных биопсий ПЖ у мужчин, которым определяют уровень ПСА. В ряде проспективных многоцентровых исследований показано, что тесты PHI и 4K превосходят соотношение свободного и общего ПСА в выявлении РПЖ и улучшают прогнозирование «клинически значимого» РПЖ у мужчин с уровнем ПСА от 2 до 10 нг/мл [211–214]. При прямом сравнении диагностическая ценность обоих анализов сопоставима [215].

В отличие от тестов 4K score и PHI, в которые входит уровень изоформ ПСА, IsoPSA основан на новой технологии анализа структуры ПСА [216]. С помощью двухфазного водного раствора происходит разделение изоформ с оценкой структурных изменений ПСА. В многоцентровом проспективном исследовании, посвященном валидации теста у 271 пациента, площадь под ROC-кривой для РПЖ высокой/низкой степени злокачественности/ДГПЖ составила 0,784, что превосходит площадь под ROC-кривой для общего ПСА и пропорции свободного ПСА [217]. При отсутствии изменений на мПРТ, такие показатели как плотность ПСА, анализ 4K и семейный анамнез позволяют прогнозировать вероятность выявления «клинически значимого» РПЖ на биопсии. Использование номограмм позволяет снизить число отрицательных результатов биопсии и диагностику «клинически незначимого» рака на 47% и 15% соответственно, при пропуске 10% «клинически значимых» опухолей [218].

Тест-система Stockholm3 представляет собой прогностическую модель, основанную на ряде клинических показателей (возраст, наличие РПЖ у родственников по первой линии, результат предыдущей биопсии) и биомаркеров крови (общий ПСА, свободный ПСА, отношение свободного и общего ПСА, человеческий калликреин 2, макрофагальный ингибиторный цитокин-1 и бета-микроглобулин [MSMB]). Кроме того, Stockholm3 является полигенной шкалой риска для прогнозирования РПЖ группы ISUP ≥ 2. При использовании в комбинации с МРТ у пациентов, проходящих скрининг ПСА, Stockholm3 позволяет снизить число диагностированных «клинически незначимых» РПЖ [134].

5.2.3.2. Анализы мочи: маркер ПСА-3/SelectMDX/Mi Prostate score (MiPS)/ExoDX

ПСА-3 является простатспецифическим, не кодирующим мРНК биомаркером, который измеряется в осадке мочи, полученной после массажа ПЖ. В настоящее время доступен коммерческий

тест ProgenSA. Он превосходит общий ПСА и процентное отношение свободного ПСА в выявлении РПЖ у мужчин с повышенным уровнем ПСА, поскольку немного повышает площадь под ROC-кривой для положительного результата биопсии [219–222]. Показатель ПСА-3 увеличивается с ростом объема ПЖ. Получены противоречивые данные о том, позволяет ли он прогнозировать группу ISUP [223]. В настоящее время основным показанием для теста ProgenSA является отбор мужчин с отрицательным результатом первичной биопсии для повторной биопсии, однако его клиническая эффективность пока не определена [224]. По данным Wei и соавт., в условиях первичной биопсии чувствительность ПСА-3 при пороговом значении 60 составляет 42% с высокой специфичностью (91%) и положительной прогностической ценностью (80%), что свидетельствует о возможности применения анализа в условиях первичного звена [225].

Анализ SelectMDX основан на выделении биомаркера мРНК в моче. Уровень мРНК HOXC6 и DLX1 позволяет установить общий риск выявления РПЖ и РПЖ высокой степени злокачественности [226]. В многоцентровом исследовании оценивали анализ SelectMDX у мужчин с показателем PI-RADS <4 баллов или <3 баллов. Всего было пропущено 6,5% и 3,2% «клинически значимых» РПЖ, и при этом удалось избежать 45,8% и 40% биопсий [227]. Hendriks и соавт. показали, что при проведении МРТ перед биопсией можно отказаться от большего числа биопсий и выявить больше «клинически значимых» РПЖ высокой степени злокачественности, чем если ориентироваться на результат анализа SelectMDX. При использовании обоих методов в комбинации можно диагностировать больше опухолей группы ISUP >1, но при этом более чем в 2 раза увеличивается количество биопсий с отрицательным результатом и число опухолей низкой степени злокачественности [190]. Отрицательная прогностическая ценность комбинации SelectMDX и МРТ у мужчин с уровнем ПСА 3–10 нг/мл составляет 93% [228].

В 50% опухолей выявляется TMPRSS2-ERG fusion, слияние трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2) и гена ERG [229]. Комбинированный анализ уровня TMPRSS2-ERG в моче, экспрессии ПСА-3 и уровня ПСА (Mi(chigan)Prostate Score (MiPS)) позволяет улучшить прогнозирование РПЖ [230]. Экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, могут содержать мРНК, характерную для РПЖ высокой степени злокачественности [231, 232]. Выявление экзосом в моче методом ExoDx Prostate IntelliScore позволяет избежать 27% ненужных биопсий по сравнению со стандартным подходом. В настоящее время анализы MiPS-и ExoDx остаются экспериментальными.

Из шести прямых сравнительных исследований PCA3 и PHI только в работе Seisen и соавт. показано различие в количестве диагностированных РПЖ в пользу PCA3, однако PHI имеет более высокую точность в выявлении «клинически значимого» РПЖ (группа ISUP ≥2, >3 положительных биоптатов или протяженность РПЖ в любом из биоптатов >50%) [233]. В систематическом обзоре Russo и соавт. на основании данных умеренного качества показано, что PHI и 4К имеют высокую диагностическую точность и сопоставимую прогностическую значимость в диагностике «клинически значимого» РПЖ с площадью под ROC-кривой 0,82 и 0,81 соответственно [234]. В группе скрининга исследования ESRPC с помощью PCA3 и 4К авторы смогли увеличить прогностическую ценность калькулятора риска, хотя различия площади под ROC-кривой составляют менее 0,03 [235]. Согласно опубликованным данным, ряд биомаркеров позволяют дифференцировать агрессивные и неагрессивные опухоли и обладают дополнительной ценностью по сравнению с используемыми в настоящее время параметрами [236]. Выполнение мпМРТ перед биопсией, вероятно, изменит роль описанных выше биомаркеров (см. раздел 5.2.4).

5.2.3.3. Биомаркеры для отбора пациентов на повторную биопсию

У пациентов с повышенным риском РПЖ и отрицательным результатом предыдущей биопсии можно получить дополнительную информацию с помощью тестов ProgenSA-PCA3 и SelectMDX (анализы мочи), уровня 4К в крови, анализа PHI или эпигенетического анализа ткани ПЖ (ConfirmMDx). Роль PHI, ProgenSA PCA3 и SelectMDX в определении показаний к повторной биопсии у пациентов с отрицательным результатом предыдущей биопсии до конца не изучена, и, возможно, они экономически нецелесообразны [224]. Тест ConfirmMDx основан на концепции, что доброкачественная ткань рядом с очагами РПЖ имеет характерные эпигенетические изменения. Если из-за неточностей забора биоптатов не удалось выявить РПЖ, наличие эпигенетических изменений в прилегающей доброкачественной ткани будет указывать на наличие карциномы. Тест ConfirmMDx позволяет определить уровень метилирования регионов-промоторов трех генов в доброкачественной ткани ПЖ. По данным многоцентрового исследования, отсутствие метилирования во всех трех генах (метилированный APC, RASSF1 и GSTP1) имеет отрицательную прогностическую ценность 88% и позволяет отказаться от повторной биопсии [237]. Учитывая недостаточное количество данных,

в настоящее время нельзя дать рекомендации по рутинному применению теста ConfirmMDX, особенно учитывая широкое распространение мпМРТ для определения показаний к повторной биопсии. В таблице 5.4 представлены наиболее часто используемые тесты.

5.2.3.4. Рекомендации по оценке риска у бессимптомных мужчин

Рекомендации	СР
При отсутствии симптомов у пациентов с уровнем ПСА от 3 до 10 нг/мл и нормальным результатом ПРИ необходимо повторно определить уровень ПСА перед дальнейшим обследованием	Слабая
Чтобы избежать выполнения ненужной биопсии, предлагайте дополнительную оценку риска перед выполнением биопсии ПЖ бессимптомным мужчинам с уровнем ПСА от 2 до 10 нг/мл и отсутствием изменений на ПРИ. Рекомендуется использовать один из следующих инструментов: <ul style="list-style-type: none"> • калькулятор риска; • методы визуализации; 	Сильная
• дополнительные анализы крови или мочи	Слабая

5.2.4. Роль методов визуализации в диагностике рака предстательной железы

5.2.4.1. Трансректальное ультразвуковое исследование и другие ультразвуковые методы

ТРУЗИ в серовальном режиме не позволяет определить РПЖ с достаточной точностью [238], учитывая низкую диагностическую ценность дополнительных биоптатов, взятых из гипоехогенных очагов [100]. По гистосканированию ПЖ получены противоречивые результаты [239]. В настоящее время накапливаются данные по новым методам УЗИ, включая соноэластографию, УЗИ с контрастным усилением или микроультразвуковым системам с высоким разрешением; по отдельности или в комбинации они носят название «мультипараметрическое УЗИ». Эти методы по-прежнему не стандартизированы, поскольку отсутствуют результаты крупных исследований и сохраняются противоречия в оценке переходной зоны [240–242].

5.2.4.2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

5.2.4.2.1. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в выявлении РПЖ

Сравнение с результатами морфологического исследования после РПЭ показало, что мпМРТ обладает прекрасной чувствительностью в выявлении и определении локализации РПЖ группы ISUP ≥ 2 , особенно при размере очага более 10 мм [243–245]. Эти данные подтверждены у пациентов, которым выполнялась систематическая биопсия. В Кокрейновском метаанализе, в котором сравнивали мпМРТ и систематическую биопсию (≥ 20 точек) в условиях первичной биопсии и при отрицательном результате предыдущей биопсии, общая чувствительность мпМРТ в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 составила 91% (95% ДИ 0,83–0,95), а специфичность – 0,37 (95% ДИ 0,29–0,46) [155]. Для РПЖ группы ISUP ≥ 3 объединенная чувствительность и специфичность мпМРТ составили 0,95 (95% ДИ 0,87–0,99) и 0,35 (95% ДИ 0,26–0,46) соответственно.

мпМРТ не обладает высокой чувствительностью в выявлении РПЖ группы ISUP 1. Метод позволяет диагностировать менее 30% опухолей размером до 0,5 см³, подтвержденных морфологическим исследованием после РПЭ [243]. При использовании результатов систематической биопсии в качестве стандарта объединенная чувствительность мпМРТ в выявлении РПЖ группы ISUP 1 составляет 0,70 (95% ДИ 0,59–0,80), а специфичность – 0,27 (95% ДИ 0,19–0,37) [155].

Вероятность выявления РПЖ в очагах, подозрительных на МРТ, вначале была стандартизирована с помощью пятибалльной шкалы Ликерта [246], после чего разработана шкала Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS), которую уже несколько раз обновили [247, 248]. В метаанализе 17 исследований, включавших мужчин с подозрением или подтвержденным на биопсии РПЖ, средняя положительная прогностическая ценность для РПЖ группы ISUP ≥ 2 в очагах 3, 4 и 5 баллов по шкале PI-RADSv2 составила 16 (7–27%), 59 (39–78%) и 85% (73–94) соответственно, несмотря на сильные различия в результатах (табл. 5.5) [249].

5.2.4.2.2. Прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия повышает выявление РПЖ группы ISUP ≥ 2 по сравнению с систематической биопсией

Согласно объединенным результатам 25 исследований, посвященных согласованности (прямому сравнению) результатов систематической биопсии (медиана точек 8–15) и прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии (медиана точек 2–7), отношение выявления (при использовании обоих методов

по отдельности) составило 1,12 (95% ДИ 1,02–1,23) для РПЖ группы ISUP ≥ 2 и 1,20 (95% ДИ 1,06–1,36) для РПЖ группы ISUP ≥ 3 в пользу прицельной биопсии.

В другом метаанализе РКИ, ограниченных пациентами с первичной биопсией ПЖ и положительным результатом МРТ, показано, что прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия позволяет выявить больше РПЖ группы ISUP ≥ 2 баллов, чем систематическая биопсия (разница рисков -0,11 (95% ДИ -0,2–0,0); $p = 0,05$) в проспективных когортных исследованиях (разница рисков -0,18 (95% ДИ -0,24–(-0,11)); $p < 0,00001$) и ретроспективных когортных исследованиях (разница рисков -0,07 (95% ДИ -0,12–(-0,02)); $p = 0,004$).

В трех проспективных многоцентровых РКИ оценивали роль прицельной биопсии у первичных больных. Исследование Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image-guidance Or Not? (PRECISION) включало 500 пациентов, которым ранее не проводилась биопсия. Их рандомизировали в группу прицельной биопсии и систематической биопсии под контролем ТРУЗИ. Показатели выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 были выше в группе прицельной биопсии (38%), чем систематической биопсии (26%, $p = 0,005$, отношение выявления 1,46) [99]. В исследовании Assessment of Prostate MRI Before Prostate Biopsies (MRI-FIRST, $n = 251$) пациентам, которым ранее не проводилась биопсия, выполнялась систематическая биопсия под контролем ТРУЗИ врачом, не знакомым с результатами мпМРТ, и прицельная биопсия другим специалистом. При прицельной биопсии частота выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 была выше, но различие не было статистически значимым (32,3 и 29,9%, $p = 0,38$; отношение выявления 1,08) [100]. В то же время при прицельной биопсии выявлено больше опухолей группы ISUP ≥ 3 , чем при систематической биопсии (19,9 и 15,1%, $p = 0,0095$; отношение выявления 1,32). Аналогичная тенденция к улучшению выявления РПЖ группы ISUP ≥ 3 при прицельной биопсии показана в Кокрейновском анализе; тем не менее различие не было статистически значимым (отношение выявления 1,11 (0,88–1,40)) [155]. Исследование Met Prostaat MRI Meer Mans (4М) включало 626 пациентов, которым ранее не проводилась биопсия. Всем пациентам выполнили систематическую биопсию, а при наличии изменений на мпМРТ по шкале PI-RADS v2 3–5 баллов (51%) дополнительно проводилась «in-bore» биопсия под МРТ-наведением. В исследовании получены близкие к исследованию MRI-FIRST результаты, с отношением выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 , равным 1,09 (25% для прицельной и 23% для систематической биопсии) [101]. Следует отметить, что в этом исследовании прицельная и систематическая биопсии позволили выявить одинаковое количество РПЖ группы ISUP ≥ 3 (11 и 12%; отношение выявления 0,92).

В РКИ Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies (FUTURE) сравнивали три вида прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии у пациентов с отрицательным результатом биопсии в анамнезе [250]. В подгруппе из 152 больных, которым проводилась прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия и систематическая биопсия, выявлено значительно больше опухолей группы ISUP ≥ 2 при прицельной биопсии (34 и 16%; $p < 0,001$, отношение выявления 2,1), что соответствует результатам Кокрейновского анализа (отношение выявления 1,44). При отказе от систематической биопсии РПЖ группы ISUP ≥ 2 будет пропущен всего у 1,3% (2/152) пациентов [251]. Эти результаты свидетельствуют, что прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия значительно превосходит систематическую биопсию в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 в условиях повторной биопсии. При первичной биопсии различие выглядит менее значимым, но оно по-прежнему в пользу прицельной биопсии.

5.2.4.2.3. Прицельная биопсия позволяет снизить выявление РПЖ группы ISUP 1 по сравнению с систематической биопсией

Согласно объединенным результатам 25 исследований, посвященных согласованности (прямому сравнению) результатов систематической биопсии, отношение выявления РПЖ группы ISUP 1 составило 0,62 (95% ДИ 0,44–0,88) у пациентов с отрицательным результатом биопсии в анамнезе и 0,63 (95% ДИ 0,54–0,74) в условиях первичной биопсии [155]. В исследованиях PRECISION и 4М частота выявления РПЖ группы ISUP 1 была ниже в группе прицельной биопсии (в PRECISION – 9 и 22%, $p < 0,001$, отношение выявления 0,41; в 4М – 14 и 25%, $p < 0,001$, отношение выявления 0,56) [99, 101]. В исследовании MRI-FIRST показатели выявления клинически незначимого РПЖ (определялся как РПЖ группы ISUP 1 с максимальной протяженностью опухоли < 6 мм) были ниже в группе прицельной биопсии, чем систематической (дополнительный оцениваемый критерий, 5,6 и 19,5%, $p < 0,0001$, отношение выявления 0,29) [100]. Таким образом, прицельная биопсия позволяет значительно снизить гипердиагностику РПЖ низкого риска по сравнению с систематической биопсией.

5.2.4.2.4. Дополнительная роль комбинации систематической и прицельной биопсии

Существуют две стратегии выполнения мпМРТ перед биопсией. Стратегия 1 (комбинированная) заключается в комбинированном проведении систематической и прицельной биопсии при выявлении очагов на мпМРТ, а при отсутствии очагов выполняется только систематическая биопсия. Стратегия 2 («путь МРТ») состоит в использовании мпМРТ в качестве метода, определяющего необходимость биопсии. В этом случае проводится только прицельная биопсия при наличии очагов на мпМРТ. При отсутствии изменений биопсия не выполняется.

Результаты Кокрейновского метаанализа, исследования MRI-FIRST и 4М свидетельствуют о том, что дополнительная ценность прицельной биопсии в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 выше, чем систематической биопсии (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Дополнительная ценность прицельной и систематической биопсии в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 и ≥ 3

Группа ISUP ≥ 2					Группа ISUP ≥ 3		
Группа ISUP		Кокрейновский метаанализ* [210]	MRI-FIRST* [202]	4М [218]	Кокрейновский метаанализ* [210]	MRI-FIRST* [202]	4М [218]
Первичная биопсия	Дополнительная ценность прицельной биопсии	6,3% (4,8–8,2)	7,6% (4,6–11,6)	7,0% (не определено)	4,7% (3,5–6,3)	6,0% (3,4–9,7)	3,2% (не определено)
	Дополнительная ценность систематической биопсии	4,3% (2,6–6,9)	5,2% (2,8–8,7)	5,0% (не определено)	2,8% (1,7–4,8)	1,2% (0,2–3,5)	4,1% (не определено)
	Общая выявляемость	27,7% (23,7–32,6)	37,5% (31,4–43,8)	30% (не определено)	15,5% (12,6–19,5)	21,1% (16,2–26,7)	15% (не определено)
Отрицательная биопсия в анамнезе	Дополнительная ценность прицельной биопсии	9,6% (7,7–11,8)	–	–	6,3% (5,2–7,7)	–	–
	Дополнительная ценность систематической биопсии	2,3% (1,2–4,5)	–	–	1,1% (0,5–2,6)	–	–
	Общая выявляемость	22,8% (20,0–26,2)	–	–	12,6% (10,5–15,6)	–	–

* 95% ДИ.

Абсолютная дополнительная ценность техники биопсии определяется как пропорция пациентов из всей когорты, у которых РПЖ выявлен только при этой технике.

В таблице 5.4 дополнительная ценность отражает процент пациентов во всей когорте; если учитывать распространенность рака, можно рассчитать относительный процент дополнительно выявленных опухолей. Дополнительное проведение прицельной биопсии в условиях первичной биопсии повышает количество диагностированных РПЖ группы ISUP ≥ 2 и ≥ 3 примерно на 20 и 30% соответственно. При повторной биопсии эти показатели составляют 40 и 50% соответственно. В случае отказа от систематической биопсии в условиях первичной биопсии будет пропущено примерно 16% РПЖ группы ISUP ≥ 2 и 18% РПЖ группы ISUP ≥ 3 , а при повторной биопсии – 10 и 9% соответственно.

5.2.4.2.5. Количество биопсий, которых можно избежать при «пути МРТ»

Диагностическая ценность и количество биопсий, которых можно избежать при «пути МРТ», зависят от порогового значения шкалы Ликерта/PI-RADS, принимаемого за положительный результат мпМРТ. По данным объединенных исследований по первичной или повторной биопсии, при пороговом значении шкалы Ликерта/PI-RADS ≥ 3 баллов можно избежать 30% биопсий (95% ДИ 23–38), пропуская при этом 11% (95% ДИ 6–18) опухолей группы ISUP ≥ 2 (относительный процент) [155]. При увеличении порога до ≥ 4 баллов можно избежать 59% биопсий (95% ДИ 43–78), при этом пропуская 28% (95% ДИ 14–48) опухолей группы ISUP ≥ 2 [155]. Следует отметить, что в исследованиях MRI-FIRST, PRECISION и 4M отрицательный результат мпМРТ (показатель шкалы Ликерта/PI-RADS ≤ 2 баллов) получен в 21,1, 28,9 и 49% случаев соответственно [99–101].

5.2.4.2.6. Другие вопросы

5.2.4.2.6.1. Воспроизводимость мпМРТ

Несмотря на введение новой системы PI-RADS v2 [247], воспроизводимость результатов МРТ между исследователями в лучшем случае остается умеренной, что ограничивает ее широкое применение вне экспертных центров [252]. При этом со временем наблюдается увеличение точности мпМРТ и прицельной биопсии как в академических, так и в муниципальных клиниках, особенно после внедрения шкалы PI-RADSv2 и многопрофильных конференций с морфологической корреляцией и обратной связью [253–256]. Для улучшения воспроизводимости разработана обновленная версия шкалы PI-RADS (PI-RADSv2.1) [153], но она пока не прошла полную оценку [248]. В настоящее время слишком рано говорить о том, позволят ли качественные подходы и компьютеризированные системы диагностики улучшить интерпретацию очагов, выявляемых на мпМРТ [257]. Для оптимизации «пути МРТ» требуется стандартизация описания результатов МРТ и проверка качества и техники прицельной fusion-биопсии в крупных и небольших (не экспертных) центрах [258–260].

5.2.4.2.6.2. Точность и воспроизводимость таргетной биопсии

«Клинически значимый» РПЖ, не выявляемый на «пути МРТ», можно пропустить из-за недостатков метода (невидимый очаг и неправильная интерпретация) или ошибок при наведении (неправильное прицеливание или недостаточный забор ткани). В двух ретроспективных исследованиях ($n = 211$ и $n = 116$) пациентов с очагом в одной доле по данным мпМРТ прицельная биопсия позволила выявить 73,5–85,5% всех «клинически значимых» РПЖ (группа ISUP ≥ 2); комбинация прицельной и систематической биопсии доли интереса – 96–96,4%, а комбинация прицельной биопсии и систематической биопсии противоположной доли – 81,6–92,7% [261, 262]. Данное различие указывает на ошибки при наведении, приводящие к недостаточному забору ткани из очага. Точность прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии в значительной степени зависит от опыта оператора [252]. Увеличение количества биоптатов из очага может частично компенсировать неточности наведения. В ретроспективном исследовании, включавшем 479 пациентов, которым проводилась прицельная биопсия с четырьмя биоптатами из подозрительного очага, которые помечались раздельно, в первых трех биоптатах выявлено 95,1% «клинически значимых» РПЖ [231]. В двух ретроспективных исследованиях ($n = 330$ и $n = 744$) таргетной биопсии (до 5 биоптатов из подозрительного очага) один и три биоптата позволяли выявить 63–75 и 90–93% РПЖ группы ISUP ≥ 2 [264, 265]. Эти пропорции, возможно, зависят от размера и локализации очага, объема ПЖ и опыта специалиста, но в исследованиях не оценивалось влияние данных факторов.

5.2.4.2.6.3. Роль стратификации риска

Использование стратификации риска для отказа от биопсии

Плотность ПСА позволяет оценить риск «клинически значимого» РПЖ у пациентов, которым проводится МРТ, поскольку в ряде исследований показано, что плотность ПСА и шкала PI-RADS являются независимыми прогностическими факторами выявления «клинически значимого» РПЖ на биопсии [266, 267]. В метаанализе 8 исследований показано, что объединенная отрицательная прогностическая ценность МРТ в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 составила 84,4% (95% ДИ 81,3–87,2) во всей когорте, 82,7% (95% ДИ 80,5–84,7) при первичной и 88,2% (95% ДИ 85–91,1) при повторной биопсии. В подгруппе пациентов с плотностью ПСА $< 0,15$ нг/мл отрицательная прогностическая ценность увеличилась соответственно до 90,4% (95% ДИ 86,8–93,4), 88,7% (95% ДИ 83,1–93,3) и 94,1% (95% ДИ 90,9–96,6) [268]. У больных с отрицательным результатом мпМРТ (PI-RADS 1–2) риск выявления «клинически значимого» РПЖ на биопсии при плотности ПСА $< 0,15$ нг/мл/см³ составляет $\leq 10\%$, а при плотности ПСА 0,15–0,20 нг/мл/см³ – 27–40% [101, 159, 267, 269–271].

На основании метаанализа, включавшего более 3000 мужчин, которым не проводилась биопсия, разработана адаптированная таблица риска выявления «клинически значимого» РПЖ в зависимости от показателя шкалы PI-RADS (1–2, 3 и 4–5 баллов) и плотности ПСА (<0,10, 0,10–0,15, 0,15–0,20 и > 0,20 нг/мл/см³) (таблица 5.5) [157]. Например, риск выявления РПЖ группы ISUP ≥2 при первичной биопсии у пациента с показателем шкалы PI-RADS 1–2 балла и плотностью ПСА <0,10 нг/мл/см³ составляет 3–4%, что ниже среднего риска в популяции (<5%) [157]. Адаптированная по риску матриксная таблица, основанная на плотности ПСА и показателе шкалы PI-RADS, позволяет определить показания к биопсии.

Ее можно применять, если средняя частота РПЖ группы ISUP ≥2 у мужчин, которым не проводилась биопсия, составляет 35% (28–46%), но ее необходимо скорректировать для использования в других популяциях. В литературе появляются данные по валидации многофакторных инструментов прогнозирования риска на основе МРТ, которые будут объединять ее результаты с плотностью ПСА для определения показаний к биопсии. Вероятно, их можно будет применять в рутинной клинической практике [16, 272]. Следует подчеркнуть, что использование плотности ПСА ограничивается отсутствием стандартизации измерения объема ПЖ с помощью ПРИ или методов визуализации, например ТРУЗИ или МРТ. Кроме того, описаны различные техники, включая формулу эллипсоида или планиметрию. В настоящее время до конца неизвестно, насколько отсутствие стандартизации может влиять на точность измерения объема ПЖ.

Таблица 5.5. Риск выявления «клинически значимого» РПЖ в зависимости от показателя шкалы PI-RADS и плотности ПСА у пациентов с клиническим подозрением на РПЖ, которым ранее не проводилась биопсия [157]*

Выявление «клинически значимого» РПЖ (группа ISUP ≥2)					
Категории риска по шкале PI-RADS	Частота РПЖ группы ISUP ≥2	Группы риска по плотности ПСА			
		Низкий <0,10	Промежуточный-низкий 0,10–0,15	Промежуточный-высокий 0,15–0,20	Высокий >0,20
		31% (678/2199)	28% (612/2199)	16% (360/2199)	25% (553/2199)
Объединенный риск «клинически значимого» РПЖ					
1–2 балла	6% (48/839)	3% (11/411)	7% (17/256)	8% (8/104)	18% (12/68)
3 балла	16% (41/254)	4% (3/74)	13% (11/88)	29% (12/41)	29% (15/51)
4–5 баллов	62% (687/1106)	31% (59/189)	54% (144/286)	69% (148/215)	77% (336/434)
Все показатели шкалы PI-RADS	35% (776/2199)	11% (73/674)	28% (172/612)	47% (168/360)	66% (363/553)
Адаптированная по риску матриксная таблица по определению показаний к биопсии					
		Биопсия не показана	Биопсия не показана	Биопсия не показана	Рассмотреть биопсию
		Биопсия не показана	Рассмотреть биопсию	Настоятельно рекомендовать биопсию	Выполнить биопсию
PI-RADS 4–5		Выполнить биопсию	Выполнить биопсию	Выполнить биопсию	Выполнить биопсию
			Риск «клинически значимого» РПЖ		
Очень низкий			0–5% (ниже риска в популяции) ¹		
Низкий			5–10% (приемлемый риск) ²		
Промежуточный-низкий			10–20%		
Промежуточный-высокий			20–30%		
Высокий			30–40%		
Очень высокий			>40%		

¹ Thompson IM et al. N Engl J Med. 2004 May 27;350(22):2239–46. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 нг/мл.

² Рекомендации ЕАУ 2019 г.: риск составляет 9% (95% ДИ 6–14%).

Таблица адаптирована из: Schoots, IG and Padhani AR. BJU Int 2021 127(2):175. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation, с разрешения от Wiley.

Для улучшения стратификации риска можно комбинировать результаты МРТ и анализ PCA3 [273]. Ряд исследователей разработали номограммы, которые объединяют результаты мпМРТ с простыми клиническими данными с целью прогнозирования результатов биопсии [274]. После внешней валидации данные номограммы могут превзойти калькуляторы, не включающие мпМРТ (ERSPC или RBCG), поскольку имеют хорошую дискриминационную способность (согласно площади под ROC-кривой). При этом имеется тенденция к неправильной калибровке с недооценкой или переоценкой риска выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 [275, 276]. При внешней валидации четырех калькуляторов риска, объединяющих результаты МРТ и клинические данные, только два из них показали конечное преимущество при принятии риска ложноотрицательного прогноза в 15%. Другие калькуляторы не обладают достаточной точностью для этого уровня риска по сравнению со стратегией «биопсия всем» [275]. Это отражает зависимость моделей от вероятности наличия рака. Хотя можно проводить калибровку с учетом местных показателей встречаемости РПЖ, данный подход сложно осуществить в рутинной клинической практике, поскольку их сложно установить, и они могут меняться с течением времени.

Использование стратификации риска для отказа от МРТ и биопсии

В ретроспективный анализ включено 200 мужчин из проспективной базы данных пациентов, которым проводилась МРТ и комбинация систематической и прицельной биопсии. Согласно результатам, при использовании калькулятора риска Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator (RPCRC) можно избежать МРТ и биопсии у 73 пациентов (37%). Из них у 10 мужчин диагностирован РПЖ группы ISUP 1, а у 4 – группы ISUP ≥ 2 [277]. В проспективном многоцентровом исследовании оценивали ряд диагностических стратегий в условиях первичной биопсии у 545 мужчин, которым проводилась МРТ, систематическая и прицельная биопсия. При использовании порогового показателя PHI ≥ 30 можно избежать выполнения МРТ и биопсии у 25% пациентов ценой пропуска 8% РПЖ группы ISUP ≥ 2 [278]. В другом проспективном многоцентровом исследовании ($n = 532$, в том числе пациенты биопсией ПЖ в анамнезе) показано, что при пороговом значении теста Stockholm3 $\geq 10\%$ можно отказаться от выполнения МРТ и биопсии у 38% мужчин ценой пропуска 8% РПЖ группы ISUP ≥ 2 [279].

5.2.4.2.6.4. Смещение группы ISUP в результате более точной диагностики при использовании МРТ и прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии

Результаты МРТ являются важным прогностическим фактором неблагоприятных морфологических характеристик в препарате после РПЭ, а также выживаемости, свободной от биохимического рецидива (ВСБР), после РПЭ или ЛТ [84, 280-282]. Кроме того, в опухолях, выявленных на МРТ, определяется больше молекулярных признаков агрессивности [283]. Таким образом, МРТ позволяет выявить агрессивные опухоли.

Тем не менее за счет улучшения наведения в очаги рака высокой степени злокачественности при прицельной биопсии может произойти искусственный сдвиг группы ISUP. Как следствие, РПЖ группы ISUP ≥ 2 , выявленные при прицельной биопсии, могут иметь более благоприятный прогноз, чем диагностированные на систематической биопсии (феномен Уилла Роджерса [86]). Это подтверждено в ретроспективном исследовании, включавшем 1345 пациентов, перенесших РПЭ. Согласно результатам, у больных с РПЖ, выявленным на прицельной биопсии, ВСБР была выше, чем у пациентов после систематической биопсии, вне зависимости от группы риска [84]. Чтобы нивелировать сдвиг агрессивности при проведении прицельной биопсии, на согласительной конференции ISUP 2019 г. рекомендовали использовать агрегатную группу ISUP, представляющую собой сумму результатов всех биоптатов из одного очага, выявленного на МРТ, вместо самой высокой группы ISUP [89]. Когда будут доступны результаты длительного наблюдения пациентов после прицельной биопсии ПЖ, потребуется пересмотр критериев групп риска. В настоящее время необходимо с осторожностью интерпретировать результаты прицельной биопсии в контексте возможного сдвига степени злокачественности, поскольку все большему числу пациентов с РПЖ группы ISUP 2, выявленным на прицельной биопсии, можно проводить активное наблюдение [284].

5.2.4.2.7. Резюме по данным литературы и практические вопросы по выполнению мпМРТ перед биопсией

«Путь МРТ» является весьма привлекательным, поскольку позволит снизить количество биопсий и выявление РПЖ низкой степени злокачественности, при этом сохраняя (или даже улучшая) диагностику "клинически значимого" РПЖ по сравнению с систематической биопсией. При этом следует подчеркнуть ряд аспектов. Во-первых, при интерпретации результатов мпМРТ необходимо учитывать риск наличия РПЖ. В будущем стратификация риска с объединением клинических

данных, результатов МРТ и (возможно) других биомаркеров позволит определить пациентов, которым можно без риска отказаться от биопсии. Во-вторых, без стандартизации интерпретации мпМРТ и техники таргетной биопсии «путь МРТ» может привести к неоптимальным результатам вне крупных (экспертных) центров. И действительно, ограничения «пути МРТ» включают умеренную воспроизводимость мпМРТ между наблюдателями. Современные методы наведения биопсии остаются неточными и в значительной степени зависят от опыта оператора. Как следствие, необходимо забирать 3–5 биоптатов из каждого очага, чтобы снизить риск пропуска или неправильного стадирования, даже при использовании техники прицельной биопсии. В настоящее время изучаются «расширенные» шаблоны для прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии и биопсии из зон вокруг очагов (см. раздел 5.2.7.1.4). В-третьих, МРТ перед биопсией может привести к сдвигу степени злокачественности, даже при использовании группы ISUP для каждого очага, выявленного на МРТ, что необходимо учитывать при интерпретации результатов прицельной биопсии. В будущем потребуются пересмотр критериев групп риска с поправкой на широкое применение МРТ и прицельной биопсии.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что «путь МПТ» оценивали только у пациентов, у которых риск "клинически значимого" РПЖ был достаточно высоким, чтобы им была показана биопсия, на основании стандартного обследования, включая анализ крови на ПСА. Выполнение мпМРТ у пациентов с очень низким риском РПЖ приведет к большому количеству ложноположительных результатов с последующим увеличением количества ненужных биопсий.

5.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации

Вводное утверждение	УД
Систематическая биопсия является приемлемым подходом, если недоступна мпМРТ.	3

Рекомендации для всех пациентов	СР
мпМРТ не рекомендуется в качестве первичного инструмента диагностики	Сильная
Необходимо соблюдать рекомендации PI-RADS по выполнению и интерпретации мпМРТ и оценивать результаты в условиях многопрофильной команды с обратной связью с морфологами	Сильная
Рекомендации для пациентов, которым не проводилась биопсия	СР
Перед биопсией ПЖ необходимо выполнять мпМРТ	Сильная
При положительном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≥ 3) показана комбинация прицельной и систематической биопсии	Сильная
При отрицательном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≤ 2) и низком риске выявления РПЖ (например, плотность ПСА $< 0,15$ нг/мл) можно отказаться от биопсии после получения информированного согласия пациента	Слабая
Рекомендации для пациентов с отрицательным результатом предыдущей биопсии	СР
Перед биопсией ПЖ необходимо выполнять мпМРТ	Сильная
При положительном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≥ 3) показана только прицельная биопсия	Слабая
При отрицательном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≤ 2) и высоком риске выявления РПЖ необходимо выполнить систематическую биопсию после получения информированного согласия пациента	Сильная

5.2.5. Первичная биопсия предстательной железы

Показаниями для биопсии ПЖ служат уровень ПСА, другие биомаркеры и/или изменения на ПРИ, и/или методах визуализации (см. раздел 5.2.4). Также при проведении биопсии следует учитывать и заранее обсуждать возраст пациента, сопутствующие заболевания и терапевтические последствия [284]. Стратификация риска становится важным инструментом для снижения числа ненужных биопсий [285].

Небольшое повышение уровня ПСА, выявленное однократно, не является прямым показанием к биопсии. Необходимо повторно определить его уровень через несколько недель при помощи того же анализа в стандартных условиях (т.е. без эякуляции и манипуляций, таких как катетеризация, цистоскопия или трансуретральная резекция (ТУР) и при отсутствии инфекций мочевыводящих путей (ИМВП)) в той же диагностической лаборатории с использованием аналогичной методики [286, 287]. Назначение эмпирической антибактериальной терапии бессимптомным пациентам с целью снижения уровня ПСА не рекомендуется [288].

В настоящее время проведение биопсии ПЖ под ТРУЗИ-контролем является стандартным методом диагностики. Биопсию можно выполнить трансректальным или промежностным доступом. Частота выявления рака при промежностной биопсии ПЖ без предварительного выполнения МРТ сопоставима с показателями для трансректальной биопсии [288], однако ряд публикаций свидетельствуют о снижении риска инфекционных осложнений при промежностной биопсии (см. раздел 5.2.6.4) [289, 290].

Не рекомендуется проводить диагностическую ТУР ПЖ для выявления РПЖ [291].

5.2.6. Повторная биопсия предстательной железы

5.2.6.1. Повторная биопсия при отрицательном результате предыдущей биопсии

Пациентам с отрицательным результатом систематической биопсии рекомендуется выполнить МРТ и при наличии очагов >3 баллов по шкале PI-RADS показана повторная (прицельная) биопсия. Другие показания для повторной биопсии ПЖ:

- растущий и/или стабильно высокий уровень ПСА (см. табл. 5.3 для оценки риска);
- изменения, выявляемые на ПРИ, риск 5–30% [179, 180];
- внутрипротоковая карцинома в качестве единственной патологии, >90% риск сопутствующего РПЖ высокой степени злокачественности [292];

В современных сериях вероятность диагностики "клинически значимого" РПЖ при контрольной биопсии у больных с атипичной мелкоацинарной пролиферацией составляет всего 6–8% [262], что не отличается от показателей для пациентов с отсутствием изменений на первичной биопсии [293, 294].

5.2.6.2. Сатурационная биопсия

Частота РПЖ, выявляемых при помощи повторной сатурационной биопсии (>20 точек), варьирует от 30 до 43% и зависит от количества столбиков при предыдущей биопсии [295]. В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять промежностным доступом, что позволяет дополнительно выявить РПЖ в 38% случаев. Частота острой задержки мочеиспускания в значительной степени варьирует, от 1,2 до 10% [296–299].

5.2.7. Техника биопсии предстательной железы

5.2.7.1. Зоны для биопсии и количество столбиков

5.2.7.1.1. Систематическая биопсия под ультразвуковым контролем

При первичной биопсии забор ткани выполняют из периферических отделов ПЖ как можно более латерально и сзади, от верхушки к основанию, вне зависимости от вида биопсии. Не рекомендуется проводить биопсию ПЖ из 6 точек. При объеме ПЖ 30 см³ необходимо проводить биопсию не менее чем из 8 точек [3]. В настоящее время при большем объеме ПЖ рекомендована биопсия из 10–12 точек, поскольку с дальнейшим увеличением количества биоптатов точность метода существенно не изменяется [300, 301].

Из зон, в которых выявлены изменения на ПРИ или МРТ, нужно взять несколько дополнительных столбиков (от 3 до 5 для каждого очага на МРТ; см. раздел 5.2.4.2.7.2). Если на мпМРТ определяются подозрительные очаги, можно выполнить таргетную биопсию при помощи когнитивного fusion, аппаратного МРТ/УЗИ fusion или техники «in-bore». В литературе, включая систематические обзоры и метаанализы, не показано превосходства какой-либо из техник [250, 302–305].

5.2.7.1.2. Сатурационная биопсия под ультразвуковым контролем

При положительном результате МРТ добавление систематической биопсии к прицельной незначительно повышает выявление «клинически значимого» РПЖ, но также повышает вероятность диагностики клинически незначимого рака [103, 307]. Рекомендуется оценивать целесообразность данного подхода на индивидуальной основе.

5.2.7.1.3. Прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия

Если на мпМРТ определяются подозрительные очаги, можно выполнить таргетную биопсию при помощи когнитивного fusion, аппаратного МРТ/УЗИ fusion или техники «in-bore». В литературе, включая систематические обзоры и метаанализы, не показано превосходства какой-либо из техник [250, 302–305]. Всего в одном систематическом обзоре и метаанализе, посвященном сравнению прицельной трансректальной и промежностной биопсии (под контролем МРТ) и включавшем 8 исследований, показана более высокая чувствительность промежностной биопсии в выявлении «клинически значимого» РПЖ (86 и 73%) [306]. Из каждого очага необходимо брать несколько биоптатов (3–5; см. раздел 5.2.4.2.7.2).

5.2.7.1.4. На пути к «расширенной» прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии?

Как обсуждалось в разделе 5.2.4.2.6.2, дополнительная ценность систематической биопсии отчасти объясняется тем фактом, что она может компенсировать неточности в наведении прицельной биопсии. Как следствие, в настоящее время изучается стратегия биопсии из нескольких точек вокруг очага в дополнение к прицельной МРТ fusion-биопсии [261, 262, 307–310]. Необходимо провести проспективные исследования, чтобы определить, может ли такой подход заменить комбинацию систематической и прицельной биопсии, которая сейчас рекомендуется для пациентов с положительным результатом мпМРТ.

5.2.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по биопсии предстательной железы

Резюме по данным литературы	УД
При обзоре литературы, в котором изучали различные схемы биопсии, показано, что оптимальным вариантом в большинстве случаев первичной или повторной биопсии является 10- или 12-точечная биопсия, в зависимости от объема ПЖ. Кроме того, рекомендуется выполнять забор из латеральных отделов и верхушки ПЖ для максимального захвата периферической зоны [3]	3
В систематическом обзоре и метаанализе, посвященном сравнению прицельной МРТ/УЗИ fusion трансректальной и промежностной биопсии, частота выявления «клинически значимого» РПЖ была выше при промежностном доступе (86% и 73%)	2
Опубликованные данные, включая систематические обзоры и метаанализы, свидетельствуют об отсутствии превосходства какого-либо из видов fusion-биопсии (когнитивного fusion, аппаратного МРТ/УЗИ fusion или техники «in-bore».)	2
Рекомендации	СР*
При объеме ПЖ около 30 см ³ необходимо проводить биопсию не менее чем из 8 точек. При большем объеме ПЖ рекомендована биопсия из 10–12 точек, поскольку с дальнейшим увеличением количества биоптатов точность метода существенно не изменяется	Сильная
Промежностная биопсия выглядит предпочтительнее, чем трансректальная	Сильная
Если на мпМРТ определяются подозрительные очаги, можно выполнить таргетную биопсию при помощи когнитивного fusion, аппаратного МРТ/УЗИ fusion или техники «in-bore»	Сильная

5.2.8.1. Рекомендации по антибактериальной терапии перед биопсией предстательной железы

5.2.8.1.1. Промежностная биопсия предстательной железы

В 7 исследованиях, в которые входили 1330 мужчин, сравнивали трансректальную и промежностную биопсию. Инфекционные осложнения чаще наблюдались после трансректальной (37/657), чем после промежностной биопсии (22/673; ОР 1,81, 95% ДИ 1,09–3,00) [311–318]. Кроме того, в систематическом обзоре, включавшем 165 исследований (n = 162 577), частота сепсиса после промежностной и трансректальной биопсии составила 0,1 и 0,9% соответственно [319]. Наконец, по данным популяционного исследования, проведенного в Великобритании и включавшего 486,467 биопсий, выполненных за период с 2008 по 2019 г., частота сепсиса и инфекции была ниже после промежностной биопсии (0,31% и 0,53%, p ≤ 0,001) [320]. Согласно опубликованным данным, несмотря на возможные логистические трудности, промежностная биопсия выглядит более предпочтительной.

К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы оценивали различные схемы антибактериальной профилактики для промежностной биопсии ПЖ. Поскольку во время промежностной биопсии нет контакта с кишечной флорой, хинолоны или другие антибиотики, направленные на кишечных бактерий, не показаны. Согласно результатам одноцентровых когортных исследований, для охвата кожных комменсалов достаточно одной дозы цефалоспорины [299, 321]. Обязательными условиями являются отрицательный посев средней порции мочи и дезинфекция кожи промежности. В одной из самых крупных серий 1287 больным выполнена промежностная биопсия под местной анестезией [322]. Антибактериальная профилактика включала одну дозу цефуроксима или цефалексина (перорально). Больным с протезированными клапанами сердца назначали амоксициллин и гентамицин, а при тяжелой аллергии на пенициллины – сульфаметоксазол. Хинолоны не применялись. Только у одного пациента с положительным посевом мочи развилась ИМВП, но она не привела к развитию уросепсиса, требующего госпитализации.

В другом исследовании, включавшем 577 последовательных пациентов, которые получали профилактически одну дозу цефазолина в/в, только у одного больного (0,2%) развился простатит, не потребовавший госпитализации [299]. Случаев уросепсиса не наблюдалось. В другом исследовании (n = 485) использовали только цефазолин; инфекционные осложнения развились у 4 пациентов (0,8%) [323].

5.2.8.1.2 Трансректальная биопсия предстательной железы

По данным метаанализа 8 исследований ($n = 1786$), подготовка прямой кишки повидон-йодом перед биопсией в сочетании с антибактериальной профилактикой позволяет снизить частоту инфекционных осложнений (ОР 0,55, 95% ДИ 0,41–0,72) [318, 324–329]. В другом РКИ не показано эффективности дезинфекции перианальной кожи [300], но подготовка прямой кишки повидон-йодом перед биопсией эффективнее введения препарата после биопсии [331].

В метаанализе четырех исследований ($n = 671$) оценивали выполнение очистительной клизмы перед трансректальной биопсией. Результаты не показали различий в частоте инфекционных осложнений (ОР 0,96, 95% ДИ 0,64–1,54) [318, 332–334].

В метаанализе 26 РКИ ($n = 3857$) не показано, что перипростатическое введение местных анестетиков связано с повышением риска инфекционных осложнений (ОР 1,07; 95% ДИ 0,77–1,48) [318]. По данным метаанализа 9 РКИ ($n = 2230$), частота инфекционных осложнений при использовании расширенной схемы биопсии не отличается от показателей для стандартной схемы (ОР 0,80; 95% ДИ 0,53–1,22) [318]. В другом метаанализе не выявлено различий в частоте инфекционных осложнений в зависимости от типа насадки для иглы (одноразовая или многоразовая), типа иглы (коаксиальная и стандартная), размера иглы (толстая и тонкая) и количества точек введения анестетика для перипростатического блока (стандартное и расширенное) [318].

В метаанализе 11 исследований ($n = 1753$) показано снижение частоты инфекционных осложнений после биопсии в группе антибактериальной профилактики по сравнению с плацебо-контролем (ОР 0,56, 95% ДИ 0,40–0,77) [335].

Для профилактики чаще всего использовали фторхинолоны, однако их неправильное и избыточное применение привело к увеличению резистентности бактерий. Кроме того, Европейская комиссия ввела строгие регуляторные нормы по применению фторхинолонов для антибактериальной профилактики перед операциями, включая биопсию ПЖ [336].

В систематическом обзоре и метаанализе по антибактериальной профилактике инфекционных осложнений после биопсии ПЖ авторы пришли к выводу, что в странах, в которых можно использовать фторхинолоны, рекомендуется назначать их за 24 часа, а в случае резистентности к фторхинолонам показана терапия по результатам бактериологического анализа или расширенная профилактика (комбинация двух и более различных классов антибиотиков) [335]. В странах, в которых фторхинолоны запрещены, можно использовать цефалоспорины и аминогликозиды. В метаанализе двух РКИ получены сопоставимые показатели инфекционных осложнений [335]. Согласно результатам метаанализа трех РКИ, фосфомицин превосходит по эффективности фторхинолоны (ОР 0,49, 95% ДИ 0,27–0,87) [335], но необходимо критически оценивать его рутинное применение, учитывая серьезные инфекционные осложнения, описанные в нерандомизированных исследованиях [337]. Кроме того, можно проводить расширенную профилактику без фторхинолонов, но к настоящему времени не определена стандартная комбинация. Наконец, рекомендуется проводить таргетную профилактику на основании результатов мазка из прямой кишки/бактериологического анализа кала, но в литературе отсутствуют РКИ, посвященные другим препаратам, кроме фторхинолонов. На рис. 5.1 представлена схема для снижения инфекционных осложнений после биопсии ПЖ. На основании результатов проведенных метаанализов можно рекомендовать следующие режимы антибактериальной профилактики перед трансректальной биопсией:

1. Таргетная профилактика – на основании мазка из прямой кишки или бактериологического анализа кала.
2. Усиленная профилактика (два и более препарата различных групп; данный вариант не соответствует стратегии рационального применения антибиотиков).
3. Альтернативные препараты:
 - фосфомицина трометамол (3 г перед биопсией и 3 г через 24–48 часов после биопсии);
 - цефалоспорины (цефтриаксон 3 г в/м; цефиксим 400 мг внутрь в течение 3 дней, начиная за 24 часа до биопсии);
 - аминогликозиды (гентамицин 3 мг/кг в/в; амикацин 15 мг/кг в/м).
 -

5.2.8.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по биопсии предстательной железы (совместно с рабочей группой по инфекциям в урологии)

В метаанализе 7 исследований ($n = 1330$) показано снижение частоты инфекционных осложнений в группе промежностной биопсии по сравнению с трансректальной биопсией	1a
В метаанализе 8 исследований ($n = 1786$) показано, что подготовка прямой кишки повидон-йодом перед биопсией в сочетании с антибактериальной профилактикой позволяет снизить частоту инфекционных осложнений	1a
В метаанализе 11 исследований ($n = 1753$) показано снижение частоты инфекционных осложнений после биопсии в группе антибактериальной профилактики по сравнению с плацебо-контролем	1a

Рекомендации	СР
Для снижения риска инфекционных осложнений рекомендуется выполнять промежностную биопсию ПЖ	Сильная
Перед промежностной биопсией необходимо проводить дезинфекцию кожи промежности	Сильная
Перед трансректальной биопсией необходимо проводить дезинфекцию прямой кишки повидон-йодом	Сильная
Согласно окончательному решению Европейской комиссии по ЕМЕА/Н/А-31/1452, фторхинолоны не показаны для профилактики при биопсии ПЖ	Сильная
Перед трансректальной биопсией ПЖ рекомендуется проводить таргетную профилактику на основании результатов мазка из прямой кишки/посева кала, усиленную профилактику (два и более препарата различных групп) или использовать альтернативные препараты (фосфомицина трометамол, цефалоспорины, аминогликозиды)	Слабая
Для антибактериальной профилактики перед промежностной биопсией показано однократное введение цефуроксима, цефалексина или цефазолина. В случае непереносимости пенициллинов можно использовать сульфаметоксазол	Слабая
Биоптаты из различных зон ПЖ необходимо направлять в отдельных контейнерах для фиксации и отчетности	Сильная

* Примечание по уровням доказательности:

Приведенные выше уровни доказательств объясняются ввиду важного клинического значения новых рекомендаций. Хотя доказательства более низкого риска инфекционных осложнений при промежностной биопсии имеют низкий уровень убедительности, их статистическое и клиническое значение оправдывает сильный уровень рекомендаций. Аналогичный подход применим к дезинфекции кожи перед промежностной биопсией и обработке прямой кишки повидон-йодом перед трансректальной биопсией, учитывая важное клиническое значение и простое применение. Кроме того, представлена сильная рекомендация по отказу от фторхинолонов при биопсии ПЖ из-за юридических вопросов в Европе.

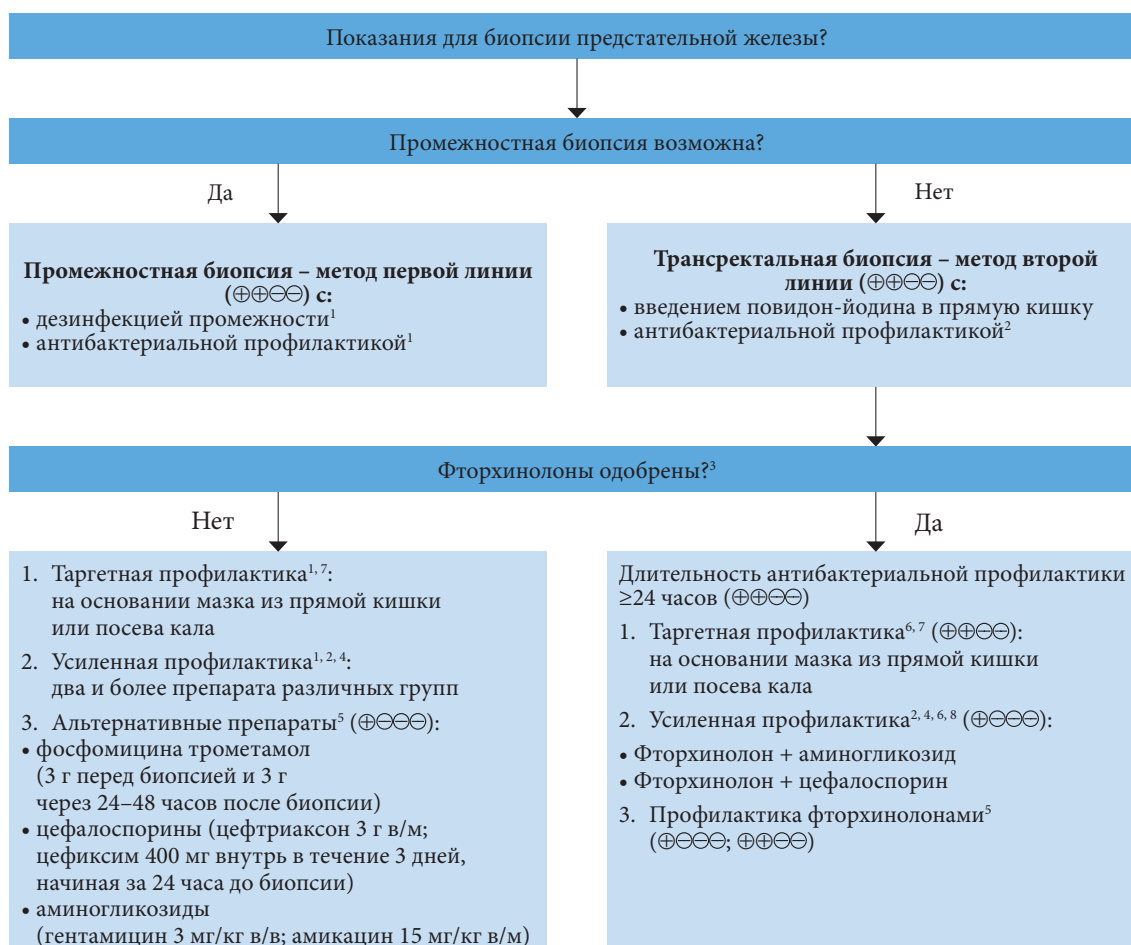


Рис. 5.1. Схема для снижения инфекционных осложнений после биопсии предстательной железы*

Предлагаемый алгоритм для снижения постбиопсийных осложнений

- 1) Не опубликовано РКИ, но мероприятия целесообразны.
- 2) Необходимо учитывать локальные показатели устойчивости к антибиотикам.
- 3) Запрещены Европейской комиссией из-за побочных эффектов.
- 4) Противоречит стратегии рационального применения антибиотиков.
- 5) Фосфомицина трометамол (три РКИ), цефалоспорины (два РКИ), аминогликозиды (два РКИ).
- 6) Только в одном РКИ сравнивали таргетную и усиленную профилактику.
- 7) Вначале предлагалось использовать альтернативные антибиотики в случае резистентности к фторхинолонам.
- 8) Различные схемы: фторхинолоны + аминогликозиды (три РКИ); фторхинолоны + цефалоспорины (одно РКИ).
- 9) Значительно уступает по эффективности таргетной и усиленной профилактике.

Уровни доказательств GRADE, используемые рабочей группой. Высокий уровень доказательств (⊕⊕⊕⊕): есть большая уверенность в том, что истинный эффект близок к предполагаемому. Средний уровень доказательств (⊕⊕⊕⊖): существует умеренная уверенность в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, будет близок к предполагаемому, но есть вероятность, что он существенно отличается. Низкий уровень доказательств (⊕⊕⊖⊖): в оценочном эффекте имеется ограниченный эффект: истинный эффект может существенно отличаться от оценочного. Очень низкий уровень доказательств (⊕⊖⊖⊖): уверенность в оценке эффекта очень мала: истинный эффект, вероятно, будет существенно отличаться от предполагаемого. Рисунок адаптирован из Pilatz и соавт. [431] с разрешения Elsevier.

5.2.8.3. Местная анестезия

Рекомендуется проводить блокаду перипростатических нервов под контролем УЗИ [339]. Локализация депо анестетика (в верхушке или основании) не имеет значения. Интаректальное введение местного анестетика уступает по эффективности перипростатической инфильтрации [340]. Промежностную биопсию под контролем мПРТ можно проводить под местной анестезией [341]. Пациента укладывают в литотомическое положение. Бупивакаин вводят в кожу промежности и подкожные ткани, а через две минуты проводят перипростатический блок. По данным систематического обзора, включавшего три исследования, в которых сравнивали интенсивность боли, болевой синдром после промежностной биопсии был более выраженным, чем после трансректальной (ОР 1,83 (1,27–2,65)) [342]. В РКИ показано, что дополнительное проведение блокады срамного нерва при промежностной биопсии повышает эффективность перипростатической блокады [313]. Прицельную биопсию можно выполнить с использованием решетки для брахитерапии, под контролем устройства, направляющего иглу, или при позиционировании «свободной рукой» [341, 344, 345].

5.2.8.4. Осложнения

Осложнения биопсии представлены в табл. 5.8 [346]. Они крайне редко приводят к летальному исходу, который, как правило, связан с сепсисом [126]. Прием аспирина в малых дозах больше не считается абсолютным противопоказанием к выполнению биопсии [346]. По данным систематического обзора, показатели инфекционных осложнений после промежностной биопсии ниже, чем после трансректальной, с сопоставимой частотой гематурии, гематоспермии и острой задержки мочеиспускания [347]. В метаанализе, включавшем 13 исследований, в которых 4280 пациентов рандомизировали в группу промежностной или трансректальной биопсии, не выявлено различий в частоте осложнений. Следует отметить, что частоту сепсиса сравнивали только у 497 пациентов после трансректальной биопсии и 474 больных после промежностной биопсии. При промежностной биопсии выше требования к (местной) анестезии [348].

Таблица 5.6. Процент осложнений биопсии, вне зависимости от количества столбиков

Осложнения	Процент пациентов
Гематоспермия	37,4
Гематурия (> 1 дня)	14,5
Ректальное кровотечение < 2 дней	2,2
Простатит	1,0
Фебрильная температура (> 38,5 °C)	0,8
Эпидидимит	0,7
Ректальное кровотечение > 2 дней ± необходимость в его хирургической остановке	0,7
Острая задержка мочи	0,2
Другие осложнения, требующие госпитализации	0,3

5.2.8.5. Биопсия семенных пузырьков

Четкие показания для биопсии семенных пузырьков не определены. При уровне ПСА >15 нг/мл вероятность инвазии в семенные пузырьки составляет 20–25% [349]. Биопсия семенных пузырьков показана, только если ее результаты повлияют на тактику лечения, т.е. если при обнаружении инвазии в семенные пузырьки не будет проводиться РПЭ или в последующем будет выполняться ДЛТ. В настоящее время оспаривается дополнительная ценность биопсии семенных пузырьков по сравнению с мпМРТ.

5.2.8.6. Биопсия переходной зоны

Первичная биопсия с забором ткани переходной зоны связана с очень низкой частотой обнаружения РПЖ, поэтому ее следует проводить только при повторной биопсии [350].

5.2.9. Морфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы

5.2.9.1. Обработка биоптатов

Столбики ткани после биопсии ПЖ, полученные из разных зон, необходимо подготавливать по отдельности. Перед обработкой фиксируют количество столбиков в каждой пробирке и длину каждого столбика. Длина биоптата коррелирует с частотой обнаружения РПЖ [351]. Чтобы отдельные столбики были плоскими и ровными, в один контейнер помещают не более трех столбиков и используют губки и бумагу [352, 353]. Для оптимального обнаружения небольших очагов опухоли блоки следует разрезать на три части, а промежуточные срезы сохраняются для иммуногистохимического (ИГХ) исследования [354].

5.2.9.2. Микроскопическое исследование и заключение

Диагностика РПЖ основывается на морфологическом исследовании. Диагностические критерии включают характеристики, патогномоничные для рака, большие и малые признаки, свидетельствующие в пользу рака и против него. При выявлении подозрительного очага можно использовать дополнительное окрашивание и окрашивание более глубоких срезов [354–356]. При сомнениях в диагнозе можно привлечь для консультации коллег и специалистов сторонней организации [354]. Ниже представлены рекомендации по терминологии для описания результатов биопсии ПЖ [352]. Необходимо описывать тип и подтипы РПЖ, например ацинарную аденокарциному (>95% РПЖ), протоковую аденокарциному (<5%) и низкодифференцированную или крупноклеточную нейроэндокринную карциному (<1%), даже если они представляют небольшую пропорцию опухолевых клеток. Кроме того, в морфологическом заключении следует указывать агрессивный характер протоковой аденокарциномы и мелко/крупноклеточной нейроэндокринной карциномы [352]. За последние годы накоплено много данных о том, что наличие крибриформного роста в паттерне по Gleason 4 балла связано с повышением риска биохимического рецидива, развития метастазов и смерти от РПЖ [357, 358]. В этой связи рекомендуется описывать данный вариант согласно установленным критериям [89, 359]. Кроме того, следует дифференцировать внутрипротоковую карциному, при которой опухолевые клетки распространяются в простатические протоки и ацинусы с их расширением и сохранением базальных клеток [89], от PIN высокой степени [360], поскольку она также связана с неблагоприятным прогнозом по биохимическому рецидиву и канцероспецифической выживаемости [361, 362]. Рекомендуется описывать ее наличие в препарате, вне зависимости от присутствия аденокарциномы [89].

5.2.8.2.1. Рекомендуемые диагностические термины для описания результатов биопсии ПЖ [255]

Рекомендованная терминология	СР
Доброкачественное новообразование/отсутствие рака. При необходимости следует включать описание	Сильная
Активное воспаление	
Гранулематозное воспаление	
ПИН высокой степени	
ПИН высокой степени с атипичными железами и подозрением на аденокарциному	
Очаг атипичных желез/узел с подозрением на аденокарциному/атипичная мелкоацинарная пролиферация с подозрением на рак	
Аденокарцинома, тип и подтип, наличие или отсутствие крибриформного роста	
Внутрипротоковая карцинома	

Для каждого биоптата следует отдельно указывать результат, включая локализацию (в соответствии со схемой биопсии) и морфологические данные, а именно гистологический тип и группу по шкале ISUP [88]. В случае забора нескольких биоптатах из одного очага при прицельной биопсии под контролем МРТ необходимо определять композитную группу ISUP и пропорцию карциномы высокой степени злокачественности в таргетном биоптате [89]. При отрицательном результате прицельной биопсии следует указывать конкретную доброкачественную патологию, например воспаление, фиброзно-мышечную гиперплазию или гранулематозное воспаление [89, 363]. Кроме того, указывается суммарная группа ISUP с учетом всех биоптатов, взятых при систематической биопсии (не прицельной; см. раздел 4.2). Суммарную группу ISUP устанавливают с учетом всех положительных биоптатов путем оценки общей распространенности каждого паттерна Gleason. Например, если в трех биоптатах РПЖ имеется исключительно паттерн Gleason 3, а в одном – только паттерн Gleason 4, суммарная группа ISUP будет 2 (индекс Gleason 7 (3 + 4)) или 3 (индекс Gleason 7 (4 + 3)), в зависимости от того, превышает ли протяженность опухоли с индексом Gleason 3 протяженность опухоли с индексом Gleason 4; в худшем случае суммарная группа ISUP будет 4 (индекс Gleason 8 (4 + 4)). Суммарная группа ISUP имеет высокую прогностическую ценность в отношении группы ISUP после РПЭ [364] и развития биохимического рецидива [365].

Также следует указывать наличие лимфоваскулярной инвазии и экстрапростатического распространения, которые являются неблагоприятными прогностическими факторами [366-368].

Пропорция положительных биоптатов (%) и протяженность (мм) опухоли в каждом столбике ткани коррелируют с группой ISUP, объемом опухоли, ПХК и стадией РПЖ в препарате после РПЭ. Они позволяют прогнозировать биохимический рецидив, прогрессирование РПЖ после операции и неэффективность ЛТ. Эти параметры включены в номограммы, разработанные для прогнозирования стадии Т и инвазии в семенные пузырьки после РПЭ или при неэффективности ЛТ [369-371]. По этой причине в заключении необходимо указывать процент положительных биоптатов и протяженность опухоли в каждом столбике. Протяженность (мм) и процент опухоли в столбике имеют одинаковую прогностическую ценность [372]. В протоколах активного наблюдения пациентов с РПЖ группы ISUP 1 пропорцию опухоли в одном биоптате >50% используют в качестве критерия для проведения раннего лечения [373] (см. раздел 6.1.1.2).

Если при биопсии ПЖ не выявлено железистой ткани, ее следует расценивать как диагностически неинформативную. Ниже представлены обязательные элементы, которые необходимо описывать в заключении, если на биопсии выявлен РПЖ:

- тип карциномы;
- первичный и вторичный/самый высокий паттерн Gleason (отдельно по биоптатам и в целом);
- пропорция рака высокой степени злокачественности (в целом);
- протяженность рака (в мм или процентах) (отдельно по биоптатам);
- если присутствует: экстрапростатическое распространение, инвазия в семенные пузырьки, лимфоваскулярная инвазия, внутрипротоковая карцинома, перинеуральная инвазия;
- группа ISUP 2014 (суммарная);
- при прицельной биопсии – суммарную группу ISUP и пропорцию карциномы высокой степени злокачественности в одном таргетном биоптате;
- при отсутствии карциномы на прицельной биопсии – доброкачественную патологию, например фиброзно-мышечную гиперплазию или гранулематозное воспаление [89].

5.2.9.3. Анализ прогностических тканевых биомаркеров

После анализа литературы и нескольких обсуждений многопрофильная рабочая группа ASCO-EAU-AUA подготовила рекомендации по анализу тканевых биомаркеров РПЖ. Рекомендации ограничены пятью коммерчески доступными тестами (Oncotype Dx, Prolaris, Decipher, Decipher PORTOS и ProMark), которые прошли убедительную валидацию в крупных ретроспективных исследованиях. В литературе имеются данные о том, что они могут влиять на тактику лечения [374].

Выбранные тесты значительно улучшают прогностическую точность клинических многофакторных моделей для отбора пациентов, которым можно проводить активное наблюдение, или больных с клинически значимым РПЖ, которым показано радикальное лечение. Кроме того, по результатам тестов можно определить тактику после РПЭ. Тканевые биомаркеры и МРТ по отдельности улучшают выявление «клинически значимого» РПЖ при активном наблюдении, но остается неясным, в каких случаях необходимо использовать оба метода. Поскольку отдаленное влияние тестов на онкологические результаты не изучено и проспективных исследований практически нет, рабочая группа пришла к выводу, что их не следует использовать на рутинной основе, а лишь

у больных, у которых результаты тестов могут повлиять на тактику лечения. Например, при благоприятных характеристиках РПЖ промежуточного риска можно выбрать активное наблюдение, а при неблагоприятных – дополнительно провести гормональную терапию (ГТ) после РПЭ.

5.2.9.4. Морфологическое исследование препарата после радикальной простатэктомии

5.2.9.4.1. Обработка препарата после радикальной простатэктомии

При морфологическом исследовании препарата после РПЭ описываются морфологическая стадия, гистологический тип, степень злокачественности и состояние хирургического края. Для более точного определения локализации, мультифокальности и однородности опухоли обычно рекомендуется полностью заливать препарат после РПЭ. Однако в целях экономии можно заливать часть препарата с использованием стандартной методики, особенно при увеличенной ПЖ (>60 г). Наиболее целесообразный способ включает полную заливку задней (дорсальной) части ПЖ и заливку одного переднемедиального левого и правого сегментов. По сравнению с полной заливкой метод частичной заливки позволяет в 98% случаев обнаружить РПЖ группы ISUP ≥ 2 и провести точное стадирование в 96% случаев [375].

После доставки в морфологическую лабораторию весь удаленный препарат окрашивают с целью оценки состояния хирургического края. Материал фиксируют в буферном формалине не менее чем на 24 часа, предпочтительно перед нарезанием ткани. Для улучшения фиксации можно использовать формалин, чтобы получить более однородную фиксацию и облегчить нарезание через 24 часа [376]. После фиксации верхушку ПЖ снимают и нарезают ((пара)сагиттальные или радиальные срезы); «бритвенный» метод не рекомендуется [87]. Из остального удаленного препарата обычно нарезают поперечные срезы толщиной 3–4 мм перпендикулярно к задней поверхности. Полученные кусочки ткани можно заливать в застывающие среды и обрабатывать целыми блоками или после нарезания кубиками. Обработка целых блоков способствует более точной топографической визуализации РПЖ и сокращает время исследования. Она лучше коррелирует с данными методов визуализации, хотя занимает больше времени для подготовки и требует отдельной техники. В рутинной практике преимущества метода не перевешивают его недостатки.

5.2.9.4.1.1. Рекомендации по подготовке материала после радикальной простатэктомии

Рекомендации	СР
Желательно осуществлять заливку всего материала в застывающие среды либо традиционным способом (кубиками), либо целыми блоками	Сильная
Перед нарезанием следует окрасить всю поверхность препарата, чтобы определить состояние хирургического края	Сильная
Необходимо отдельно исследовать верхушку ПЖ с использованием конического метода с сагиттальными или радиальными срезами	Сильная

5.2.9.4.2. Протокол исследования материала после радикальной простатэктомии

Морфологическое заключение содержит важную информацию о прогностических параметрах, необходимых для определения тактики лечения (табл. 5.7). Учитывая сложность информации, предоставляемой по каждому препарату, при составлении заключения рекомендуется использовать сводную таблицу или контрольный список (табл. 5.8); тем самым достигается более четкое и полное изложение результатов [377].

Таблица 5.7. Обязательная информация, указываемая в заключении морфологического исследования

Гистологический тип (>95% случаев РПЖ представляют типичные (ацинарные) аденокарциномы)
Степень злокачественности в соответствии с группой ISUP (неприменимо при изменениях, связанных с лечением)
Наличие внутрипротоковой и/или крибриформной карциномы
Стадирование и состояние хирургического края: локализация и степень прорастания капсулы, наличие инвазии в шейку мочевого пузыря, сторона прорастания капсулы или инвазии в семенные пузырьки, локализация и размер ПХК
Можно дополнительно указать информацию о мультифокальности, диаметре/объеме основного очага опухоли и его зональном расположении

Таблица 5.8. Пример контрольного списка для заключения морфологического исследования препарата после радикальной простатэктомии

Гистологический тип <ul style="list-style-type: none"> • Тип карциномы, например: обычная ацинарная аденокарцинома, (мелкоклеточная) нейроэндокринная карцинома или протоковая карцинома • Подтип, например обычный ацинарный, протоковый, муцинозный
Гистологическая степень злокачественности <ul style="list-style-type: none"> • Первичная (основная) степень • Вторичная степень • Третичная степень (если применимо) • Суммарный индекс Глисона/группа ISUP 2014 • Примерный процент компонентов с индексом Глисона 4 или 5
Количественное определение опухоли (факультативно) <ul style="list-style-type: none"> • Процент вовлечения ПЖ • Размер/объем основного очага опухоли
Патоморфологическое стадирование (pTNM) <ul style="list-style-type: none"> • При наличии экстрапростатического прорастания <ul style="list-style-type: none"> ♦ Указать, очаговое или диффузное ♦ Указать локализацию ♦ Указать наличие инвазии в семенные пузырьки • Если применимо, информация о регионарных ЛУ <ul style="list-style-type: none"> ♦ Локализация ♦ Количество удаленных ЛУ ♦ Количество пораженных опухолью ЛУ
Хирургический край <ul style="list-style-type: none"> • При наличии опухоли <ul style="list-style-type: none"> ♦ Указать локализацию
Другое <ul style="list-style-type: none"> • Наличие лимфососудистой/сосудистой инвазии • Локализация основной опухоли • Наличие внутрипротоковой карциномы/крибриформного рака

5.2.9.4.3. Группа ISUP в препарате после радикальной простатэктомии
Градация обычной аденокарциномы ПЖ по шкале Gleason (модифицированной шкале ISUP 2014) служит наиболее достоверным прогностическим фактором клинического поведения опухоли и ее ответа на лечение [88]. В этой связи группа ISUP является одним из параметров номограмм по оценке риска канцероспецифической выживаемости после РПЭ [378].

Группа ISUP основана на сумме баллов двух доминантных (по объему) паттернов по шкале Gleason. Группа ISUP 1 устанавливается при суммарном индексе Gleason ≤ 6 баллов (включая $<5\%$ индекса Gleason 4). Группы ISUP 2 и 3 описывают РПЖ с индексом Gleason 3 и 4. Если в $\geq 50\%$ опухоли индекс Gleason составляет 3 балла, указывается группа ISUP 2, а если преобладает индекс Gleason 4 балла – группа ISUP 3. Если опухоль практически полностью состоит из паттерна Gleason 3 балла с небольшой пропорцией ($<5\%$) паттерна 4 балла, это необходимо указать в заключении, но выставить группу ISUP 1.

Группа ISUP 4 устанавливается при наличии только РПЖ с индексом Gleason 4 балла, а группа 5 – при сочетании индекса Gleason 4 и 5 баллов или только 5 баллов. При мультифокальном РПЖ дается суммарная группа ISUP с обязательным указанием самой высокой оценки отдельного очага. Третичный балл по шкале Gleason 5, особенно если его очаг превышает 5% от объема опухоли, считается неблагоприятным прогностическим фактором развития биохимического рецидива и его следует указывать в заключении [89, 379].

5.2.8.4.4. Определение экстрапростатического распространения

Экстрапростатическое распространение определяется как прорастание опухоли в перипростатическую клетчатку или распространение за пределы ПЖ, например в сосудисто-нервный пучок (СНП) или на переднюю поверхность ПЖ. Микроскопическая инвазия в шейку мочевого пузыря также рассматривается как экстрапростатическое распространение. Рекомендуется указывать не только локализацию, но и степень экстрапростатического распространения, поскольку она влияет на риск рецидива [380].

Не существует общепринятого международного определения терминов «очаговое», «неочаговое» и «обширное экстрапростатическое распространение». Одни исследователи относят к очаговому экстрапростатическому распространению «в нескольких железах» [381] или прорастание опухоли менее чем на одно поле зрения при большом увеличении [382], тогда как другие измеряют глубину распространения в мм [383].

В верхушке ПЖ прорастание опухоли в скелетные мышцы не рассматривается как экстрапростатическое. Следует отметить, что для опухоли верхушки ПЖ нет стадии pT4. В шейке мочевого пузыря следует различать микроскопическую инвазию тонких волокон гладких мышц и обширную инвазию стенки мочевого пузыря, поскольку первая не считается независимым прогностическим фактором биохимического рецидива и должна рассматриваться как экстрапростатическое распространение (pT3a) [384, 385]. Стадию pT4 устанавливают только в случае инвазии детрузора при макроскопическом осмотре [386].

5.2.8.4.5. Объем рака предстательной железы

Независимая прогностическая ценность объема РПЖ в удаленном препарате противоречива [382, 387–390]. Пороговый объем РПЖ 0,5 см³ продолжают использовать как важный критерий дифференциации клинически значимых и незначимых опухолей [387]. Усовершенствование рентгенографических методов позволяет более точно определить объем опухоли до хирургического лечения. Таким образом, при наличии основного опухолевого узла рекомендуется как минимум указывать его максимальный диаметр в миллиметрах или примерно установить процент опухоли в ПЖ [391].

5.2.8.4.6. Состояние хирургического края

Состояние хирургического края представляется независимым фактором риска биохимического рецидива. При ПХК опухолевые клетки контактируют с окрашенным краем препарата. Край считается отрицательным, если опухолевые клетки располагаются очень близко к окрашенному краю [388] или на неокрашенной поверхности ткани. Если на ткани имеются серьезные повреждения (как правило, в зоне верхушки), не всегда можно определить состояние хирургического края [392].

Состояние хирургического края не зависит от стадии, а ПХК не свидетельствует о наличии экстрапростатического распространения [393]. К настоящему времени не получено убедительных данных о связи между размером ПХК и риском рецидива [394, 395]. Необходимо указывать (мульти)фокальность и размер ПХК, например линейный размер распространения в миллиметрах (фокальное ≤ 1 мм или обширное > 1 мм [396]) или количество блоков с ПХК. Кроме того, следует указывать индекс Gleason в ПХК, поскольку он коррелирует с прогнозом [394, 397].

5.3. Диагностика: стадирование

5.3.1. Оценка стадии T

Категория cT, используемая в таблицах риска, устанавливается в зависимости от результатов ПРИ. К настоящему времени при определении стадии T и стратификации риска не учитываются результаты методов визуализации и биопсии [398].

5.3.1.1. Трансректальное ультразвуковое исследование

ТРУЗИ не превосходит по точности ПРИ в прогнозировании нелокализованного РПЖ [399]. В ряде одноцентровых исследований показаны хорошие результаты различных вариантов ТРУЗИ (трехмерное, режим цветного Доплера), но они не подтверждены в крупных исследованиях [400, 401].

5.3.1.2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Наиболее точным для определения местного распространения опухоли на МРТ остается режим T2-усиления. Согласно объединенным данным метаанализа по выявлению экстракапсулярного распространения, инвазии в семенные пузырьки и стадии T3, чувствительность и специфичность составляют 0,57 (95% ДИ 0,49–0,64) и 0,91 (95% ДИ 0,88–0,93); 0,58 (95% ДИ 0,47–0,68) и 0,96 (95% ДИ 0,95–0,97); 0,61 (95% ДИ 0,54–0,67) и 0,88 (95% ДИ 0,85–0,91) соответственно [402].

Повышение мощности (3 T) позволяет улучшить чувствительность в диагностике экстракапсулярного распространения или инвазии в семенные пузырьки [402], а дополнительная ценность и функциональных режимов остается противоречивой [402, 403].

В исследовании, включавшем 552 пациентов, которым проводилась РПЭ в 7 различных центрах в Нидерландах, показана более высокая чувствительность (51% и 12%; $p < 0,001$) и низкая специфичность (82% и 97%; $p < 0,001$) МРТ при нелокализованном РПЖ по сравнению с ПРИ. В случае изменения критериев групп риска на основании результатов МРТ, а не ПРИ показатели ВСБР были выше, благодаря более точной дискриминации и феномену Уилла Роджерса [404].

На МРТ классически оценивают экстрапростатическое распространение и инвазию в семенные пузырьки на основании прямых качественных признаков (неровный контур ПЖ, дефект капсулы, видимая опухоль в перипростатической жировой клетчатке, облитерация ректопростатического угла, асимметрия СНП или очаговое снижение интенсивности сигнала в семенных пузырьках) [405]. Учитывая субъективный характер этих параметров, крайне важное значение имеет опыт специалиста [406], но согласованность между исследователями остается умеренной, с показателем каппа от 0,41 до 0,68 [407]. Другим достоверным прогностическим фактором экстрапростатического распространения является протяженность контакта опухоли с капсулой, поскольку она является количественным параметром, хотя оптимальный пороговый показатель не установлен [408]. Разработан ряд шкал, объединяющих субъективные качественные признаки и/или протяженность контакта опухоли с капсулой, которые имеют хорошую чувствительность в диагностике экстрапростатического распространения (0,68–0,82) с высокой согласованностью между исследователями ($\kappa = 0,63$ –0,74), но при этом низкую специфичность (0,71–0,77); не показано превосходства ни одной из шкал над другими [409].

В комбинации с клиническими данными и результатами биопсии МРТ позволяет улучшить прогнозирование стадии рТ. Как следствие, ряд исследователей разработали многофакторные калькуляторы риска для прогнозирования экстрапростатического распространения/инвазии в семенные пузырьки и ПЖ [410]. При внешней валидации показана более высокая дискриминационная точность, чем у номограмм, не включающих результаты МРТ [411–413]. Тем не менее, их применение ограничено неправильной калибровкой, в связи с чем следует с осторожностью интерпретировать полученные результаты.

Учитывая низкую чувствительность в выявлении микроскопической инвазии, МРТ не рекомендуется для стадирования пациентов с РПЖ низкого риска [414–416], но в отдельных случаях ее можно применять для планирования лечения.

5.3.2. Определение стадии N

5.3.2.1. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография

КТ органов брюшной полости и МРТ в режиме T1- и T2-усиления позволяют косвенно оценить поражение ЛУ путем оценки их размера и морфологии. В различных областях тела нормальные размеры неизмененных ЛУ варьируют и могут перекрываться с размерами положительных ЛУ. Как правило, в малом тазу положительными считаются ЛУ с короткой осью более 8 мм, а за пределами малого таза – более 10 мм. Снижение пороговых значений повышает чувствительность, но снижает специфичность, вследствие чего оптимальный порог до конца не определен [417, 418]. У пациентов с группой ISUP <4, уровнем ПСА <20 нг/мл или клинически локализованным РПЖ вероятность выявления микроскопической инвазии ЛУ на КТ или мпМРТ не превышает 1% [421–423].

Диффузионно-взвешенная МРТ позволяет выявить метастазы в нормальных по размеру ЛУ, но ее отрицательный результат не исключает стадии N+. Данный режим лишь незначительно увеличивает точность стадирования по сравнению со стандартным исследованием [424].

5.3.2.2. Калькуляторы риска, включающие результаты МРТ

Поскольку КТ и МРТ не обладают необходимой чувствительностью для выявления положительных ЛУ, для определения пациентов с высоким риском метастазов в ЛУ, которым показана ТЛАЭ, используют различные номограммы, включающие клинические данные и результаты биопсии [425–427]. Хотя номограммы имеют хорошую точность, их разрабатывали на основании результатов систематической биопсии, и они могут не иметь необходимую чувствительность у больных, у которых РПЖ выявлен при комбинированной (прицельной и систематической) биопсии.

Недавно проведена внешняя валидация двух моделей, включающих результаты МРТ и прицельной биопсии под МРТ-наведением [428, 429]. Первую модель проверяли на внешней когорте из 187 пациентов, которым проводилась РПЭ с расширенной ТЛАЭ. Частота поражения ЛУ составила 13,9% (по сравнению с 16,9% в когорте, в которой разработана модель). С-индекс составил 0,73 (по сравнению с 0,81), а при анализе калибровки показана тенденция к завышению риска [428]. Другую модель валидировали во внешней многоцентровой когорте, включавшей 487 пациентов с частотой поражения ЛУ 8% (по сравнению с 12,5% в когорте, в которой разработана модель). Зона под ROC-кривой составила 0,79 (по сравнению с 0,81). При использовании порогового показателя 7% можно не выполнять ТЛАЭ 56% пациентов с риском пропустить поражение ЛУ у 13 из 38 больных (34%) [430]. Как следствие, для отбора пациентов на расширенную ТЛАЭ после прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии необходимо использовать эту номограмму и пороговый показатель в 7%.

5.3.2.3. Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с холином

По данным метаанализа 609 пациентов, объединенная чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с холином в выявлении метастазов в тазовые ЛУ составляет 62% (95% ДИ 51–66%) и 92% (95% ДИ 89–94%) соответственно [431]. В проспективном исследовании 75 пациентов с промежуточным риском поражения ЛУ (10–35%) чувствительность метода составила всего 8,2% при анализе зоны поражения и 18,9% при анализе по пациентам. Эти показатели слишком низкие и не представляют клинического интереса [432]. Чувствительность ПЭТ/КТ при РПЖ высокого риска повышается до 50%, а при РПЖ очень высокого риска – до 71%, превосходя показатели КТ с контрастным усилением [433]. Сравнение ПЭТ/КТ с 11С-холином и диффузионно-взвешенной МРТ при РПЖ промежуточного и высокого риска показало противоречивые результаты [432, 434–436].

Вследствие низкой чувствительности ПЭТ/КТ с холином не имеет необходимой для клинической практики диагностической точности в выявлении метастазов в ЛУ или для отказа от ТЛАЭ, показанной на основании факторов риска или номограмм (см. раздел 6.3.4.1.2).

5.3.2.4. ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном

ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном (ПСМА) проводится с использованием нескольких трассеров. В большинстве исследований применяли ⁶⁸Ga-ПСМА, но также имеются публикации по ¹⁸F-ПСМА. В настоящее время не получено убедительных сравнительных данных и разрабатываются новые трассеры. ПЭТ/КТ с меченым ⁶⁸Ga или ¹⁸F ПСМА имеет прекрасное отношение «контраст/шум», что позволяет улучшить выявляемость очагов. ПСМА также является перспективным маркером благодаря специфичности к ткани ПЖ, даже несмотря на то, что его экспрессия при других опухолях или доброкачественных состояниях в редких случаях может давать ложноположительные результаты [437–441].

В проспективном многоцентровом исследовании проводилась валидация ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА у пациентов с впервые диагностированным РПЖ и отрицательным результатом остеосцинтиграфии. Из 103 больных с повышенным риском поражения ЛУ перед РПЭ в 97 случаях выполнена расширенная ТЛАЭ, при которой выявлено 85 метастазов в ЛУ у 41 пациента (42,3%). ПЭТ/КТ дала положительный результат в 17 случаях. Чувствительность и специфичность по пациенту составили 41,5% (95% ДИ 26,7–57,8) и 90,9% (95% ДИ 79,3–96,6) соответственно. Тактика лечения была изменена в 12,6% случаев [442]. В другом проспективном многоцентровом исследовании оценивали диагностическую точность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-DCFPyL (2-(3-(1-карбокси-5-[(6-¹⁸F-фторпиридин-3-карбонил)-амино]-пентил)-уреидо)-пентандиовая кислота) для стадирования поражения ЛУ у 117 пациентов с первичным РПЖ, которым проводилась робот-ассистированная РПЭ с расширенной ТЛАЭ. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-DCFPyL имеет высокую специфичность (94,0%; ДИ 86,9–97,5%), но умеренную чувствительность (41,2%, ДИ 19,4–66,5%) в выявлении метастазов в тазовые ЛУ [443]. В проспективном многоцентровом исследовании II/III фазы (OSPREY) получены сопоставимые результаты. У 252 пациентов с РПЖ высокого риска, которым проводилась РПЭ с ТЛАЭ, медиана специфичности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-DCFPyL в диагностике поражения тазовых ЛУ составила 97,9% (95% ДИ: 94,5–99,4%), а чувствительности – 40,3% (28,1–52,5%) [444]. Таким образом, в настоящее время ПЭТ/КТ на основе ПСМА не может заменить выполнение расширенной ТЛАЭ с диагностической целью. Таким образом, ПЭТ/КТ с ПСМА не позволяет заменить диагностическую роль расширенной ТЛАЭ.

Уровень ПСА может выступать в роли прогностического фактора положительного результата ПЭТ/КТ с ПСМА. Тем не менее, в когорте пациентов из метаанализа, которым проводилось первичное стадирование, не установлено точного порогового значения [445]. На захват трассера также влияет группа ISUP. Кроме того, при уровне ПСА ≥ 10 нг/мл показатель захвата выше, чем при уровне < 10 нг/мл [446].

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 13 исследований ($n = 1597$), сравнивали ПЭТ/КТ с ПСМА и мпМРТ [447]. ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА превосходит по чувствительности и имеет сопоставимую с мпМРТ специфичность в предоперационном выявлении метастазов в ЛУ при РПЖ промежуточного и высокого риска. В другом проспективном исследовании описана более высокая чувствительность ПЭТ/КТ с ПСМА по сравнению с мпМРТ при стадировании ЛУ у 36 пациентов с РПЖ высокого риска [448].

Метод обладает прекрасной чувствительностью и специфичностью в диагностике поражения ЛУ, и его результаты могут влиять на тактику лечения. При метаанализе, включавшем 37 публикаций, проведен анализ подгруппы пациентов с РПЖ, у которых оценивали прогностическую точность ПЭТ/КТ с ПСМА для первичного стадирования. При анализе по ЛУ объединенная чувствительность и специфичность метода составили 75 и 99% соответственно, а при анализе по пациентам – 77 и 97% соответственно [445].

В заключение, ПЭТ/КТ с ПСМА превосходит по чувствительности мпМРТ, КТ органов брюшной полости с контрастным усилением или ПЭТ/КТ с холином, однако пространственное разрешение метода по-прежнему не позволяет достоверно выявлять метастазы при размере ЛУ до 5 мм.

5.3.2.5. Калькуляторы риска, включающие результаты МРТ и ПЭТ/КТ с ПСМА

В международном многоцентровом исследовании ($n = 757$) изучали три номограммы для прогнозирования риска поражения тазовых ЛУ, основанные на результатах ПЭТ/КТ с ПСМА. Пациентам выполнялась РПЭ с расширенной ТЛАЭ. Дополнительное проведение ПЭТ/КТ с ПСМА позволяло значительно улучшить дискриминационную способность моделей с площадью под ROC-кривой при перекрестной проверке 0,76 (95% ДИ: 0,70–0,82), 0,77 (95% ДИ: 0,72–0,83) и 0,82 (95% ДИ: 0,76–0,87) соответственно [449].

5.3.3. Определение стадии М

5.3.3.1. Остеосцинтиграфия

Остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc представляет собой стандартный метод визуализации с высокой чувствительностью, позволяющий оценить активность процессов в костной ткани, связанных со злокачественными и доброкачественными изменениями. По данным метаанализа, комбинированная чувствительность и специфичность метода по пациенту составляют 79% (95% ДИ 73–83%) и 82% (95% ДИ 78–85%), по метастазам – 59% (95% ДИ 55–63%) и 75% (95% ДИ 71–79%) соответственно [450]. Диагностическая ценность остеосцинтиграфии в значительной степени зависит от уровня ПСА, клинической стадии и группы ISUP [417, 451]. В ретроспективном исследовании изучали связь между возрастом, уровнем ПСА и индексом Gleason у 703 пациентов с впервые диагностированным РПЖ, которых направили на остеосцинтиграфию. Риск метастазов в кости увеличивался с повышением уровня ПСА и индекса Gleason [452]. По данным двух исследований, преобладание паттерна 4 является прогностическим фактором положительного результата остеосцинтиграфии [453, 454]. Пациентам с симптомами поражения костей необходимо проводить остеосцинтиграфию вне зависимости от уровня ПСА, группы ISUP или клинической стадии [417].

5.3.3.2. ПЭТ и ПЭТ/КТ с фторидом, ПЭТ/КТ с холином и МРТ

ПЭТ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторидом имеет сопоставимую специфичность и более высокую чувствительность по сравнению с остеосцинтиграфией в выявлении костных метастазов у пациентов с впервые диагностированным РПЖ [455, 456]. В проспективном исследовании показано, что ПЭТ с ^{18}F -NaF не дает дополнительной информации при отрицательном результате остеосцинтиграфии у пациентов с впервые выявленным РПЖ промежуточного и высокого риска [457]. В одной публикации описана согласованность между исследователями в выявлении костных метастазов и точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -NaF в диагностике поражения костей. Метастазы выявлены у 211 из 219 пациентов с прекрасной согласованностью между исследователями, что подтверждает роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -NaF как надежного инструмента выявления остеобластных метастазов у больных РПЖ [458].

Остается неясным, превосходит ли ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином по чувствительности остеосцинтиграфию, но ее специфичность выше, и результаты реже бывают неопределенными [446, 459, 460].

Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела и МРТ в аксиальной плоскости превосходят по чувствительности остеосцинтиграфию и прицельную стандартную рентгенографию в выявлении метастазов в кости при РПЖ высокого риска. мпМРТ всего тела обладает более высокой чувствительностью по сравнению с комбинацией остеосцинтиграфии, таргетной рентгенографии и КТ органов брюшной полости и малого таза [461].

В метаанализе показано, что мпМРТ превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ с холином и остеосцинтиграфию в выявлении метастазов в кости при рутинном выполнении, хотя ПЭТ/КТ обладала самой высокой специфичностью [450].

5.3.3.3. ПЭТ/КТ с ПСМА

В систематическом обзоре, включавшем 12 исследований ($n = 322$), получены сильные различия по чувствительности (33–99%, медиана по метастазам 33–92%, по пациентам – 66–91%) и хорошая специфичность (по метастазам – 33–92%, по пациентам – 67–99%). В большинстве исследований показатели выявления метастазов были выше по сравнению со стандартными методами диагностики (остеосцинтиграфия и КТ) [462]. В таблице 5.9 представлены результаты пяти исследований, в которых приводилась корреляция с морфологическими данными.

Таблица 5.9. Результаты ПЭТ/КТ с ПСМА для первичного стадирования [462]

Исследование	Чувствительность (на уровне метастазов)	Чувствительность (на уровне метастазов)	Положительная прогностическая ценность (на уровне метастазов)	Отрицательная прогностическая ценность (на уровне метастазов)
Budaus	33%	100%	100%	69%
Herlemann	84%	82%	84%	82%
Van Leeuwen	58%	100%	94%	98%
Maurer	74%	99%	95%	94%
Rahbar	92%	92%	96%	85%

В проспективном многоцентровом исследовании оценивали изменения планируемого лечения до и после ПЭТ/КТ с ПСМА у 108 пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска, направленных для первичного стадирования. По сравнению со стандартными методами, дополнительное поражение ЛУ и костные/висцеральные метастазы выявлены соответственно в 25 и 6% случаев. У 21% пациентов результаты привели к изменению тактики [463]. В ретроспективном анализе оценивали риск выявления метастазов на ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА при первичном стадировании 1253 пациентов (РПЖ высокого риска – 49,7%) [464]. Метастазы были выявлены у 12,1% мужчин, включая 8,2% с уровнем ПСА <10 нг/мл и 43% больных с уровнем ПСА >10 нг/мл. У 107 пациентов было подозрение на поражение ЛУ, из которых 47,7% не входили в границы расширенной ТЛАЭ. У 4,7% больных диагностированы метастазы в кости. У мужчин с РПЖ промежуточного риска частота выявления метастазов составила 5,2% по сравнению с 19,9% у больных РПЖ высокого риска.

В проспективном многоцентровом исследовании ПЭТ/КТ с ПСМА рандомизировали 302 пациента с РПЖ высокого риска, которым проводилась РПЭ или ЛТ (proPSMA), в группу стандартных методов (КТ и остеосцинтиграфия) и ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА-11. Первичным оцениваемым критерием была точность методов визуализации первой линии в выявлении поражения тазовых ЛУ или отдаленных метастазов с использованием заранее определенного референтного стандарта (результатов морфологического исследования, методов визуализации и анализа ПСА через 6 месяцев). Точность ПЭТ/КТ была на 27% (95% ДИ 23–31) выше, чем у КТ (92% (88–95) и 65% (60–69); $p < 0,0001$). У стандартных методов была ниже чувствительность (38% (24–52) и 85% (74–96)) и специфичность (91% (85–97) и 98% (95–100)), чем у ПЭТ/КТ. Кроме того, на основании результатов ПЭТ/КТ чаще изменялась тактика лечения ($n = 41$ (28; 21–36) и $n = 23$ (15%; 10–22), $p = 0,08$), и они реже были неоднозначными (7% (4–13) и 23% (17–31)). Кроме того, метод связан с более низкой лучевой нагрузкой (8,4 мЗв и 19,2 мЗв; $p < 0,001$) [465]. В небольшом исследовании подтверждено превосходство ПЭТ/КТ с 18F-ПСМА-1007 над МРТ всего тела с диффузно-взвешенной последовательностью и однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (SPECT) [466].

5.3.4. Резюме по данным литературы и практические рекомендации по первичному определению стадии N/M

Область неинвазивного определения стадии N и M развивается очень быстро. ПЭТ/КТ с холином, ПЭТ/КТ с ПСМА и МРТ превосходят по чувствительности в выявлении метастазов в ЛУ и кости классические методы, остеосцинтиграфию и КТ органов брюшной полости и малого таза. Учитывая результаты многоцентрового РКИ proPSMA [465], у пациентов с РПЖ высокого риска при первичном стадировании можно заменить остеосцинтиграфию и КТ органов брюшной полости и малого таза на ПЭТ/КТ. Тем не менее при отсутствии проспективных исследований, в которых показано преимущество в выживаемости, необходимо проявлять осторожность при выборе методов лечения [467]. Прогноз и оптимальная тактика у больных с выявленными с помощью новых методов метастазами неизвестны. Непонятно, противопоказано ли местное лечение пациентам с выявленными только на ПЭТ/КТ или МРТ метастазами и следует ли им назначить системную терапию или им необходимо провести агрессивное местное лечение и терапию, направленную на метастазы [468].

Необходимо провести хорошо спланированные контролируемые исследования, в которых бы оценивались тактика и результаты лечения пациентов с (и без) метастазами, выявленными на ПЭТ/КТ с холином, ПЭТ/КТ с ПСМА и МРТ, прежде чем можно будет дать рекомендации, следует ли определять тактику лечения на основании их результатов [469].

5.3.5. Рекомендации по стадированию рака предстательной железы

Резюме по данным литературы	УД
ПЭТ/КТ с ПСМА превосходит КТ и остеосцинтиграфию по точности стадирования, но к настоящему времени не получено данных для определения дальнейшей тактики лечения	1b

Любая группа риска	СР
Не рекомендуется использовать КТ и ТРУЗИ для определения стадии Т	Сильная
Для стадирования необходимо проводить мпМРТ перед биопсией	Слабая
РПЖ низкого риска	СР
Не рекомендуется использовать для стадирования дополнительные методы визуализации	Сильная
РПЖ промежуточного риска	СР
При РПЖ группы ISUP ≥ 3 следует выполнить онкологический поиск с целью стадирования, включая как минимум поперечно-срезовые изображения органов брюшной полости и малого таза и остеосцинтиграфию	Слабая
Локализованный РПЖ высокого риска/местнораспространенный РПЖ высокого риска	СР
Необходимо выполнить онкологический поиск, включая как минимум поперечно-срезовые изображения органов брюшной полости и малого таза и остеосцинтиграфию	Сильная
При проведении ПЭТ с ПСМА или МРТ всего тела с целью увеличить точность диагностики следует помнить об отсутствии данных по последующему изменению тактики лечения	Сильная

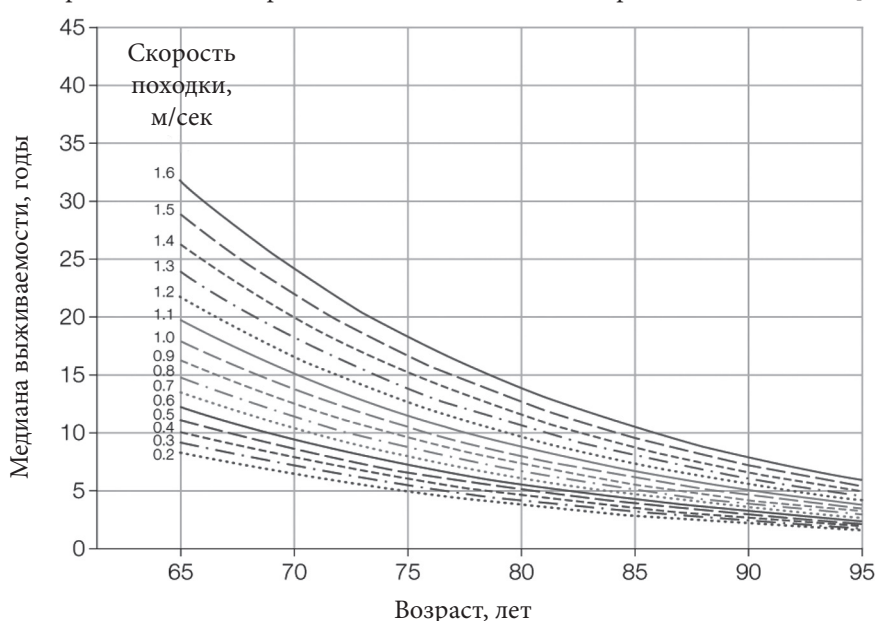
5.4. Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни

5.4.1. Введение

Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни имеет важное значение при определении тактики скрининга, диагностики и лечения РПЖ, который часто встречается у мужчин пожилого возраста. Медиана возраста при диагностике составляет 68 лет. К 2030 г. в Европе и США ожидается увеличение ежегодной выявляемости РПЖ у больных старше 65 лет на 70% [470, 471].

Активное лечение приносит наибольшую пользу пациентам с РПЖ промежуточного и высокого риска и высокой ожидаемой продолжительностью жизни. Она обязательно должна превышать 10 лет, чтобы местное лечение при локализованном РПЖ было эффективным. При пожилом возрасте и плохом исходном состоянии здоровья преимущество в канцероспецифической смертности и общей выживаемости после хирургического вмешательства по сравнению с активным наблюдением выражено в меньшей степени [472]. Хотя в РКИ преимущество РПЭ перед ВТ в показателях смертности от РПЖ было максимальным у мужчин младше 65 лет (ОР 0,45), проведение РПЭ у мужчин пожилого возраста позволяет снизить риск метастазов и необходимость проведения ГТ (ОР 0,68 и 0,60 соответственно) [473]. Эффективность ДЛТ не зависит от возраста при подведении дозы >72 Гр и использовании ЛТ, модулированной по интенсивности (ЛТМИ), или ЛТ под контролем визуализации (IGRT) [474].

Несмотря на высокую встречаемость и смертность от РПЖ у пожилых мужчин, они не получают достаточного лечения [475, 476]. По данным литературы, 71% летальных исходов, связанных с РПЖ, приходится на мужчин в возрасте 75 лет и старше [477], несмотря на более высокую смертность от сопутствующих заболеваний. Это, возможно, связано с более высокой встречаемостью местно-распространенного/метастатического рака в этой возрастной группе [478-480]. В США радикальное лечение проводится только 41% пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска в возрасте >75 лет по сравнению с 88% больных в возрасте от 65 до 74 лет [481].



* Рисунок воспроизведен с разрешения издателя Studenski S. и соавт. JAMA. 2011;305(1):50.

Рис. 5.2. Прогнозируемая медиана ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от возраста и скорости походки у мужчин* [486]

5.4.2. Ожидаемая продолжительность жизни

Таблицы для расчета ожидаемой продолжительности жизни у мужчин в Европе доступны по адресу: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/productsdatasets/-/tps00205>. Выживаемость может значительно варьировать, и ее необходимо рассчитывать в каждом отдельном случае. Скорость походки является хорошим прогностическим фактором (из положения стоя, в обычном темпе, как правило, на расстояние 6 метров). У мужчин в возрасте 75 лет десятилетняя выживаемость варьирует от 19% при скорости 0,4 м/с до 87% при скорости $\geq 1,4$ м/с [482].

5.4.3. Оценка состояния здоровья

Поскольку с возрастом увеличиваются различия между пациентами, при определении тактики лечения важно использовать другие критерии, кроме хронологического возраста или общего состояния. Согласно рекомендациям международной рабочей группы SIOG по РПЖ, лечение мужчин пожилого возраста должно быть основано на систематической оценке состояния здоровья с помощью скрининговой шкалы Geriatric 8 (G8) (табл. 5.10) [151]. Данный инструмент помогает дифференцировать пациентов без сопутствующей патологии и «слабых» больных, у которых снижена возможность ответа на стрессоры. У ослабленных пациентов выше риск смертности и осложнений на фоне лечения онкологических заболеваний [483]. Пациентам с показателем шкалы G8 >14 баллов или «уязвимым» больным с обратимыми нарушениями после компенсации гериатрических проблем можно проводить то же лечение, что и молодым мужчинам. «Слабым» пациентам с необратимыми нарушениями показано адаптированное лечение, а «очень слабым» больным с тяжелой сопутствующей патологией проводится только паллиативная терапия (рис. 5.3) [151]. Поскольку шкала G8 связана с трехлетней смертностью, пациентам с показателем ≤ 14 баллов для определения обратимости нарушений показано полное гериатрическое обследование. Шкала CGA состоит из нескольких доменов для оценки сопутствующих заболеваний, нарушений питания, когнитивной функции, физического состояния и необходимости социальной поддержки и позволяет определить обратимость нарушений [484]. В систематическом обзоре влияния гериатрической оценки у пожилых пациентов показано улучшение переносимости лечения и его завершения [485].

Другим скрининговым инструментом является шкала Clinical Frailty Scale (CFS) (см. рис. 5.4) [486]. Хотя ее редко применяют у онкологических больных, она считается общим инструментом для оценки степени астении. Показатель шкалы варьирует от 1 до 9 баллов, и с увеличением показателя повышается выраженность астении. У пациентов с более высоким показателем шкалы CFS выше риск летального и исхода в течение 30 дней после операции и их реже выписывают домой [487].

Для общей оценки состояния здоровья важно использовать валидированные инструменты, например G8 или CFS, поскольку клиническая оценка является плохим прогностическим фактором астении у онкологических пациентов пожилого возраста [488].

5.4.3.1. Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания – это важный прогностический фактор неонкологической смертности у мужчин с локализованным РПЖ, которым проводится РПЭ, и он прогностически важнее хронологического возраста [489, 490]. Через 10 лет большинство мужчин с высоким показателем коморбидности, которым не проводится лечение РПЖ, умирают от сопутствующих заболеваний, вне зависимости от возраста или агрессивности опухоли [362]. В настоящее время используются кумулятивная гериатрическая шкала коморбидности (Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (CISR-G; табл. 5.11) [491, 492] и индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона [493].

5.4.3.2. Нарушение питания

Статус питания устанавливают в зависимости от изменений веса за последние три месяца ($<5\%$ потери веса – хорошее питание; потеря веса 5–10% – риск нарушения питания; потеря веса $>10\%$ – тяжелые нарушения питания) [494].

5.4.3.3. Когнитивное нарушение

Скрининг на когнитивное нарушение можно провести с помощью шкалы mini-COG (<https://mini-cog.com/>), состоящей из запоминания трех слов и теста на рисование часов. На ее заполнение уходит 5 минут. Показатель $\leq 3/5$ указывает на необходимость проведения полной оценки когнитивной функции. При наличии какой-либо формы когнитивного нарушения (болезнь Альцгеймера или сосудистая деменция) необходимо определить способность пациента принять информированное решение, что является важным фактором при оценке состояния здоровья [495–497]. Когнитивное нарушение также позволяет прогнозировать риск делирия, и его важно учитывать перед хирургическим лечением [498].

5.4.3.4. Физическое состояние

Для оценки общего физического состояния используют шкалу Карновского и шкалу ECOG [499]. Зависимость от посторонних лиц определяют по шкале активности в повседневной жизни (Activities of Daily Living, ADL; основная активность) и шкале инструментальной активности в повседневной жизни (Instrumental Activities of Daily Living, IADL; активность, требующая высоких когнитивных функций и мышления) [500–502].

5.4.3.5. Совместное принятие решения

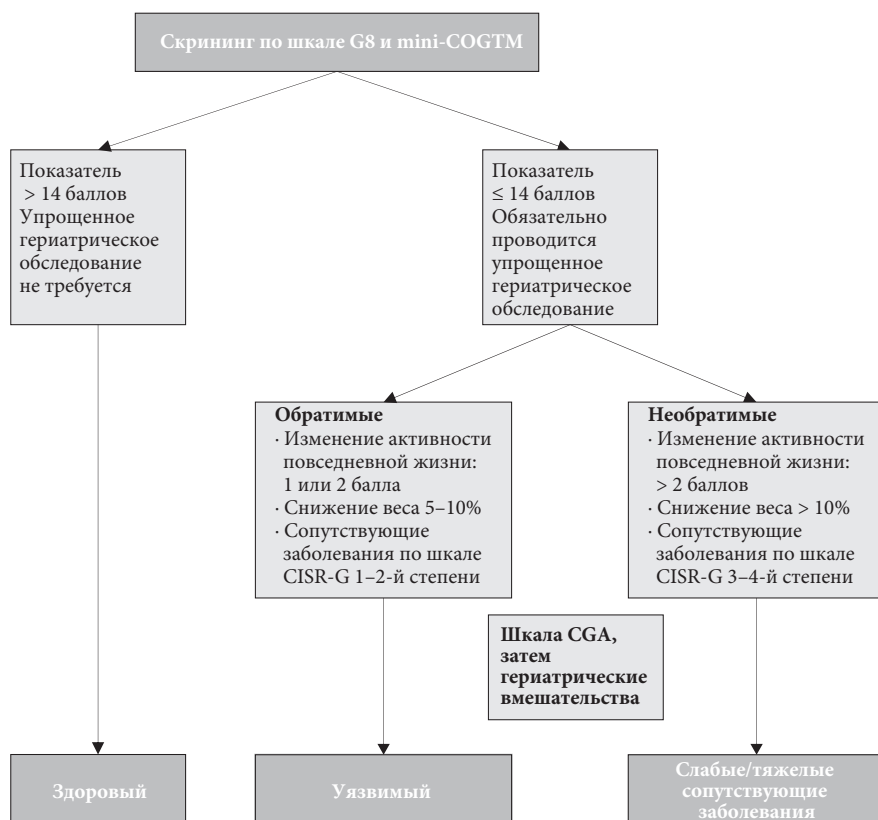
Наряду с вышеописанными факторами следует учитывать ценности и предпочтения пациента. Совместное принятие решения также включает обсуждение возможных изменений качества жизни, функциональных возможностей и надежд, переживаний и ожиданий больного [503]. При принятии решения эти аспекты имеют не менее важное значение, чем характеристики заболевания, особенно у пожилых и «слабых» пациентов [504]. Пожилые мужчины могут привлекать в процесс обсуждения членов семьи, что имеет особенно важное значение при наличии когнитивного нарушения.

5.4.4. Заключение

Тактика лечения при скрининге, диагностике и лечении РПЖ должна зависеть не только от возраста, но и от ожидаемой продолжительности жизни, состояния здоровья и сопутствующих заболеваний. Чаще всего в качестве порога для эффективности местного лечения используется ожидаемая продолжительность жизни 10 лет. Следует отметить, что мужчины пожилого возраста не получают адекватного лечения. «Слабым» пациентам в возрасте 70 лет и старше показано полное гериатрическое обследование. После устранения нарушений «уязвимым» больным можно проводить такое же лечение, как и здоровым мужчинам.

Таблица 5.12. Скрининговый метод оценки состояния пожилых пациентов Geriatric 8 (G8) (изменено из [505])

	Вопрос	Возможные ответы (показатель)
А	Снизилось ли потребление пищи за последние 3 месяца из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, жеванием или глотанием?	0 = сильное снижение потребления пищи
		1 = умеренное снижение потребления пищи
		2 = отсутствие снижения потребления пищи
В	Потеря веса за последние 3 месяца?	0 = снижение веса > 3 кг
		1 = не знаю
		2 = снижение веса от 1 до 3 кг
		3 = вес не уменьшился
С	Подвижность?	0 = привязан к постели или креслу
		1 = может подняться с постели/кресла, но не выходит из дома
		2 = выходит из дома
Е	Нервно-психологические проблемы?	0 = тяжелая деменция или депрессия
		1 = легкая деменция
		2 = нет психологических проблем
F	ИМТ? (масса в кг)/(рост в м ²)	0 = ИМТ < 19
		1 = ИМТ 19 – < 21
		2 = ИМТ 21 – < 23
		3 = ИМТ ≥ 23
Н	Принимаете ли Вы более трех назначенных препаратов в день?	0 = да
		1 = нет
Р	По сравнению с другими людьми такой же возрастной группы как Вы оцениваете свое состояние здоровья?	0,0 = не так хорошо
		0,5 = не знаю
		1,0 = так же хорошо
		2,0 = лучше
	Возраст	0: > 85
		1: 80–85
		2: < 80
	Общий показатель	0–17



Для шкалы mini-COGTM пороговый показатель $\leq 3/5$ свидетельствует о необходимости направить пациента на полное обследование для исключения.





Mini-COGTM – когнитивный тест mini-COGTM; CIRS-G – кумулятивная гериатрическая шкала коморбидности; CGA – комплексная гериатрическая шкала.

Рис. 5.3. Тактика определения состояния здоровья (у пациентов старше 70 лет)* [151]

* Воспроизведено с разрешения Elsevier из Boyle H.J. и соавт. Eur. J. Cancer. 2019;116; 116 [151].

Рис. 5.4. Шкала Clinical Frailty Scale©, версия 2.0 [486]*

	1	Отличное состояние здоровья	Пациенты активны, энергичны, высокий уровень мотивации. Регулярно выполняют физические упражнения и являются одними из самых физически приспособленных для своего возраста.
	2	Хорошее состояние здоровья	Имеются заболевания в неактивной фазе. Уровень активности несколько ниже, чем у пациентов из категории 1. Нередко выполняют физические упражнения, высокая сезонная активность (например, летом).
	3	Удовлетворительное состояние здоровья	Имеются хронические заболевания, которые хорошо контролируются лечением. Нерегулярная активность помимо рутинной ходьбы.
	4	Преастения	Несмотря на независимость от посторонней помощи, физическая активность ограничена. Типичны жалобы на медлительность, повышенную утомляемость. Раньше категория называлась «уязвимые». Она представляет собой плавный переход от полной независимости. Хотя пациент не нуждается в ежедневной посторонней помощи, симптомы заболевания часто ограничивают активность. Частой жалобой является «замедление» и/или усталость в течение дня.
	5	Легкая старческая астения	Значительно более медлительны, нуждаются в помощи для выполнения сложной активности (финансовые вопросы, транспорт, работа по дому, прием препаратов). Возникают проблемы с самостоятельным совершением покупок и прогулками, приготовлением пищи и выполнением работы по дому.

	6	Умеренная старческая астения	Нуждаются в помощи почти во всех видах инструментальной активности и ведении домашнего хозяйства. Проблемы с подъемом по лестнице, нуждаются в помощи при выполнении гигиенических мероприятий. Минимальная потребность в помощи с одеванием.
	7	Тяжелая старческая астения	Полностью зависят от посторонней помощи независимо от причины (физически или когнитивно). В целом состояние относительно стабильное. Невысокий риск смерти в течение ближайших 6 месяцев.
	8	Очень тяжелая старческая астения	Полностью зависимы от посторонней помощи, приближаются к концу жизни. Обычно не могут восстановиться даже после легкой болезни.
	9	Терминальное состояние	Приближаются к концу жизни. Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев. Пациенты не имеют других тяжелых заболеваний (многие больные в терминальном состоянии могут выполнять определенные нагрузки, даже непосредственно перед смертью).

Шкала астении у пациентов с деменцией

Степень астении, как правило, соответствует степени деменции. Основные симптомы при легкой астении включают забывание деталей недавних событий, но вспоминание самих событий, повторение одного и того же вопроса/истории и социальное отдаление.

При умеренной деменции в значительной степени нарушена краткосрочная память, даже если пациенты хорошо помнят события из прошлого. Они могут осуществлять уход за собой с небольшой помощью.

При тяжелой деменции пациенты не могут осуществлять уход за собой без посторонней помощи.

При очень тяжелой деменции пациенты часто прикованы к постели. Многие практически не разговаривают.

*Разрешение на публикацию шкалы Clinical Frailty Scale© получено от правообладателя.

Clinical Frailty Scale ©2005–2020 Rockwood, Version 2.0 (EN). All rights reserved.

For permission: www.geriatricmedicineresearch.ca

Rockwood K. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489–495.

Таблица 5.13. Кумулятивная гериатрическая шкала коморбидности (CISR-G)

1	Сердце
2	Артериальная гипертензия (показатель зависит от тяжести; поражение органов-мишеней оценивается отдельно)
3	Сосудистая система (кровь, кровеносные сосуды и клетки, костный мозг, селезенка, лимфатические сосуды)
4	Дыхательная система (легкие, бронхи, трахея ниже уровня гортани)
5	ЛОР-органы (глаза, уши, нос, горло и гортань)
6	Верхние отделы ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, желчевыводящие протоки и протоки поджелудочной железы; не включает сахарный диабет)
7	Нижние отделы ЖКТ (кишечник, грыжи)
8	Печень
9	Почки
10	Другие органы мочеполовой системы (мочеточники, мочевого пузырь, мочеиспускательный канал, предстательная железа, половые органы)
11	Скелетно-мышечная система/кожа (мышцы, кости, кожа)
12	Нервная система (головной мозг, спинной мозг, нервы; не включает деменцию)
13	Эндокринная/метаболизм (включая сахарный диабет, диффузные инфекции, инфекции, токсичность)
14	Психиатрические заболевания (включая деменцию, депрессию, тревожность, агитацию, психоз)
По всем системам органов выставляется показатель от 0 до 4 баллов:	
• 0 – нет нарушений	
• 1 – нарушения легкой степени (или тяжелое заболевание в прошлом)	
• 2 – нарушения умеренной степени (умеренная дисфункция или травматичность, требует терапии первой линии)	
• 3 – нарушения тяжелой степени (причина инвалидности/неконтролируемые хронические заболевания)	
• 4 – нарушения крайне тяжелой степени (требуется экстренное лечение/терминальная недостаточность/тяжелое нарушение функции)	
Общий показатель 0–56	

5.4.5. Рекомендации по оценке состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни у пожилых мужчин

Рекомендации по оценке	СР
При лечении РПЖ необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни, состояние здоровья и сопутствующие заболевания	Сильная
Скрининг состояния здоровья проводится с использованием шкалы G8 и mini-COG	Сильная
Пациентам с показателем шкалы G8 ≤ 14 баллов необходимо проводить полное гериатрическое обследование.	Сильная
Лечение «уязвимых» пациентов с обратимыми нарушениями (после компенсации гериатрических проблем) не отличается от лечения здоровых мужчин, если ожидаемая продолжительность жизни составляет >10 лет	Слабая
Пациентам с необратимыми нарушениями функций отдельных органов и систем показано адаптированное лечение	Слабая
«Слабым» пациентам показано симптоматическое лечение	Сильная

6. Лечение

В этой главе вначале обсуждаются доступные варианты лечения, после чего идет описание тактики лечения РПЖ различных стадий.

6.1. Варианты лечения

6.1.1. Отсроченное лечение (выжидательная тактика/активное наблюдение)

Ожидаемая продолжительность жизни должна составлять не менее 10 лет, чтобы местное лечение при локализованном РПЖ приносило пользу. В рамках исследований по ВТ проводилось наблюдение пациентов длительностью до 25 лет, при этом основные оцениваемые критерии включали общую и канцероспецифическую выживаемость. По данным ряда исследований, показатели десятилетней общей выживаемости составляют 82–87% [506–511], а при стадии T1-T2 и группе ISUP ≤ 2 – 80–95% [512]. В трех исследованиях с периодом наблюдения более 15 лет общая выживаемость достигла 80, 79 и 58% соответственно [508, 510, 511]. В двух из них 20-летняя канцероспецифическая выживаемость составила 57 и 32% соответственно [508, 510]. Наблюдаемые различия связаны с использованием разных критериев включения, поскольку в ранних исследованиях, проводимых до введения скрининга ПСА, были получены менее удовлетворительные результаты [510]. Многие РПЖ группы ISUP 1 в ранних исследованиях в настоящее время относились бы к группе ISUP 2–3 на основании классификации 2005 г., в связи с чем вышеприведенные результаты необходимо рассматривать как минимальные. При хорошо, умеренно и плохо дифференцированных опухолях десятилетняя канцероспецифическая выживаемость составляет 91, 90 и 74% соответственно, что коррелирует с результатами объединенного анализа [512]. Наблюдение выглядит наиболее целесообразным у мужчин в возрасте 65–75 лет с РПЖ низкого риска [513].

Сопутствующие заболевания оказывают важное влияние на ожидаемую продолжительность жизни больных РПЖ, как и возраст. Большое количество сопутствующих заболеваний значительно повышает риск смерти по неонкологическим причинам, а при низкой ожидаемой продолжительности жизни ВТ с симптоматическим лечением позволяет поддерживать качество жизни. Согласно результатам анализа десятилетних показателей 19 639 пациентов в возрасте >65 лет, которым не проводилось радикального лечения, большинство пациентов с показателем индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона ≥ 2 баллов умерли в течение 10 лет от других причин, вне зависимости от исходного возраста. Агрессивность опухоли оказывала небольшое влияние на общую выживаемость, свидетельствуя о том, что этим больным, вероятно, не нужно было выполнять биопсию и диагностировать РПЖ. Мужчины с показателем индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона ≤ 1 имеют низкий риск смерти в течение 10 лет, особенно при хорошо или умеренно дифференцированном РПЖ [489]. Это отражает важность исходной оценки сопутствующих заболеваний и вероятности выживания перед принятием решения о проведении биопсии.

При локализованном РПЖ, выявленном при скрининге, в большей степени имеется смещение статистической вероятности выживания. Смертность от РПЖ группы ISUP 1–2, выявленного при скрининге, в течение 15 лет наблюдения может не превышать 7% [514]. Примерно 45% мужчин с РПЖ, диагностированным при скрининге ПСА, подходят для активного наблюдения. Чтобы уменьшить вероятность избыточного лечения в этой группе пациентов, предложено два консервативных подхода: активное наблюдение и ВТ (см. табл. 6.1.1).

6.1.1.1. Определение

Активное наблюдение имеет цель избежать ненужного лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ, которым не требуется раннее вмешательство, но в то же время вовремя провести радикальное лечение в том случае, если оно становится необходимым [515]. Пациент остается под пристальным наблюдением в рамках структурированной программы с регулярным обследованием, включая оценку уровня ПСА, клинических проявлений, МРТ и повторную биопсию. Радикальное лечение проводится при достижении заранее установленных критериев прогрессирования, указывающих на наличие потенциально угрожающего жизни заболевания с учетом ожидаемой продолжительности жизни.

ВТ подразумевает консервативное лечение РПЖ при наличии противопоказаний к радикальному лечению, и таких пациентов наблюдают до развития местного или системного прогрессирования и появления клинических симптомов, после чего назначается паллиативное лечение для поддержания качества жизни.

Таблица 6.1.1. Критерии активного наблюдения и выжидательной тактики [514]

	Активное наблюдение	Выжидательная тактика
Цель лечения	Излечение	Паллиация
Наблюдение	Заранее установленная схема	Зависит от пациента
Оценка/используемые маркеры	ПРИ, уровень ПСА, повторная биопсия, мпМРТ	Заранее не определены
Ожидаемая продолжительность жизни	> 10 лет	< 10 лет
Цель	Минимизировать осложнения, связанные с лечением, без ухудшения выживаемости	Минимизировать осложнения, связанные с лечением
Комментарии	Только для пациентов с РПЖ низкого риска	Можно использовать у пациентов с РПЖ любой стадии

6.1.1.2. Активное наблюдение

К настоящему времени отсутствуют результаты РКИ, в которых бы сравнивали активное наблюдение и стандартное лечение. Ниже обсуждается исследование ProtecT, которое фактически относится не к активному наблюдению, а скорее к активному мониторингу, поскольку представляет собой «облегченную» стратегию с менее строгими критериями наблюдения, визуализации и повторного выполнения биопсии [516].

В систематическом обзоре суммированы результаты исследований, в которых изучали активное наблюдение локализованного РПЖ [517]. Также опубликованы крупные проспективные исследования пациентов с РПЖ низкого риска, которым проводилось активное наблюдение [518]. В таблице 6.1.2 приводятся отдельные публикации по активному наблюдению. Не вызывает сомнения тот факт, что при активном наблюдении можно получить очень высокие отдаленные показатели общей и канцероспецифической выживаемости. При этом более чем одной трети пациентов во время наблюдения изменяется классификация РПЖ, и большинству из них требуется радикальное лечение из-за повышения стадии, степени злокачественности, прогрессирования или личных предпочтений. В исследованиях имеются значительные вариации по отбору пациентов, схеме наблюдения (включая частоту проведения и методы визуализации, например мпМРТ, тип и частоту повторных биопсий ПЖ – прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия или промежуточная шаблонная биопсия, использование кинетики и плотности ПСА и интервалы для обследования), показаниям к активному лечению (критерии изменения классификации) и оцениваемым критериям [515]. Результаты исследований обсуждаются в разделе 6.2.1.

Таблица 6.1.2. Активное наблюдение пациентов с раком предстательной железы, выявленным при скрининге

Исследование	N	Медиана наблюдения, мес.	pT3 в препарате после РПЭ*	Общая выживаемость, %	Канцероспецифическая выживаемость, %
Van As и соавт., 2008 [519]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter и соавт., 2007 [520]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy и соавт., 2011 [521]	533–1000	48	4/24 (17%)	90	99

Soloway и соавт., 2010 [522]	99	45	0/2	100	100
Roemeling и соавт., 2007 [523]	278	41	–	89	100
Khatami и соавт., 2007 [524]	270	63	–	Не описано	100
Klotz и соавт., 2015 [525]	993	77	–	85	98,1
Tosoian и соавт., 2015 [518]	1818	60	–	93	99,9
Всего	4724–5191	46,5	–	93	99

* У пациентов, которым проводилось лечение после включения в протокол активного наблюдения.

6.1.1.3. Выжидательная тактика

6.1.1.3.1. Сравнение выжидательной тактики и активного лечения

В РКИ SPCG-4 сравнивали ВТ и РПЭ (табл. 6.1.3) [526] до введения скрининга ПСА. Согласно результатам, РПЭ превосходит ВТ по канцероспецифической, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при медиане наблюдения 23,6 года (от 3 недель до 28 лет). В РКИ PIVOT (n = 731; в 50% случаев непальпируемые опухоли) проведено аналогичное сравнение в ранний период скрининга ПСА. В отличие от исследования SPCG-4 в нем не выявлено различий между группами РПЭ и ВТ (кумулятивная частота смерти по всем причинам заболевания для РПЭ и наблюдения 68 и 73%; ОР 0,92, 95% ДИ 0,84–1,01) при медиане наблюдения 18,6 года (межквартильный размах 16,6–20 лет), или оно было небольшим [527]. При эксплоративном анализе показано пограничное преимущество для РПЭ при РПЖ промежуточного риска (ОР 0,84, 95% ДИ 0,73–0,98), но не при РПЖ низкого и высокого риска. Кроме того, в течение первых лет не выявлено изменений качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), и психологического самочувствия [528]. Одним из критикуемых фактов исследования PIVOT является относительно высокий показатель общей смертности в группе ВТ по сравнению с современными исследованиями. В рамках Кокрейновского обзора выполнен объединенный анализ РКИ, посвященных сравнению РПЭ и ВТ (включая исследование Veteran's Administration Cooperative Urological Research Group [VACURG], проведенное до введения скрининга ПСА [530], SPCG-4 и PIVOT). Согласно результатам, РПЭ связана с более низкой общей смертностью (отношение риска: 0,79, 95% ДИ: 0,70–0,90) и канцероспецифической смертностью (отношение риска: 0,57, 95% ДИ: 0,44–0,73) по сравнению с ВТ при длительности наблюдения 29 лет. Кроме того, РПЭ позволяет снизить риск прогрессирования (отношение риска: 0,43, 95% ДИ: 0,35–0,54) и развития метастазов (отношение риска: 0,56, 95% ДИ: 0,46–0,70). Тем не менее, выполнение РПЭ сопровождается увеличением риска недержания мочи (ОР: 3,97, 95% ДИ 2,34–6,74) и эректильной дисфункции (ЭД) (ОР: 2,67, 95% ДИ: 1,63–4,38).

В целом, результаты свидетельствуют, что для пациентов с бессимптомным клинически локализованным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет в виду сопутствующих заболеваний и/или возраста онкологические преимущества РПЭ не представляют большого значения. Как следствие, им показана ВТ.

Таблица 6.1.3. Результаты исследования группы SPCG-4 при медиане наблюдения 23,6 года [256]

Параметр	Группа РПЭ (n = 348), %	Группа ВТ (n = 348), % (n)	ОР (95% ДИ)	p
Канцероспецифическая смертность	19,6	31,3	0,55 (0,41–0,74)	<0,001
Общая смертность	71,9	83,8	0,74 (0,62–0,87)	<0,001
Появление отдаленных метастазов	26,6	43,3	0,54 (0,42–0,70)	<0,001

6.1.1.4. Исследование ProtecT

В исследовании ProtecT 1643 пациентов рандомизировали в группу лечения (РПЭ и ДЛТ) и активного наблюдения [525]. В группе наблюдения при повышении уровня ПСА более чем на 50% в течение 12 месяцев проводилась повторная биопсия, но ни одному из больных не выполнялась контрольная систематическая биопсия. У 56% пациентов был РПЖ низкого риска: уровень ПСА <10 нг/мл в 90%, группа ISUP 1 – 77% (группа ISUP 2-3 – 20%), а стадия T1c – 76% случаев. У большинства из остальных пациентов был РПЖ промежуточного риска. Через 10 лет в группе активного лечения и наблюдения были сопоставимые канцероспецифическая и общая выживаемость (99 и 98,8% соответственно), но отличались показатели отдаленных метастазов (6% в группе наблюдения и 2,6% в группе лечения). Основным выводом исследования стало то, что активный мониторинг в течение 10 лет не уступает активному лечению, но при этом чаще развивается прогрессирование и в 2 раза выше риск развития метастазов. В группе активного мониторинга метастазы развиваются достаточно редко (6%), но чаще, чем при активном наблюдении, что, вероятно, связано с интенсивностью наблюдения и отбором больных. Важно отметить, что активный мониторинг отличается от современных протоколов активного наблюдения, поскольку пациентам определяли только уровень ПСА. мпМРТ не выполнялась ни исходно, ни при последующем наблюдении. Кроме того, протокол не подразумевал периодическое выполнение контрольной биопсии ПЖ. Также следует подчеркнуть, что примерно у 40% рандомизированных пациентов был РПЖ промежуточного риска.

Несмотря на эти особенности, в исследовании ProtecT получены убедительные данные в пользу отсроченного лечения (при активном наблюдении или некоторых видах активного мониторинга) в качестве приемлемой альтернативы радикальному при РПЖ ранней стадии и низкой степени злокачественности. К настоящему времени не получено результатов наблюдения в течение более 10 лет, и активное наблюдение, возможно, безопаснее, в том числе у более молодых пациентов, в зависимости от критериев отбора, наблюдения, методов визуализации, повторной биопсии и критериев изменения классификации. Перед выбором активного лечения при РПЖ низкого риска необходимо оценивать ожидаемую продолжительность жизни, и, если она составляет не более 10 лет, активный мониторинг и ВТ представляются очень хорошими вариантами [531].

Bryant и соавт. провели дополнительный анализ когорты исследования ProtecT, стратифицировав пациентов по исходному риску прогрессирования на основании клинической стадии, степени злокачественности и уровня ПСА [531]. Кроме того, авторы изучили клинико-морфологические данные пациентов, которым выполнена РПЭ для проверки гипотезы, что они отличаются у пациентов с прогрессированием и больных со стабильным заболеванием, и определения прогностических маркеров. Из всех рандомизированных пациентов ($n = 1,643$), у 34% больных был РПЖ промежуточного или высокого риска ($n = 505$), а у 66% – РПЖ низкого риска. При медиане наблюдения 10 лет, из всех пациентов, которым проводилась РПЭ, ЛТ или активный мониторинг в течение 12 месяцев после рандомизации ($n = 1,607$), прогрессирование наблюдалось в 12% случаев ($n = 198$), из них 72% больных были в группе активного мониторинга. Проводимое лечение, возраст (65-69 или 50-64 года), уровень ПСА, индекс Gleason при биопсии, стадия cT, группа риска, число положительных биоптатов, максимальная длина опухоли (медиана 5,0 и 3,0 мм), суммарная длина опухоли (медиана 8,0 и 4,0 мм) и наличие перинеуральной инвазии были связаны с риском прогрессирования ($p < 0,001$ для каждого показателя). Тем не менее, эти факторы не позволяют достоверно прогнозировать риск прогрессирования у конкретного пациента. Примечательно, что у 53% больных ($n = 105$) с прогрессированием на биопсии был диагностирован РПЖ группы ISUP 1, но ни у одного из пациентов, у которых развилось прогрессирование после РПЭ, не было РПЖ группы ISUP 1. Такое различие можно объяснить неточностью забора биоптатов на 10-точечной биопсии ПЖ под контролем ТРУЗИ.

6.1.2. Радикальная простатэктомия

6.1.2.1. Введение

Вне зависимости от доступа целью РПЭ является удаление опухоли с сохранением функций тазовых органов [532]. Операция включает удаление всей ПЖ с интактной капсулой и семенными пузырьками и последующим формированием пузырно-уретрального анастомоза. Открытый промежностный и позадилобный доступ сменился лапароскопическим и робот-ассистированным; при создании анастомоза вместо сопоставляющих швов по Vest используют непрерывный герметичный шов под контролем зрения; картирование анатомии дорзального венозного комплекса (ДВК) и кавернозных нервов позволило улучшить визуализацию и способствует сохранению эректильной функции [533]. В таблице 6.1.4 представлены результаты многоцентровых РКИ по РПЭ.

Таблица 6.1.4. Онкологические результаты радикальной простатэктомии при злокачественной опухоли, ограниченной пределами органа

Авторы	Исследование	Популяция	Год проведения РПЭ	Медиана наблюдения, мес.	Категория риска	Канцероспецифическая выживаемость, %
Bill-Axelsson и соавт., 2018 [526]	SPCG-4	До введения скрининга	1989–1999	283	Низкий риск Промежуточный риск	80,4 (через 23 года)
Wilt и соавт., 2017 [534]	PIVOT	Первые годы после введения скрининга	1994–2002	152	Низкий риск Промежуточный риск	95,9 91,5 (через 19,5 лет)
Hamdy и соавт., 2016 [516]	ProtecT	Выявление случаев заболевания	1999–2009	120	Преимущественно низкий и промежуточный риск	99 (через 10 лет)

6.1.2.2. Предоперационная подготовка

6.1.2.2.1. Предоперационное обучение пациента

Как и при любой операции, перед РПЭ необходимо подробно информировать и обучать пациентов. Периоперационное обучение позволяет улучшить удовлетворенность после РПЭ при оценке в отдаленные сроки [535]. Использование стандартных вербальных и письменных обучающих материалов, а также интерактивных мультимедийных инструментов [536, 537] и предоперационных 3D-моделей ПЖ конкретного пациента улучшает понимание и удовлетворенность. Данные методы способствуют оптимизации пациент-ориентированного подхода [538].

6.1.2.2.2. Упражнения для мышц тазового дна перед РПЭ

Хотя у многих пациентов после РПЭ восстановится удержание мочи [539], в раннем послеоперационном периоде часто наблюдается временное недержание мочи, отрицательно влияющее на качество жизни. С целью профилактики раннего недержания мочи используют предоперационные упражнения для мышц тазового дна, в том числе с биологической обратной связью. В систематическом обзоре и метаанализе, посвященном влиянию упражнений на послеоперационное недержание мочи, выявлено улучшение показателей через 3 месяца с ОШ 0,64 ($p = 0,005$), хотя через 1 или 6 месяцев показатели не отличались [540]. Упражнения для мышц тазового дна перед РПЭ обладают некоторой эффективностью, однако анализ затруднен из-за различий в режимах и отсутствия консенсуса по критериям недержания мочи.

6.1.2.2.3. Антибактериальная профилактика

Перед РПЭ необходимо проводить антибактериальную профилактику, однако в литературе не представлено убедительных данных по отдельным препаратам (см. рекомендации ЕАУ по урологическим инфекциям [541]). В связи с различиями в чувствительности уропатогенов и доступности антибиотиков в разных странах профилактика проводится в соответствии с местными рекомендациями.

6.1.2.2.4. Неоадъювантная гормональная терапия

В ряде РКИ анализировали влияние неоадъювантной ГТ перед РПЭ, как правило в течение 3 месяцев. Основные результаты суммированы в Кокрейновском обзоре [542]. Неоадъювантная ГТ позволяет снизить частоту стадии рТ3 (снижение стадии), ПХК и поражения ЛУ. Эти преимущества выражены в большей степени при увеличении длительности ГТ (до 8 месяцев). Однако, учитывая отсутствие увеличения ВСБР или канцероспецифической выживаемости, неоадъювантная ГТ не рекомендуется в качестве стандарта. В РКИ сравнивали монотерапию аналогами рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) и комбинацию ЛГРГ и абиратерона перед РПЭ у 65 пациентов с локализованным РПЖ высокого риска [490]. В группе комбинированной терапии при наблюдении >4 лет был меньше объем опухоли и ниже частота биохимического рецидива ($p = 0,0014$). По данным объединенного анализа трех РКИ, включавших 117 пациентов и посвященных оценке влияния интенсивной неоадъювантной ГТ, частота полного морфологического ответа составила 9,4%, и он сопровождался улучшением ВСБР [544]. Необходимо получить больше данных, прежде чем можно будет рекомендовать комбинированную неоадъювантную ГТ, включая абиратерон, перед РПЭ. В другом РКИ (CALGB 90203),

в котором сравнивали РПЭ в виде монотерапии и РПЭ в комбинации с неоадъювантной химиотерапией и ГТ, включая доцетаксел при клинически локализованном РПЖ высокого риска, не достигнута первичная конечная точка – выживаемость без биохимических признаков прогрессирования через 3 года, поскольку части больных проводилась ранняя спасительная ЛТ. Как следствие, не рекомендуется проводить химиотерапию в комбинации с ГТ до тех пор, пока не будет показано преимущество в выживаемости в качестве конечной точки [545].

6.1.2.3. Хирургические подходы

РПЭ можно выполнить открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом. Впервые технику открытой промежностной РПЭ описал Young в 1904 г. [533], ее недостатком было отсутствие доступа к тазовым ЛУ. Если во время промежностной РПЭ необходимо выполнить ТЛАЭ, она проводится через отдельный позадилоновый или лапароскопический доступ. В 1982 г. Walsh популяризировал позадилоновую РПЭ, описав анатомию ДВК, что позволило осуществлять ранний контроль комплекса и кавернозных нервов, после чего стало возможным двустороннее нервосбережение [546]. Это привело к снижению популярности промежностной РПЭ. В 1997 г. выполнена первая лапароскопическая РПЭ с соблюдением принципов позадилонового доступа, но через брюшную полость [547]. Первые 9 операций в среднем занимали 9,4 часа, что свидетельствует о значительных технических и эргономических ограничениях метода. Позднее, в 2002 г., Binder выполнил робот-ассистированную РПЭ с использованием системы da Vinci Surgical System® [548]. Данная технология сочетает преимущества малоинвазивного доступа лапароскопической РПЭ и улучшенной эргономики для хирурга, облегчая формирование пузырно-уретрального анастомоза. В настоящее время робот-ассистированная РПЭ стала предпочтительным малоинвазивным подходом в клиниках, где доступна роботическая система.

По данным РКИ III фазы, после робот-ассистированной РПЭ ниже показатели регоспитализации и кровопотери, но отсутствует преимущество в ранних функциональных или онкологических результатах (через 12 недель) [549]. В обновленном анализе при наблюдении 24 месяца не выявлено различий в функциональных результатах между разными доступами [550]. При накоплении опыта снижается частота осложнений и повышается радикальность вмешательства [510–513]. Более низкая частота ПХК у хирургов, выполняющих большое количество операций, свидетельствует о том, что опыт и внимательное отношение к хирургической технике позволяют улучшить онкологические показатели [551–553]. В литературе отсутствуют исследования с длительным наблюдением, в которых бы сравнивали различные хирургические доступы [509, 528, 534, 554]. В систематическом обзоре и метаанализе нерандомизированных исследований показано, что после робот-ассистированной РПЭ ниже частота периоперационных осложнений и ПХК, чем после лапароскопической РПЭ, хотя исследования имели значительные методологические недостатки [555]. По результатам анализа, через 12 месяцев отсутствуют различия в частоте недержания мочи. При этом полученных данных недостаточно, чтобы сделать вывод о различиях в онкологических показателях, исходах, описываемых пациентами, или ЭД. В другой систематический обзор и метаанализ [556] включены два небольших РКИ, в которых сравнивали робот-ассистированную и лапароскопическую РПЭ. Результаты свидетельствуют о более высоких показателях восстановления эректильной функции (ОР 1,51; 95% ДИ 1,19–1,92) и удержания мочи на ранних сроках (ОР 1,14; 95% ДИ 1,04–1,24) в группе робот-ассистированной РПЭ. При этом в Кокрейновском обзоре, в котором сравнивали робот-ассистированную, лапароскопическую и открытую РПЭ, не выявлено различий по онкологическим показателям, удержанию мочи и сексуальной функции, хотя открытая РПЭ уступает по длительности госпитализации и частоте переливания крови [557]. По этой причине ни один из доступов нельзя считать более предпочтительным.

Результаты РПЭ зависят как от опыта хирурга [558], так и от количества операций в отделении [559]. Хотя в разных странах установлены различные критерии количества операций, на основании опубликованных данных нельзя установить нижнее пороговое значение.

6.1.2.3.1. Робот-ассистированная передняя диссекция и РПЭ с сохранением Ретциева пространства
РПЭ обычно выполняется передним доступом с мобилизацией мочевого пузыря для осуществления доступа в ретциево пространство. Задний доступ с сохранением Ретциева пространства позволяет минимизировать повреждение структур, окружающих ПЖ.

Galfano и соавт. впервые описали РПЭ с сохранением Ретциева пространства в 2010 г. [560]. Данный подход заключается в задней диссекции на уровне Дугласова пространства, выделении семенных пузырьков и последующей каудальной мобилизации по задней поверхности ПЖ. При этом сохраняются все структуры передней поддержки, что гипотетически должно способствовать ран-

нему восстановлению удержания мочи. РПЭ с сохранением Ретциева пространства имеет те же преимущества, что и открытая промежностная РПЭ, но позволяет сохранить мышцы промежности.

РПЭ с сохранением Ретциева пространства изучали в РКИ, после чего проведены четыре систематических обзора и метаанализы [561–563], включая Кокрейновский систематический обзор 2020 г. [564] и крупный анализ с псевдорандомизацией [565]. В Кокрейновском обзоре использовали наиболее точную методологию и проанализировали пять РКИ ($n = 502$). Согласно результатам, РПЭ с сохранением Ретциева пространства позволяет улучшить показатели удержания мочи через 1 неделю после удаления катетера по сравнению со стандартной РПЭ (ОР 1,74). Преимущество в удержании мочи сохранялось и через 3 месяца (ОР 1,33), но доказательства имели низкую убедительность. Через 12 месяцев показатели в обеих группах были сопоставимы (ОР 1,01). Эти результаты соответствуют другим систематическим обзорам. Сохраняются опасения в том, что РПЭ с сохранением Ретциева пространства может повышать риск ПХК (ОР 1,95), хотя доказательства также имели низкую убедительность. При анализе результатов одного хирурга с псевдорандомизацией, включавшем 1863 пациента, сделан аналогичный вывод по раннему восстановлению удержания мочи, однако в публикации не представлено данных по ПХК [565].

На основании этих исследований нельзя дать рекомендации по превосходству какой-либо из методик. С пациентами необходимо обсуждать риски ПХК и преимущество раннего восстановления удержания мочи. Кроме того, отсутствуют убедительные данные по РПЖ высокого риска и сохраняются опасения о более высоком риске ПХК при стадии рТЗ. Кроме того, в ряде случаев РПЭ с сохранением Ретциева пространства сложнее выполнить технически, например при передней локализации опухоли, ТУР ПЖ в анамнезе, очень большом объеме ПЖ или выраженной средней доле [566].

6.1.2.3.2. Тазовая лимфаденэктомия

В систематическом обзоре не показано преимущества выполнения какого-либо из вариантов ТЛАЭ во время РПЭ ни по одному из онкологических показателей, включая выживаемость [567]. Кроме того, в двух РКИ не показано преимущества расширенной по сравнению с ограниченной ТЛАЭ в отношении ближайших онкологических результатов [568, 569]. Общеизвестно, что расширенная ТЛАЭ дает прогностически важную информацию, которую нельзя получить другими доступными в настоящее время способами [567].

Расширенная ТЛАЭ включает удаление ЛУ, располагающихся по ходу наружной подвздошной артерии и вены, в запирающей ямке краниально и каудально до запирающего нерва и медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии. При таком объеме ТЛАЭ позволяет правильно стадировать поражение ЛУ в 94% случаев [570].

Индивидуальный риск поражения ЛУ можно рассчитать с помощью валидированных номограмм. Номограммы Briganti [426, 427], формула Roach [571] или номограммы Partin и Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [572] имеют сопоставимую прогностическую ценность в отношении поражения ЛУ. Эти номограммы разработаны в исследованиях, когда не проводилось МРТ до биопсии, а РПЖ выявляли при систематической биопсии. Показанием к расширенной ТЛАЭ может служить риск поражения ЛУ более 5% [573–575].

Обновленная номограмма прошла внешнюю валидацию на пациентах, у которых РПЖ выявлен после мпМРТ и прицельной биопсии с МРТ-навигацией [427]. На основании этой номограммы пациентам можно не проводить расширенную ТЛАЭ при риске поражения ЛУ менее 7%, что приведет к пропуску 1,5% больных с поражением ЛУ [427, 430]. Данный порог в 7% сравним с порогом 5% номограммы Briganti у больных с РПЖ, выявленным при систематической биопсии. Таким образом, при определении показаний к расширенной ТЛАЭ у больных после прицельной биопсии с МРТ-наведением следует использовать новую номограмму и порог в 7% [429].

6.1.2.3.3. Анализ сигнальных лимфоузлов

Основанием для биопсии сигнальных ЛУ является концепция того, что мигрирующие клетки опухоли вначале поражают сигнальный ЛУ. Следовательно, если в этом ЛУ нет метастазов, расширенная ТЛАЭ не показана. Учитывая вариации в технике оценки сигнальных ЛУ (например, оптимальном маркере), многопрофильная группа экспертов постаралась достигнуть консенсуса для стандартизации определений, пороговых значений и стратегии биопсии сигнальных ЛУ [576].

Для визуализации ЛУ во время ТЛАЭ можно выполнить интрапростатическую инъекцию индоцианина зеленого. По данным РКИ, проведенного Harke и соавт., несмотря на большее число положительных ЛУ в группе индоцианина зеленого, при длительности наблюдения 22,9 месяца не выявлено различий в частоте биохимического рецидива [577]. В систематическом обзоре пока-

зано, что чувствительность биопсии сигнальных ЛУ в выявлении микрометастазов при расширенной ТЛАЭ составляет 95,2%, а отрицательная прогностическая ценность – 98,0% [578]. Поскольку отсутствуют убедительные данные по онкологической эффективности, биопсия сигнальных ЛУ по-прежнему остается экспериментальным методом стадирования.

6.1.2.3.4. Диссекция и морфологический анализ перипростатического жира по передней поверхности предстательной железы

В ряде многоцентровых и крупных одноцентровых исследований показано наличие лимфатической ткани в перипростатическом жире кпереди от внутритазовой фасции – передней простатической жировой клетчатке (РАФР) [579–585]. Эта ткань определяется у 5,5–10,6% пациентов, и в ней выявляются метастазы у 1,3% больных РПЖ промежуточного и высокого риска.

При этом РАФР может быть единственной локализацией метастазов в ЛУ. Как следствие, РАФР является редким, но типичным путем распространения опухолевых клеток. В отличие от ТЛАЭ удаление РАФР не повышает травматичности операции. РАФР всегда удаляют во время РПЭ для осуществления доступа к внутритазовой фасции, и ее необходимо отправлять на гистологическое исследование вместе с удаленной ПЖ.

6.1.2.3.5. Обработка дорзального венозного комплекса

С момента описания анатомических основ РПЭ Walsh и Donker в 1980-х гг. предложены различные методы контроля над кровотечением из ДВК с целью достижения оптимальной визуализации [546]. При открытой РПЭ перевязка ДВК перед его пересечением позволяет уменьшить объем кровопотери и частоту переливания крови [586]. При этом сохраняются опасения о влиянии перевязки ДВК на частоту ПХК в области верхушки ПЖ и восстановление удержания мочи из-за близкого расположения ДВК к верхушке ПЖ и мышечным волокнам сфинктера уретры. При робот-ассистированной РПЭ предварительная перевязка ДВК не влияет на объем кровопотери благодаря высокому давлению пневмоперитонеума [587]. В другом исследовании средний объем кровопотери был ниже при перевязке ДВК (184 и 176 мл, $p = 0,033$), однако клиническое значение такого различия остается спорным [588]. Несмотря на сопоставимую частоту ПХК, в последнем исследовании пропорция пациентов с полным восстановлением удержания мочи через 5 месяцев после РПЭ была выше в группе без перевязки ДВК (61 и 40%, $p < 0,01$).

Для контроля над ДВК можно использовать стандартный шов или сосудистый степлер. Второй вариант позволяет уменьшить объем кровопотери (494 и 288 мл) и частоту положительного края в верхушке ПЖ (13 и 2%) [589].

Учитывая относительно небольшое различие в показателях, выбор техники обработки (перевязывать ДВК перед пересечением или нет, использовать швы или степлер) зависит от опыта хирурга и доступного оборудования.

6.1.2.3.6. Нервосберегающая простатэктомия

Для оптимального восстановления эректильной функции после РПЭ проводится сохранение СНП с ветвями парасимпатических нервов тазового сплетения [590, 591].

Хотя возраст и исходная эректильная функция остаются наиболее важными прогностическими факторами отсутствия ЭД после РПЭ, нервосбережение позволяет улучшить показатели удержания мочи и по этой причине может иметь важное значение даже для пациентов с плохой эректильной функцией [592, 593]. Влияние на удержание мочи обусловлено в основном техникой диссекции во время нервосбережения, а не самим по себе сохранением СНП [592].

Выделяют экстра-, интер- и интрафасциальную диссекцию. Двусторонняя диссекция в непосредственной близости от ПЖ способствует улучшению ранних функциональных результатов [594–597]. Кроме того, описаны такие техники, как ретроградный доступ после передней (или антеградной) мобилизации и обработка СНП без коагуляции или натяжения [598–600]. При тщательном отборе пациентов с учетом локализации, размера и степени злокачественности опухоли нервосбережение не влияет на онкологические показатели [601–603].

6.1.2.3.7. Пациенты с поражением лимфоузлов, выявленным во время радикальной простатэктомии

Хотя не проводилось РКИ, результаты проспективных когортных исследований, в которых оценивали выживаемость пациентов с РПЖ стадии pN+ (диагностированной после РПЭ), свидетельствуют о преимуществе РПЭ по сравнению с отказом от продолжения операции при выявлении поражения ЛУ [604]. По этой причине исследование замороженных срезов не играет роли для исключения метастазов в ЛУ.

6.1.2.3.8. Удаление семенных пузырьков

Поскольку при более агрессивных формах РПЖ может прорасти семенные пузырьки, с целью соблюдения радикальности необходимо удалять их вместе с ПЖ [605]. Однако в ряде случаев трудно выделить дистальную часть семенных пузырьков. Кроме того, за этой зоной проходят кавернозные нервы, поэтому широкая диссекция может приводить к ЭД [606]. В РКИ, в котором оценивали возможность сохранения семенных пузырьков, не выявлено различий в частоте ПХК, биохимического рецидива, показателях удержания мочи или эректильной функции. В другом исследовании, включавшем 71 последовательную РПЭ, ни у одного из пациентов не выявлено опухолевых клеток в дистальной части семенных пузырьков (1 см), включая 12 больных с инвазией в семенные пузырьки [607]. И хотя стандартом должно быть полное удаление семенных пузырьков, при низком риске прорастания можно сохранять их дистальную часть.

6.1.2.3.9. Техника пузырно-уретрального анастомоза

После удаления ПЖ выполняется анастомоз между шейкой мочевого пузыря и мембранозным отделом уретры. Целью является создание точно сопоставленного, герметичного, ненапряжного анастомоза с сохранением внутреннего сфинктера и отсутствием сужения. Описан ряд методов, различающихся по подходу (прямой или не прямой), типу швов (нити с насечками или без насечек/монофиламентные нити) и технике шва (узловой шов, непрерывный шов нитью с одной или двумя иглами). Стандартным методом реконструкции при открытой РПЭ является прямой пузырно-уретральный анастомоз (первичный анастомоз «конец в конец» между слизистой шейкой мочевого пузыря и мембранозного отдела уретры с помощью шести узловых швов по окружности) [608].

Развитие лапароскопической и робот-ассистированной РПЭ привело к появлению новой техники создания анастомоза. В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем три исследования [609], сравнивали однонаправленный шов нитью с насечками и стандартной нитью при робот-ассистированной РПЭ. Результаты свидетельствуют об уменьшении длительности операции и времени на создание анастомоза и заднюю реконструкцию при использовании однонаправленного шва нитью с насечками. При этом не выявлено различий по частоте несостоятельности анастомоза, длительности катетеризации и частоте недержания мочи. Из-за низкого качества данных авторы не смогли прийти к убедительным выводам. В другом систематическом обзоре и метаанализе [610] сравнивали непрерывный и узловый шов. Авторы проанализировали всего одно РКИ (n = 60) [611]. Хотя результаты указывают на небольшое преимущество непрерывного шва над узловыми по длительности катетеризации, времени формирования анастомоза и частоте экстравазации, низкое качество данных не позволяет дать рекомендации. В РКИ [612] сравнивали непрерывный шов одной иглой рассасывающейся нитью и непрерывный шов двумя иглами с одним узлом (техника Van Velthoven) при лапароскопической РПЭ [613]. Согласно результатам, использование одной иглы позволяет несколько уменьшить время создания анастомоза при сопоставимой частоте несостоятельности, стриктур и недержания мочи.

Таким образом, несмотря на большое количество описанных методов и техник создания пузырно-уретрального анастомоза, из-за отсутствия убедительных данных невозможно дать рекомендации. В клинической практике техника анастомоза зависит от опыта хирурга и индивидуальных предпочтений [608-619].

6.1.2.3.10. Обработка шейки мочевого пузыря

Инвертирование слизистой шейки мочевого пузыря

Ряд хирургов при открытой РПЭ в качестве отдельного этапа накладывают инвертирующие швы на шейку мочевого пузыря с целью сопоставления слизистой уретры и мочевого пузыря для профилактики стриктуры. Поскольку в результате этого слизистая мочевого пузыря закрывает мышечный слой, может увеличиваться время восстановления мышечных структур. Альтернативой является простое прошивание слизистой мочевого пузыря при создании анастомоза. В нерандомизированном исследовании (n = 211) не выявлено различий в частоте стриктур в зависимости от использования инвертирующих швов [620]. Самым сильным прогностическим фактором стриктур анастомоза является курение сигарет на момент РПЭ [621].

Сохранение шейки мочевого пузыря

Хотя удержание мочи в большей степени обеспечивается наружным уретральным сфинктером, расположенным на уровне мембранозной уретры (см. ниже), небольшой вклад также вносит внутренний гладкомышечный сфинктер на уровне шейки мочевого пузыря [622]. По этой причине с целью улучшения восстановления удержания мочи после РПЭ предложено сохранять шейку мочевого

пузыря. В РКИ, в котором оценивали восстановление удержания мочи через 12 месяцев и 4 года, субъективные и объективные показатели были лучше в группе сохранения шейки мочевого пузыря при сопоставимых онкологических результатах [623]. Эти данные подтверждены в систематическом обзоре [624]. При этом сохраняются опасения по поводу ПХК при опухолях, расположенных в основании ПЖ.

По данным систематического обзора, в котором оценивали наличие и локализацию ПХК, средняя частота ПХК в основании ПЖ составила 4,9% при сохранении шейки мочевого пузыря и 1,9% в контрольной группе [622]. Хотя эти результаты выглядят неубедительными, рекомендуется проявлять осторожность при локализации "клинически значимого" РПЖ в основании ПЖ. При этом можно выполнять сохранение шейки мочевого пузыря на рутинной основе при локализации опухоли на удалении от этой зоны. Данная техника не рекомендуется при наличии крупной средней доли или ТУР ПЖ в анамнезе.

6.1.2.3.11. Сохранение длины уретры

Мембранозная уретра располагается дистальнее верхушки ПЖ и наряду с окружающими ее структурами тазового дна отвечает за удержание мочи. В мембранозной уретре расположен наружный рабдосфинктер, который окружает внутренний слой гладких мышц. По данным МРТ до РПЭ, длина мембранозной уретры значительно варьирует. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что каждый дополнительный миллиметр длины мембранозной уретры на предоперационной МРТ связан с более высокими показателями раннего восстановления удержания мочи после РПЭ [625]. Вероятно, что максимальное сохранение длины уретры во время РПЭ способствует раннему восстановлению удержания. Кроме того, определение длины уретры перед РПЭ позволяет консультировать пациентов о вероятности недержания мочи в ранние сроки.

6.1.2.3.12. Цистография перед удалением уретрального катетера

Для проверки герметичности анастомоза перед удалением уретрального катетера можно выполнить цистографию. При выявлении утечки катетер можно удалить позже, чтобы анастомоз полностью сформировался. В ряде сравнительных исследований показано, что при удалении катетера через 8–10 дней после РПЭ не следует выполнять цистографию на рутинной основе [626]. Цистография может быть показана пациентам с СНМ, большим объемом ПЖ, ТУР в анамнезе или после реконструкции шейки мочевого пузыря, поскольку эти факторы повышают риск несостоятельности анастомоза [627, 628]. Альтернативной цистографии является ТРУЗИ с контрастным усилением [629].

6.1.2.3.13. Уретральный катетер

Во время РПЭ с целью отведения мочи устанавливается уретральный катетер, что способствует заживлению пузырно-уретрального анастомоза. Стандартная длительность катетеризации составляет около одной недели, однако в ряде клиник катетер удаляют на вторые-третьи сутки, обычно при выполнении анастомоза с задней реконструкцией или у отдельных пациентов с качественно сформированным анастомозом [630–633]. Это не сопровождается повышением риска осложнений. Хотя раннее удаление катетера связано с хорошими ближайшими функциональными результатами, отдаленные показатели сопоставимы [634]. В РКИ не выявлено различий в ИМВП при профилактическом назначении ципрофлоксацина перед удалением постоянного катетера, поэтому антибактериальная профилактика не показана [635].

В качестве альтернативы уретральному катетеру можно установить цистостому. В ряде публикаций описана меньшая обеспокоенность гигиеническими мерами и интенсивность болевого синдрома [636–640], но в других исследованиях различий не выявлено [641, 642]. Отдаленные функциональные результаты сопоставимы.

6.1.2.3.14. Тазовые дренажи

Традиционно после РПЭ оставляют тазовые дренажи для отведения мочи при несостоятельности пузырно-уретрального анастомоза, крови или лимфатической жидкости после ТЛАЭ. Опубликованы результаты двух РКИ по робот-ассистированной РПЭ [643, 644]. Из анализа исключены пациенты с утечкой мочи при интраоперационной проверке герметичности анастомоза. В обоих исследованиях показано, что отсутствие тазовых дренажей не повышает частоту осложнений. Если интраоперационно подтверждена герметичность анастомоза, целесообразно не оставлять тазовые дренажи. В литературе не представлено убедительных данных, чтобы можно было рекомендовать отказаться от страховых дренажей после ТЛАЭ.

6.1.2.4. Ранние и поздние осложнения радикальной простатэктомии

После РПЭ часто развиваются недержание мочи и ЭД. Остается непонятным, позволяют ли новые методики, например робот-ассистированная РПЭ, уменьшить риск этих осложнений. В систематических обзорах описаны осложнения робот-ассистированной РПЭ [555, 645–648], которые можно сравнивать с современными показателями позадилоной РПЭ [649]. Недавно опубликованы результаты проспективного контролируемого нерандомизированного исследования, включавшего пациентов после робот-ассистированной и позадилоной РПЭ из 14 центров [650]. Через 12 месяцев после робот-ассистированной РПЭ недержание мочи сохранялось у 21,3% пациентов по сравнению с 20,2% после позадилоной РПЭ со скорректированным ОР 1,08 (95% ДИ 0,87–1,34). Частота ЭД составила 70,4 и 74,7% соответственно со скорректированным ОР 0,81 (95% ДИ 0,66–0,98) [650].

В систематический обзор и метаанализ, посвященный внеплановым обращениям и повторной госпитализации после РПЭ, включено 60 исследований (более 400 000 пациентов) с длительностью наблюдения более 20 лет на момент 2020 г. В течение 30 дней после РПЭ частота экстренных обращений составила 12%, а повторной госпитализации – 4% [651].

В РКИ проводилось сравнение робот-ассистированной и позадилоной РПЭ у 326 пациентов при длительности наблюдения 2 года [549]. После открытой позадилоной и робот-ассистированной РПЭ функция мочеиспускания через 6 и 12 недель была сопоставимой (74–50 и 71–10, $p = 0,09$; 83–80 и 82–50, $p = 0,48$) при аналогичных показателях сексуальной функции (30–70 и 32–70, $p = 0,45$; 35–00 и 38–90, $p = 0,18$). Частота послеоперационных осложнений после открытой РПЭ составила 9% ($n = 14$) по сравнению с 4% в группе робот-ассистированной РПЭ ($n = 6$). Интра- и послеоперационные осложнения позадилоной и робот-ассистированной РПЭ представлены в табл. 6.1.5. Раннее назначение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для пенильной реабилитации остается противоречивой стратегией, вследствие чего нельзя дать убедительных рекомендаций (см. раздел 8.3.2.1).

6.1.2.4.1. Влияние передней и задней реконструкции на удержание мочи

Сохранение наружного уретрального сфинктера является важнейшим фактором удержания мочи после РПЭ. Значение реконструкции окружающих поддерживающих структур изучено в меньшей степени. Хотя опубликован ряд небольших РКИ, объединенный анализ затруднен из-за различий в критериях недержания и хирургическом доступе (открытая или робот-ассистированная РПЭ, чрезбрюшинная или внебрюшинная РПЭ). Кроме того, в исследованиях использовали разные техники передней суспензии или реконструкции и «задней» реконструкции. Например, передняя суспензия может выполняться через надкостницу лонной кости или путем перевязки ДВК и пубопростатических связок. Также описана задняя реконструкция от рабдосфинктера к фасции Денонвиллье кзади от мочевого пузыря или к задней стенке мочевого пузыря.

В двух исследованиях не показано положительного влияния задней реконструкции при робот-ассистированной РПЭ на восстановление удержания мочи [652, 653]. В третьем исследовании показано более раннее восстановление удержания до одной прокладки в день при выполнении реконструкции через заднюю стенку мочевого пузыря (медиана 18 и 30 дней, $p = 0,024$) [654]. В другом РКИ оценивали комбинацию передней реконструкции (подшивание пубопростатических связок к передней поверхности шейки мочевого пузыря) и задней. Согласно результатам, показатели удержания мочи были сопоставимы со стандартной техникой анастомоза без реконструкции [655].

В четырех РКИ, в которых оценивали переднюю суспензию, получены противоречивые результаты. Выполнение передней суспензии через периост лонной кости при внебрюшинной робот-ассистированной РПЭ неэффективно [656]. По данным РКИ, комбинация передней и задней реконструкций во время открытой позадилоной РПЭ позволяет улучшить удержание мочи через один (7,1 и 26,5%, $p = 0,047$) и три месяца (15,4 и 45,2%, $p = 0,016$), хотя через 6 месяцев различия отсутствовали (57,9 и 65,4%, $p = 0,609$) [657]. В другом РКИ показано, что комбинация передней и задней реконструкции с использованием расширенной реконструкции пузырно-уретральной поддержки (ARVUS) превосходит стандартную заднюю реконструкцию по Росссо по восстановлению удержания мочи при строгих критериях (отсутствие прокладок) через 2 недели (43,8 и 11,8%), 4 недели (62,5 и 14,7%), 8 недель (68,8 и 20,6%), 6 месяцев (75 и 44,1%) и 12 месяцев (86,7 и 61,3%) [658]. Передняя суспензия через ДВК и пубопростатические связки без задней реконструкции во время открытой позадилоной РПЭ позволяет улучшить показатели удержания мочи через 1 месяц (20 и 53%, $p = 0,029$), 3 месяца (47 и 73%, $p = 0,034$) и 6 месяцев (83 и 100%, $p = 0,02$), но через 12 месяцев различия отсутствуют (97 и 100%, $p = 0,313$) [659]. Таким образом, результаты свидетельствуют о более раннем восстановлении удержания мочи, но сопоставимых отдаленных показателях.

Поскольку в литературе представлены противоречивые данные по влиянию передней и/или задней реконструкции на восстановление удержания мочи после РПЭ, в настоящее время нельзя дать убедительных рекомендаций. При этом ни в одном из исследований не показано ухудшения онкологических результатов или повышения частоты осложнений при проведении реконструкции.

6.1.2.4.2. Профилактика тромбоза глубоких вен

В разделе 3.1.6 рекомендаций ЕАУ по профилактике тромбоэмболии представлена информация по РПЭ [660], которую необходимо адаптировать с учетом национальных протоколов.

Таблица 6.1.5. Интра- и периоперационные осложнения позадилоной и робот-ассистированной РПЭ (изменено из [555])

Прогнозируемая вероятность осложнения	Робот-ассистированная РПЭ, %	Лапароскопическая РПЭ, %	Позадилоная РПЭ, %
Склероз шейки мочевого пузыря	1,0	2,1	4,9
Несостоятельность анастомоза	1,0	4,4	3,3
Инфекция	0,8	1,1	4,8
Повреждение органов	0,4	2,9	0,8
Динамическая кишечная непроходимость	1,1	2,4	0,3
Тромбоз глубоких вен	0,6	0,2	1,4
Прогнозируемая вероятность осложнения	Робот-ассистированная РПЭ, %	Лапароскопическая РПЭ, %	Позадилоная РПЭ, %
Clavien I	2,1	4,1	4,2
Clavien II	3,9	7,2	17,5
Clavien IIIa	0,5	2,3	1,8
Clavien IIIb	0,9	3,6	2,5
Clavien IVa	0,6	0,8	2,1
Clavien V	< 0,1	0,2	0,2

6.1.2.4.3. Ранние осложнения расширенной тазовой лимфаденэктомии

Расширенная ТЛАЭ повышает травматичность лечения РПЖ [567]. Общая частота осложнений после расширенной и ограниченной ТЛАЭ составляет 19,8 и 8,2% соответственно. Чаще всего встречается лимфоцеле (10,3 и 4,6%). В другом исследовании показана более низкая частота осложнений [661]. В исследованиях по робот-ассистированной РПЭ описаны сопоставимые показатели лимфоцеле, однако по данным анализа подгрупп, оно чаще наблюдалось при внебрюшинном доступе (19%) по сравнению с чрезбрюшинным (0%) [662, 663]. Briganti и соавт. [664] показали более высокую частоту осложнений (20%) после расширенной ТЛАЭ, чем ограниченной. Тромбоэмболические осложнения развились менее чем у 1% пациентов.

6.1.3. Лучевая терапия

В настоящее время оптимальным вариантом ДЛТ является ЛТМИ в комбинации с IGRT.

6.1.3.1. Дистанционная лучевая терапия

6.1.3.1.1. Технические аспекты

При ЛТМИ и ДЛТ с модуляцией интенсивности аркой (VMAT) используется динамический многолепестковый коллиматор, который автоматически и непрерывно корректирует контуры поля облучения, регистрируемые лучами. В РКИ, включавшем 215 пациентов, Viani и соавт. показали более низкую частоту ранних и поздних лучевых осложнений \geq II степени со стороны мочепополовой системы (МПС) и ЖКТ в группе ЛТМИ при сопоставимых показателях ВСБР с трехмерной кон-

формной ЛТ (3D-КЛТ) [665]. Yu и соавт. провели метаанализ 23 исследований ($n = 9556$) и пришли к выводу, что ЛТМИ позволяет снизить риск ранних и поздних лучевых осложнений II–IV степени со стороны ЖКТ и позднего ректального кровотечения, а также связана с более высокой ВСБР по сравнению с 3D-КЛТ. Оба вида ДЛТ сопоставимы по частоте ранних осложнений со стороны прямой кишки, поздних осложнений со стороны МПС и общей выживаемости, но при ЛТМИ выше риск ранних осложнений со стороны МПС [666]. Wortel и соавт. пришли к выводу, что по сравнению с 3D-КЛТ ЛТМИ с IGRT реже вызывает поздние осложнения со стороны ЖКТ при сравнимом риске осложнений со стороны МПС ($n = 242$ и 189 в группе ЛТМИ и 3D-КЛТ соответственно) [667]. Наконец, по данным анализа 733 последовательных пациентов (295 в группе ЛТМИ и 438 в группе 3D-КЛТ), проведенного Zapatero и соавт., после ЛТМИ/IGRT ниже частота осложнений со стороны МПС, несмотря на более высокую дозу [668]. В заключение, ЛТМИ в комбинации с IGRT остается стандартом ЛТ при РПЖ.

Преимущество VMAT перед ЛТМИ заключается в сокращении длительности сеанса, которая составляет от 2 до 3 минут. Оба метода обеспечивают более сложное распределение подводимой дозы в поле облучения и получение вогнутых изодозных кривых, что особенно необходимо для уменьшения лучевой нагрузки на прямую кишку. Планирование ЛТМИ и VMAT отличается от стандартной ЛТ и требует использования компьютерной системы, способной к «обратному планированию», и соответствующего опыта. План лечения должен соответствовать заранее установленным ограничениям дозы для соседних органов, которые находятся под риском повреждения; кроме того, необходимо проводить официальный контроль качества на рутинной основе.

При эскалации дозы ЛТМИ основной проблемой становится подвижность органа, влияющая на эффективность и осложнения облучения. Данные технологии будут совершенствоваться в направлении сочетания ЛТМИ с VMAT и IGRT, которая позволяет оценивать подвижность органа и корректировать поле облучения в режиме реального времени, хотя оптимальный способ решения этой задачи пока неизвестен (количество сеансов в неделю) [669, 670]. Другой инновационной технологией ЛТМИ считается томотерапия, при которой линейный ускоритель встроен в кольцевой штатив, вращающийся, пока кушетка с пациентом проходит через его центр, подобно спиральной КТ.

6.1.3.1.2. Эскалация дозы

Важнейшим фактором для достижения хороших результатов лечения РПЖ является доза облучения. Местный рецидив вследствие недостаточной общей дозы является прогностическим фактором смерти от РПЖ, когда появится вторая волна метастазов [671]. В ряде РКИ показано, что эскалация дозы (диапазон 74–80 Гр) оказывает влияние на десятилетнюю ВСБР, канцероспецифическую смертность и частоту развития метастазов [672–679]. В эти исследования, как правило, включали больных разных групп риска и с различными схемами адъювантной/неадъювантной ГТ (табл. 6.1.6). В нерандомизированном, но хорошо спланированном ретроспективном анализе Национальной онкологической базы данных США ($n = 42\,481$) с подбором контрольной группы по индексу соответствия получены наиболее убедительные данные по увеличению общей выживаемости у пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска, при отсутствии различий у больных РПЖ низкого риска [680]. В РКИ, включавшем 571 пациента с РПЖ промежуточного и высокого риска, успешно валидирована концепция фокального воздействия на доминантный очаг, выявленный на МРТ, в виде буста [681]. Больных рандомизировали в группу ЛТ с дозой 77 Гр за 35 фракций по 2,2 Гр и группу ЛТ по аналогичной схеме с фокальным бустом до 18 Гр. В обеих группах 65% пациентов получали дополнительную ГТ, хотя ее длительность не описана. При медиане наблюдения 72 месяца наблюдалось умеренное повышение только ВСБР (первичной конечной точки). Между группами отсутствовали различия в отдаленных осложнениях со стороны МПС или ЖКТ \geq II степени (23% и 12%; 28% и 13%), как и осложнений со стороны МПС \geq III степени (3,5% и 5,6%, $p > 0,05$). Тем не менее, для оценки отдаленной токсичности со стороны МПС требуется более длительное наблюдение. Следует отметить, что в группе буста ЛТ наблюдалось снижение частоты биохимического рецидива при повышении дозы, которое в ряде случаев составило до 18 Гр. В клинической практике при комбинировании ДЛТ и ГТ минимальная рекомендуемая доза составляет ≥ 74 Гр. В настоящее время нельзя дать отдельные рекомендации для пациентов разных групп риска. Если для эскалации дозы используется ЛТМИ или IGRT, частота серьезных поздних осложнений (\geq III степени) со стороны прямой кишки составляет 2–3%, а со стороны МПС – 2–5% [674, 677, 682–695].

Таблица 6.1.6. Рандомизированные исследования по эскалации дозы при локализованном РПЖ

Исследование	n	Стадия РПЖ	Доза облучения	Наблюдение (медиана)	Оцениваемые показатели	Результаты
Исследование MD Anderson, 2011 [679]	301	T1-T3, N0, M0, уровень ПСА 10 нг/мл или уровень ПСА > 10 нг/мл	70 или 78 Гр	9 лет	Канцероспецифическая смертность или смертность по другим причинам заболевания	Высокий риск/уровень ПСА > 10 нг/мл: канцероспецифическая смертность в группе 70 Гр – 16% канцероспецифическая смертность в группе 78 Гр – 4% (p = 0,05) Более высокий риск: канцероспецифическая смертность в группе 70 Гр – 15% канцероспецифическая смертность в группе 78 Гр – 2% (p = 0,03)
Исследование PROG 95-09, 2010 [673]	393	T1b-T2b Уровень ПСА 15 нг/мл 75% с индексом Глисона < 6 баллов	70,2 или 79,2 Гр, включая буст-дозу протонной терапии 19,8 или 28,8 Гр	8,9 года у пациентов, оставшихся в живых	10-летняя частота биохимического рецидива по критериям ASTRO	Все пациенты: 32% в группе 70,2 Гр 17% в группе 79,2 Гр (p < 0,0001) Группа низкого риска: 28% в группе 70,2 Гр 7% в группе 79,2 Гр (p < 0,0001)
Исследование MRC RT01, 2014 [678]	843	T1b-T3a, N0, M0 Уровень ПСА < 50 нг/мл Неoadъювантная ГТ	64 или 74 Гр	10 лет	Выживаемость без биохимического рецидива; общая выживаемость	Выживаемость без биохимического рецидива в группе 64 Гр – 43% Выживаемость без биохимического рецидива в группе 74 Гр – 55% (p = 0,0003) Общая выживаемость в обеих группах – 71% (p = 0,96)
Нидерландское РКИ III фазы, 2014 [677]	664	T1b-T4 143 пациентов с (нео) адъювантной ГТ	68 или 78 Гр	110 месяцев	Отсутствие биохимического рецидива по критериям Phoenix и/или клинического рецидива	43% в группе 68 Гр 49% в группе 78 Гр (p = 0,045)
GETUG 06, 2011 [672]	306	T1b-T3a, N0, M0 Уровень ПСА < 50 нг/мл	70 или 80 Гр	61 месяц	Биохимический рецидив по критериям ASTRO	39% в группе 70 Гр 28% в группе 80 Гр

RTOG 0126, 2018 [681]	1532	T1b-T2b Группа ISUP 1 + уровень ПСА 10–20 нг/мл или группа ISUP 2/3 + уровень ПСА < 15 нг/мл	70,2 или 79,2 Гр	100 месяцев	Общая выживаемость Отдаленные метастазы Биохимический рецидив по критериям ASTRO	Общая выживаемость в группе 70,2 Гр – 75% Общая выживаемость в группе 79,2 Гр – 76% Частота отдаленных метастазов в группе 70,2 Гр – 6% Частота отдаленных метастазов в группе 79,2 Гр – 4% ($p = 0,05$) Частота биохимического рецидива в группе 70,2 Гр – 47% Частота биохимического рецидива в группе 79,2 Гр – 31% ($p < 0,001$; по критериям Phoenix $p < 0,001$)
FLAME [681]	571	Группа риска по классификации ЕАУ: промежуточный риск (15%); высокий риск (84%)	77 Гр (35 фракций по 2,2 Гр) и 77 Гр (35 фракций) + фокальный буст (до 18 Гр) ГТ (проводилась 65% больных в обеих группах; длительность не описана)	72 месяца (медиана)	ВСБР (5-летняя) Канцероспецифическая смертность (5-летняя)	ВСБР: 85% и 92% в группе монотерапии и комбинированной терапии ($p < 0,001$, отношение риска 0,45) Канцероспецифическая смертность: $p = 0,49$

6.1.3.1.3. Режим гипофракционирования

Фракционирование ЛТ основано на различиях в способности к восстановлению ДНК у нормальных и опухолевых клеток. Медленно пролиферирующие клетки очень чувствительны к повышению дозы, подведенной за одну фракцию [696]. Авторы метаанализа 25 исследований, включавших более 14 000 пациентов, пришли к выводу, что гипофракционированная ЛТ может превосходить по эффективности стандартные фракции по 1,8–2 Гр за счет медленной пролиферации опухолевых клеток [697]. Кроме радиобиологических аспектов, гипофракционирование может повысить комплаентность пациента и снизить расходы на лечение.

В ряде исследований оценивали гипофракционирование, проводимое по различным техникам, включая комбинацию с ГТ [698–708]. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что в исследованиях по умеренному гипофракционированию (2,5–4 Гр), в которых использовали стандартную 3D-КЛТ/ЛТМИ, период наблюдения был достаточным, чтобы подтвердить безопасность такого режима, хотя отдаленные результаты по-прежнему отсутствуют [707]. Эти данные подтверждены в Кокрейновском обзоре умеренного гипофракционирования при локализованном РПЖ [709], включавшем 11 исследований ($n = 8278$) с медианой наблюдения 72 месяца, в котором не найдено различий в канцероспецифической выживаемости (ОР 1,00) или они были минимальны. В четырех исследованиях ($n = 3848$) показано, что гипофракционирование связано с небольшим различием по поздним осложнениям со стороны МПС и ЖКТ или оно отсутствует (ОР 1,05 и 1,1 соответственно). Такие выводы сделаны на основании относительно короткого периода наблюдения, поэтому для их подтверждения необходимо получить 10- и 15-летние результаты [709].

Умеренное гипофракционирование должны проводить опытные специалисты с использованием высококачественной ДЛТ (ЛТМИ или IGRT) и соблюдением опубликованных протоколов исследований III фазы (табл. 6.1.7).

Таблица 6.1.7. Основные рандомизированные исследования III фазы по умеренному гипофракционированию при локализованном РПЖ

Исследование	n	Риск, индекс Глисона или NCCN	Адъювантная ГТ	Режим ЛТ	Биологически эквивалентная доза, Гр	Медиана наблюдения, месяцы	Результаты
Lee и соавт., 2016 [702]	550 542	РПЖ низкого риска	Нет	70 Гр/28 фракций 73,8 Гр/41 фракция	80 69,6	70	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 86,2% (статистически незначимо) Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 85,3%
Dearnaley и соавт., SNNIP 2012 [641] и 2016 [703]	1077/19 фракций 1074/20 фракций 1065/37 фракций	РПЖ низкого риска – 15% РПЖ промежуточного риска – 73% РПЖ высокого риска – 12%	3–6 месяцев до и во время ЛТ	57 Гр/19 фракций 60 Гр/20 фракций 74 Гр/37 фракций	73,4 77,1 74	62	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 85,9% (19 фракций) Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 90,6% (20 фракций) Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 88,3% (37 фракций)
Aluwini и соавт., 2016 и De Vries и соавт., 2020 [704, 710]	403 392	Группа ISUP 1 – 30% Группа ISUP 2–3 – 45% Группа ISUP 4–5 – 25%	Нет	64,6 Гр/19 фракций	90,4 78	89	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 80,5% (статистически незначимо) Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 77,1% (статистически незначимо)
Catton и соавт., 2017 [706]	608	РПЖ промежуточного риска – 53% Стадия T1c – 53% Стадия T2a-c – 46%	Нет	60 Гр/20 фракций	77,1	72	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 85% ОР 0,96 (статистически незначимо)
		Группа ISUP 1 – 9% Группа ISUP 2 – 63% Группа ISUP 3 – 28%		78 Гр/39 фракций	78		

Биологически эквивалентная доза рассчитывалась как эквивалентная фракции 2 Гр с использованием α/β 1,5 Гр; NCCN – Национальная всеобщая онкологическая сеть.

При размере фракции >3,4 Гр облучение считается крупнофракционным [708]. Оно требует использования IGRT и стереотаксической ЛТ. В таблице 6.1.8 представлен обзор исследований. Ближайшие показатели ВСБР сравнимы со стандартным фракционированием. При этом сохраняются опасения относительно осложнений высокой степени со стороны органов МПС и прямой кишки, а отдаленные осложнения до конца не изучены [707, 711, 712]. В РКИ HYP0-RT-PC, проведенном Widmark и соавт. (n = 1200), не выявлено различий по безрецидивной выживаемости между стандартным и экстремальным гипофракционированием, но частота осложнений со стороны ЖКТ ≥III степени составила 23 и 28% (p = 0,057) в пользу стандартного фракционирования. Различий в отдаленных осложнениях не выявлено [713]. В систематический обзор, проведенный Jackson и соавт., включено 38 исследований (n = 6116), в которых оценивали ЛТ курсом <10 фракций с дозой ≥5 Гр за фракцию. Показатели пяти- и семилетней ВСБР составили 95,3 и 93,7% соответственно, а частота поздних осложнений со стороны МПС и ЖКТ ≥III степени – 2,0 и 1,1% соответственно [714]. Авторы пришли к выводу, что полученные данные позволяют рекомендовать стереотаксическую ЛТ в качестве стандартного метода при локализованном РПЖ, даже несмотря на то, что медиана наблюдения в данном обзоре составила всего 39 месяцев и оно включало как минимум одно исследование (HYP0-RT-PC), в котором для экстремального гипофракционирования использовали стандартную ЛТМИ/VMAT. В обзоре по стереотаксической ЛТ Cushman и соавт. проанализировали 14 исследований (n = 2038) и пришли к выводу, что, несмотря на отсутствие отдаленных результатов и различия в опубликованных данных, стереотаксическая ЛТ обеспечивает необходимый биохимический контроль при низкой частоте осложнений высокой степени [715]. В исследовании RACE-B, в котором сравнивали ЛТМИ и стереотаксическую ЛТ, частота ближайших осложнений ≥II степени со стороны МПС или ЖКТ при стандартном фракционировании и экстремальном гипофракционировании была сопоставимой [716]. Уменьшение дозы, подводимой к луковице полового члена, позволяет снизить риск ЭД, особенно у молодых пациентов [717].

Опубликованы первые результаты небольшого РКИ II фазы (n = 30), включавшего пациентов с РПЖ промежуточного риска, в котором сравнивали ЛТ с ультравысокой фракцией (24 Гр) и стереотаксическую ЛТ с крайним гипофракционированием на область ПЖ (5 x 9 Гр; см. табл. 6.1.8) [718]. Первичной конечной точкой были осложнения. При медиане наблюдения 48 месяцев ЛТ в первой группе достаточно хорошо переносилась с тенденцией к более высокой частоте осложнений со стороны МПС во всех временных точках. Перед тем, как можно будет сделать окончательные выводы, необходимо получить отдаленные результаты. В настоящее время целесообразно ограничивать применение крупнофракционного облучения проспективными исследованиями и информировать пациентов об отсутствии отдаленных результатов.

Таблица 6.1.8. Отдельные исследования фазы по крайнему гипофракционированию при локализованном РПЖ

Исследование	n	Медиана наблюдения, мес.	Риск, индекс Глисона или NCCN	Режим (общая доза/количество фракций)	Результаты
Widmark и соавт., 2019 HYP0-RT-PC [713]	1200	60	РПЖ промежуточного риска – 89% РПЖ высокого риска – 11%	78 Гр/39 фракций, 8 недель 42,7 Гр/7 фракций, 2,5 недели Без стереотаксической лучевой терапии	Выживаемость без рецидива 84% в обеих группах
Brand и соавт., 2019 [716]	847	Различная	РПЖ низкого риска – 8% РПЖ промежуточного риска – 92%	78 Гр/39 фракций, 8 недель 36,25 Гр/5 фракций, 1–2 недели Стереотаксическая лучевая терапия	Осложнения со стороны ЖКТ ≥II степени – 12 и 10%, p = 0,38 Осложнения со стороны МПС ≥II степени – 27 и 23%, p = 0,16

Gresco и соавт., 2021 PROSINT	30	48	100% РПЖ промежуточного риска	24 Гр (одна доза) 45 Гр, 5 ежедневных фракций Стереотаксическая ЛТ ГТ не проводилась	Первичная конечная точка: «осложнения» Поздние осложнения со стороны МПС I степени: отношение риска 0,41 (в пользу стереотаксической ЛТ) Поздние осложнения со стороны ЖКТ >II степени: отношение риска 1,07 Осложнения со стороны ЖКТ I степени: отношение риска 0,37 (в пользу стереотаксической ЛТ)
-------------------------------	----	----	-------------------------------	---	---

6.1.3.1.4. Неоадъювантная или адъювантная гормональная терапия в комбинации с лучевой терапией В РКИ III фазы подтверждено преимущество комбинации ЛТ с ГТ (аналоги ЛГРГ) перед ЛТ в режиме монотерапии с отсроченной ГТ в случае рецидива [719-723] (табл. 6.1.9). Основным выводом стало то, что при РПЖ промежуточного риска оптимальным является короткий курс ГТ (около 6 месяцев), а при РПЖ высокого риска необходимо проводить ГТ в течение трех лет, согласно критериям NCCN (см. раздел 4.2). Влияние дополнительного короткого курса ГТ на общую выживаемость при РПЖ промежуточного риска остается противоречивым [91].

В метаанализе индивидуальных данных пациентов из двух РКИ (RTOG 9413 и Ottawa 0101) сравнивали неоадъювантную/одновременную и адъювантную ГТ в комбинации с ЛТ на область ПЖ. Результаты указывают на преимущество адъювантной ГТ по ВБП [724]. Это имеет важное значение, поскольку окажет влияние на дизайн последующих исследований и оценку результатов. При этом в двух исследованиях отличались характеристики пациентов, схема неоадъювантной ± одновременной ГТ, препараты и схема ЛТ. В настоящее время пациентам, которым планируется комбинированная ГТ и ЛТ, можно проводить неоадъювантную или адъювантную ЛТ.

Таблица 6.1.9. Исследования по использованию и длительности ГТ в комбинации с ЛТ при РПЖ

Исследование	Стадия TNM	n	Цель сравнения	ГТ	ЛТ	Влияние на общую выживаемость
RTOG 85-31, 2005 [720]	T3 или N1 M0	977	ГТ ± ДЛТ	Орхидэктомия или аналоги ЛГРГ 15% – РПЭ	65–70 Гр стандартная ЛТ	Статистически значимое преимущество в группе комбинированной терапии (ОР 0,60, 95% ДИ, $p = 0,002$), по-видимому, преимущественно при РПЖ группы ISUP 2–5
RTOG 94-13, 2007 [725]	T1c-4 N0-1 M0	1292	Сравнение времени ГТ	2 месяца неоадъювантной + одновременная ГТ или 4 месяца адъювантной ГТ	ЛТ на область всего таза и ЛТ на область ПЖ; 70,2 Гр	Отсутствие статистически значимого различия между комбинацией неоадъювантной и одновременной ГТ и адъювантной ГТ (возможно, взаимодействие)
RTOG 86-10, 2008 [721]	T2-4 N0-1	456	ГТ ± ДЛТ	Гозерелин и флутамид в течение 2 месяцев до ЛТ + одновременная ГТ	65–70 стандартная ЛТ	Отсутствие статистически значимого различия через 10 лет

D'Amico и соавт., 2008 [722]	T2 N0 M0 (локализованный РПЖ с неблагоприятными факторами риска)	206	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ + флутамид в течение 6 месяцев	70 Гр 3D-КЛТ	Статистически значимое преимущество (ОР 0,55, 95% ДИ 0,34–0,90, $p = 0,01$), которое может относиться только к пациентам с минимальными сопутствующими заболеваниями или без них
RTOG 92–02, 2008 [726]	T2c-4 N0-1 M0	1554	Короткий курс и длительная ГТ	Аналоги ЛГРГ в течение 2 лет в виде адъювантной терапии после 4 месяцев неoadъювантной терапии	65–70 стандартная ЛТ	В целом $p = 0,73$ и $p = 0,36$; статистически значимое преимущество ($p = 0,044$ и $p = 0,0061$) в подгруппе с РПЖ группы ISUP 4–5
EORTC 22961 [727]	T1c-2ab N1 M0, T2c-4 N0-1 M0	970	Короткий курс и длительная ГТ	Аналоги ЛГРГ в течение 6 месяцев и 3 лет	70 Гр 3D-КЛТ	Более высокие результаты в группе трехлетней терапии, чем в группе шестимесячной терапии (улучшение пятилетней выживаемости на 3,8%)
EORTC 22863, 2010 [719]	T1-2 плохо дифференцированный РПЖ и стадия M0 или T3-4 N0-1 M0	415	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ в течение 3 лет (адъювантная ГТ)	70 Гр стандартная ЛТ	Статистически значимое преимущество через 10 лет в группе комбинированной терапии (ОР 0,60, 95% ДИ 0,45–0,80, $p = 0,0004$)
TROG 96–01, 2011 [723]	T2b-4 N0 M0	802	Длительность неoadъювантной ГТ	Гозерелин в комбинации с флутамидом в течение 3 и 6 месяцев до ЛТ, с последующей одновременной ГТ	66 Гр 3D КЛТ	Не описано различий в общей выживаемости; преимущество в канцероспецифической выживаемости (ОР 0,56, 95% ДИ 0,32–0,98, $p = 0,04$) (10 лет: ОР 0,84, 0,65–1,08; $p = 0,18$)
RTOG 99–10, 2015 [728]	Промежуточный риск (94% T1-T2, 6% T3-4)	1579	Короткий курс и длительная ГТ	Антагонисты ЛГРГ 8 + 8 и 8 + 28 недель	70,2 ГР 2D/3D КЛТ	67 и 68%, $p = 0,62$, подтверждает в качестве стандарта 8 + 8 недель ЛГРГ

В трех РКИ изучали дополнительную эффективность ЛТ в комбинации с ГТ. Результаты свидетельствуют об убедительном преимуществе добавления ДЛТ к ГТ (табл. 6.1.10).

Таблица 6.1.10. Отдельные исследования по ГТ в комбинации с ЛТ и без нее при РПЖ

Исследование	Год	Стадия TNM	n	Цель сравнения	ГТ	ЛТ	Влияние на общую выживаемость
SPCG-7/ SFUO-3, 2016 [729]	2016	T1b-2 группа 2-3, T3 N0 M0	875	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ в течение 3 месяцев + непрерывная ГТ флутамидом	70 Гр 3D-КЛТ и наблюдение	Канцероспецифическая смертность через 10 (15) лет в пользу комбинированной терапии – 18,9% (30,7%) и 8,3% (12,4%) (ОР 0,35; $p < 0,0001$ для 15-летних показателей) NCIC CTG PR.3/ MRC
PRO7/ NCIC 2011 [730] и 2015 [731]	2015	T3-4 (88%), уровень ПСА > 20 нг/мл (64%), группа ISUP 4-5 (36%) N0 M0	1205	ГТ ± ДЛТ	Непрерывная ГТ аналогами ЛГРГ	65–70 Гр 3D-КЛТ и наблюдение	10-летняя общая выживаемость 49 и 55% в пользу комбинированной терапии (ОР 0,7, $p < 0,001$)
Sargos и соавт., 2020 [732]	2012	T3-4 N0 M0	273 264	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ в течение 3 лет	70 Гр 3D-КЛТ и наблюдение	Статистически значимое снижение частоты клинического прогрессирования; пятилетняя общая выживаемость 71,4 и 71,5%

6.1.3.1.5. Комбинация лучевой терапии с эскалацией дозы и гормональной терапии

Zelevsky и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с РПЖ низкого ($n = 571$), промежуточного ($n = 1074$) и высокого риска ($n = 906$). Проводилась 3D-КЛТ или ЛТМИ [674]. Доза, подводимая к ПЖ, составила от 64,8 до 86,4 Гр. В течение последних 10 лет исследования подводились доза >81 Гр с использованием ЛТМИ и IGRT. ГТ назначали по усмотрению лечащего врача, и ее получили 623 пациента с РПЖ высокого риска (69%), 456 с РПЖ промежуточного риска (42%) и 170 с РПЖ низкого риска (30%). ГТ проводилась в течение 3 месяцев при РПЖ низкого риска и 6 месяцев при РПЖ промежуточного и высокого риска. ГТ начинали за 3 месяца до ЛТ. Эскалация дозы >75,6 Гр при РПЖ низкого риска и >81 Гр при РПЖ промежуточного и высокого риска позволила увеличить 10-летнюю ВСБР. Шестимесячный курс ГТ позволил увеличить ВСБР у пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска. В многофакторном анализе показано, что ни доза облучения >81 Гр, ни ГТ не влияли на общую выживаемость. По данным четырех РКИ, преимущество ГТ не зависит от эскалации дозы и назначение ГТ не компенсирует более низкую дозу ЛТ:

1. В исследовании GICOR показатели безрецидивной выживаемости были выше у больных РПЖ высокого риска после проведения 3D-КЛТ с дозой облучения >72 Гр в комбинации с длительным курсом ГТ [687].
2. В исследовании DART01/05 GICOR показано, что при РПЖ высокого риска комбинация высокодозной ЛТ с адъювантной ГТ в течение двух лет повышает ВСБР и общую выживаемость [734].
3. По данным исследования EORTC 22991, при РПЖ промежуточного риска и локализованном РПЖ высокого риска низкого объема ГТ в течение 6 месяцев повышает ВСБР и выживаемость без клинических признаков рецидива, вне зависимости от дозы ЛТ (70, 74, 78 Гр) [735].
4. В Канадском исследовании, включавшем 600 пациентов с РПЖ промежуточного риска, показано, что добавление ГТ к ЛТ позволяет снизить риск биохимического рецидива и смерти от РПЖ при подведении дозы 70 или 76 Гр [736].

Результаты дополнительного метаанализа двух РКИ свидетельствуют о преимуществе одновременной/адъювантной ГТ перед неоадъювантной ГТ, но в связи с различиями в исследованиях можно только сформировать гипотезу [724]. В Канадском РКИ с эскалацией дозы до 76 Гр сравнивали неоадъювантную и одновременную ГТ коротким курсом у 432 больных РПЖ промежуточного риска. Через 10 лет не выявлено различий в общей выживаемости или осложнениях, связанных с ЛТ, III степени и выше со стороны ЖКТ или МПС [737]. Как следствие, оба режима в комбинации с эскалацией дозы ЛТ рассматриваются в качестве стандартных [737].

6.1.3.2. Протонная лучевая терапия

Протонная терапия теоретически представляет собой перспективную альтернативу фотонной ДЛТ, поскольку протоны выделяют почти всю энергию в конечной точке (пик Брегга) в отличие от фотонной терапии, при которой облучение распределяется вдоль всего пути. Кроме того, при протонной терапии отмечается резкий спад дозы в области за пиком Брегга, что обеспечивает достоверное снижение лучевой нагрузки на здоровые ткани, которые располагаются вне зоны лечения, тогда как при фотонной терапии лучевую нагрузку получают все ткани по длине пробега частиц, включая дозу на выходе.

В РКИ по эскалации дозы (70,2 и 79,2 Гр) использовали протонную терапию для буст-дозы 19,8 и 28,8 Гр. Несмотря на преимущество более высокой дозы, эти результаты нельзя использовать в качестве подтверждения превосходства протонной терапии как таковой [673]. Таким образом, по-прежнему отсутствуют убедительные данные о преимуществе протонной терапии над ЛТМИ. В исследованиях баз SEER и Гарварда [738, 739], в которых оценивали токсичность и исходы, описываемые пациентами, не было сделано акцента на превосходстве протонной терапии. При этом протонная терапия может даже уступать ЛТМИ по поздней токсичности со стороны ЖКТ [739].

В настоящее время проводится РКИ, в котором используют эквивалентные дозы протонной терапии и ЛТМИ. До получения его результатов протонную терапию необходимо рассматривать как экспериментальную альтернативу фотонной терапии.

6.1.3.3. Спейсер во время дистанционной лучевой терапии

Биоразлагаемый спейсер, представляющий собой жидкий гель или баллон, используют для увеличения расстояния между ПЖ и прямой кишкой с целью уменьшить дозу облучения, подводимую к прямой кишке. Описаны различные материалы, но большинство публикаций посвящены спейсерам из гидрогеля, имеющим маркировку SE [740]. По данным метаанализа, включавшего одно РКИ и шесть когортных исследований, спейсер из гидрогеля позволяет снизить объем прямой кишки, к которому подводится высокая доза, на 5–8%, хотя между исследованиями были различия [741]. В окончательном анализе РКИ с медианой наблюдения 37 месяцев, включавшем данные около 2/3 пациентов, не выявлено нарушений функции кишечника по сравнению с исходным уровнем в группе спейсера, а в контрольной группе средний показатель функции кишечника снизился на 5,8 балла, что соответствует заранее определенному порогу минимально значимого различия в 4–6 баллов [742].

В данном метаанализе отмечены различия в описании осложнений. Кроме того, с более широким распространением методики появляются описания редких, но тяжелых и инвалидизирующих осложнений, включая абсцесс ПЖ, свищи и сепсис [743]. Установка спейсера имеет кривую обучения, и ее может осуществлять только специалист с опытом в ТРУЗИ и промежностных процедурах. Процедура требует строгого аудита [744]. Роль спейсеров в контексте умеренного и крайнего гиподифракционирования до конца не изучена.

6.1.3.4. Брахитерапия

6.1.3.4.1. Низкодозная брахитерапия

При низкодозной брахитерапии проводится имплантация постоянных радиоактивных зерен в ПЖ. Достигнут консенсус по следующим критериям отбора для низкодозной брахитерапии [745]: стадия cT1b-T2a N0, M0; группа ISUP 1 и $\leq 50\%$ положительных столбиков; группа ISUP 2 и $\leq 33\%$ положительных столбиков; исходный уровень ПСА ≤ 10 нг/мл; сумма баллов по шкале IPSS ≤ 12 баллов и максимальная скорость мочеиспускания на урофлоуметрии > 15 мл/сек (см. раздел 4.2) [746]. Кроме того, благодаря контролю распределения дозы брахитерапия у пациентов с ТУР ПЖ в анамнезе не связана с повышением риска осложнений со стороны МПС. Рекомендуется выполнять ТУР ПЖ с созданием минимальной воронки, оставляя не менее 1 см ткани вокруг дефекта уретры в задне-латеральной части ПЖ, а оптимальный интервал времени перед брахитерапией должен составлять не менее 3 месяцев [747–750].

Единственное РКИ, в котором сравнивали РПЭ и брахитерапию в режиме монотерапии, было закрыто вследствие недостаточного набора пациентов [751]. Данные по эффективности получены в нескольких крупных популяционных когортах с достаточным периодом наблюдения [752–759]. Показатели пяти- и десятилетней ВСБР при РПЖ группы ISUP 1 составляют от 71 до 93% и от 65 до 85% соответственно [752–759]. Описана корреляция между имплантируемой дозой и отсутствием биохимического рецидива [760]. Пропорция пациентов с уровнем ПСА <1,0 нг/мл через 4 года наблюдения выше, если D90 (доза, охватывающая 90% ткани ПЖ) составляет >140 Гр (92 и 68%). Неoadъювантная или адъювантная ГТ не повышает эффективности низкодозной брахитерапии в отношении общей выживаемости [761].

При РПЖ промежуточного риска неблагоприятного прогноза (см. раздел 4.2) и РПЖ высокого риска можно проводить низкодозную брахитерапию в комбинации с ДЛТ. В РКИ ASCENDE-RT сравнивали ДЛТ в дозе 78 Гр с ДЛТ в дозе 46 Гр в комбинации с бустом низкодозной брахитерапии (планируемая доза 115 Гр) у пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска. В обеих группах больные получали ГТ в течение 12 месяцев [762]. ВСБР была выше в группе комбинированной терапии (89% и 86% соответственно по сравнению с 84% и 75%). Данное преимущество достигнуто ценой увеличения частоты осложнений со стороны МПС ≥III степени (18% и 8%) [763]. Осложнения включали в основном стриктуры уретры и недержание мочи, в связи с чем следует проявлять большую осторожность при планировании лечения.

6.1.3.4.2. Высокодозная брахитерапия

Высокодозная брахитерапия основана на временной имплантации радиоактивного источника в ПЖ для подведения облучения. Технические различия представлены в табл. 6.1.11. Необходимо соблюдать опубликованные рекомендации [764]. Высокодозную брахитерапию можно подводить за один или несколько сеансов, и ее часто комбинируют с ДЛТ в дозе не менее 45 Гр [765]. Результаты систематического обзора нерандомизированных исследований свидетельствуют о превосходстве комбинации ДЛТ и высокодозной брахитерапии над ДЛТ в режиме монотерапии [766, 767].

В РКИ сравнивали ДЛТ и ее комбинацию с высокодозной брахитерапией [768]. Всего 218 пациентов с локализованным РПЖ были рандомизированы в группу ДЛТ в дозе 55 Гр за 20 фракций и группу ДЛТ с дозой облучения 35,75 Гр за 13 фракций с последующей высокодозной брахитерапией с дозой 17 Гр за две фракции в течение 24 часов. По сравнению с монотерапией в группе комбинации ДЛТ с высокодозной брахитерапией была выше ВСБР ($p = 0,04$) через 5 и 10 лет (75 и 46% в группе комбинированной терапии по сравнению с 61 и 39% в группе монотерапии). При этом в группе ДЛТ наблюдался необычно высокий показатель ранних рецидивов, в том числе через два года, возможно из-за использования более низкой дозы, чем рекомендуется по современным стандартам [768].

В многоцентровом исследовании TROG 03.04 RADAR получены положительные, хотя и неокончательные результаты по бусту высокодозной брахитерапии. В рамках исследования изучалась эскалация дозы облучения (без рандомизации) с вариантами 66, 70 или 74 Гр (ДЛТ) или комбинации ДЛТ (46 Гр) и высокодозной брахитерапии. Больных местнораспространенным РПЖ рандомизировали в группу 6 или 18 месяцев ГТ. После минимального периода наблюдения в 10 лет показано уменьшение риска развития отдаленных метастазов (первичной конечной точки; отношение риска: 0,68, 95% ДИ: 0,57–0,80; $p < 0,0001$) по сравнению с ДЛТ в режиме монотерапии. Вне зависимости от длительности ГТ, в группе буста высокодозной брахитерапии показатель шкалы IPSS через 18 месяцев после лечения был выше на 3 балла с последующим снижением через 3 года. При этом осложнения со стороны прямой кишки были выражены в меньшей степени, чем после ДЛТ в режиме монотерапии [769].

Хотя эскалация дозы облучения с добавлением буста брахитерапии обеспечивает более высокую биологическую дозу, в РКИ TROG 03.04 RADAR и систематических обзорах показано, что проведение ГТ независимо связано с улучшением показателей, вне зависимости от интенсификации дозы [761, 769, 770]. Поскольку при отказе от ГТ снижается общая выживаемость, рекомендуется проводить ГТ всем пациентам, и ее длительность должна соответствовать критериям, установленным для ДЛТ в режиме монотерапии.

Больным РПЖ низкого и промежуточного риска можно проводить фракционированную высокодозную брахитерапию в качестве монотерапии, однако следует информировать их, что проводилось небольшое число исследований в высокоспециализированных центрах. Пятилетние показатели ВСБР составляют более 90%, а частота лучевых осложнений со стороны МПС III+ степени составила <5% при отсутствии или очень низких показателях лучевой токсичности III+ степени со стороны ЖКТ [771]. Учитывая более низкие показатели ВСБР, не рекомендуется использовать однофракционную высокодозную брахитерапию в качестве альтернативы фракционной [772].

Таблица 6.1.11. Различия между низкодозной и высокодозной брахитерапией

	Различия в технике брахитерапии
Низкодозная брахитерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Имплантируются постоянные зерна • Используется изотоп I-125 (чаще всего), Pd-103 или Cs-131 • Доза облучения подводится в течение нескольких недель или месяцев • Острые осложнения проходят в течение нескольких месяцев • Проблема лучевой безопасности для пациента и медперсонала
Высокодозная брахитерапия	<ul style="list-style-type: none"> • Временная имплантация • Изотоп Ir-192 вводится через имплантируемые иглы или катетеры • Доза облучения подводится в течение нескольких минут • Острые осложнения проходят в течение нескольких недель • Отсутствует проблема лучевой безопасности для пациента или медперсонала

6.1.3.5. Ранние осложнения дистанционной лучевой терапии и брахитерапии

На фоне ДЛТ и после нее часто развиваются осложнения со стороны ЖКТ и мочеиспускания. В исследовании EORTC 22991 ближайшие осложнения со стороны МПС I, II и III степени описаны примерно у 50, 20 и 2%, а со стороны ЖКТ – 30, 10 и <1% соответственно. Основные осложнения включали дизурию, учащенное мочеиспускание, задержку мочи, гематурию, диарею, ректальное кровотечение и проктит [629]. Кроме того, часто встречаются системные побочные эффекты, например усталость. Следует отметить, что частота ближайших осложнений выше, чем отдаленных (см. раздел 8.2.2.1), поскольку большинство ранних осложнений купируются. В РКИ, посвященном сравнению стандартной дозы ДЛТ и ДЛТ в комбинации с низкодозной брахитерапией, в комбинированной группе была ниже частота острого проктита, хотя показатели других осложнений были сопоставимы [686]. В РКИ не описаны ранние осложнения высокодозной брахитерапии, но в ретроспективных сравнительных исследованиях с ДЛТ подтверждено снижение частоты осложнений со стороны ЖКТ и осложнений III степени со стороны МПС (<10%), несмотря на более высокие показатели острой задержки мочеиспускания [762]. В РКИ не описаны ранние осложнения высокодозной брахитерапии, но в ретроспективных исследованиях показатели осложнений со стороны ЖКТ были ниже по сравнению с ДЛТ в режиме монотерапии. Кроме того, не более чем у 10% больных развиваются осложнения со стороны МПС III степени, при более высокой частоте острой задержки мочи [773]. Аналогичные данные получены для ДЛТ в режиме гипофракционирования. В объединенном анализе пациентов (n = 864), которым проводилась стереотаксическая ЛТ с крайним гипофракционированием, отмечалось снижение показателей домена мочеиспускания и функции кишечника через 3 месяца, но они возвращались к исходному уровню или становились выше через 6 месяцев наблюдения [774].

6.1.4. Гормональная терапия

6.1.4.1. Введение

6.1.4.1.1. Различные виды гормональной терапии

ГТ может быть основана на подавлении секреции андрогенов яичками или ингибировании действия циркулирующих андрогенов на уровне их рецепторов при использовании конкурентных ингибиторов (антиандрогенов). Кроме того, эти два метода можно комбинировать для достижения так называемой максимальной (или полной) андрогенной блокады с использованием старых антиандрогенов [775].

6.1.4.1.1.1. Терапия, направленная на снижение уровня тестостерона (кастрация)

6.1.4.1.1.1.1. Кастрационный уровень

Стандартом кастрационного уровня является показатель <50 нг/дл (1,7 нмоль/л). Он был установлен более 40 лет назад, когда возможности определения тестостерона в крови были ограничены. По данным современных методов, уровень тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл [776]. В связи с этим более точный кастрационный уровень не превышает 20 нг/дл (1 нмоль/л). Новое определение имеет важное значение, поскольку при более низком уровне тестостерона результаты стабильно выше, чем при уровне 50 нг/дл [777–779]. При этом кастрационный порог, рассматриваемый регуляторными органами и используемый в клинических исследованиях по ГТ при РПЖ, по-прежнему составляет <50 нг/дл (1,7 нмоль/л).

6.1.4.1.1.1.2. Двусторонняя орхидэктомия

Двусторонняя орхидэктомия, тотальная или субкапсулярная, по-прежнему считается основным методом ГТ. Это простая и экономически доступная хирургическая операция, которая проводится под местной анестезией и практически не имеет осложнений. Орхидэктомия позволяет быстрее

всего достичь кастрационного уровня тестостерона (<12 часов), но она необратима и не подходит для интермиттирующей гормональной терапии (ИГТ) [780].

6.1.4.1.1.3. Эстрогены

Терапия эстрогенами приводит к снижению уровня тестостерона, но не вызывает снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [781]. В ранних исследованиях изучали пероральный прием диэтилstilбэстрола (ДЭС) в различных дозах. Из-за тяжелых побочных эффектов, особенно тромбозомболических осложнений, даже при использовании низких доз, эти препараты не рассматриваются в качестве стандарта для первой линии терапии [782–784].

6.1.4.1.1.4. Аналоги рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона

В настоящее время аналоги ЛГРГ длительного действия стали основной формой ГТ. Данные препараты представляют собой синтетические аналоги ЛГРГ, в основном вводимые в виде депо-инъекций один раз в один, три, шесть или двенадцать месяцев. После первого введения они стимулируют рецепторы ЛГРГ, вызывая транзиторное повышение выброса ЛГ и ФСГ. Это в свою очередь приводит к повышению выработки тестостерона («волны» или эффект «вспышки»), которое начинается через два-три дня после первой инъекции и продолжается в течение примерно одной недели. Эффект «вспышки» может привести к потенциально фатальным последствиям, которые проявляются усилением боли в костях, остро развивающейся инфравезикальной обструкцией, постренальной почечной недостаточностью, компрессией спинного мозга и летальными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, связанными с гиперкоагуляцией [785]. Риск развития клинических «вспышек» выше у пациентов с симптоматическими метастазами в костях большого объема. Сопутствующая терапия антиандрогенами снижает частоту клинических «вспышек», но не исключает их полностью. Антиандрогены, как правило, назначают на 4 недели, но в литературе нет убедительных данных ни по времени начала, ни по длительности терапии. Кроме того, неизвестно отдаленное влияние профилактики «вспышек» [786, 787].

Постоянное действие аналогов ЛГРГ постепенно приводит к снижению регуляции рецепторов, подавлению секреции ЛГ и ФСГ и выработки тестостерона, поэтому его уровень снижается до кастрационного обычно в течение 2–4 недель [788]. Хотя не проводилось прямого сравнения различных аналогов ЛГРГ, они считаются одинаково эффективными [789]. Несмотря на отсутствие исследований высокого качества, показатели выживаемости выглядят сопоставимыми с орхидэктомией [790].

Разные препараты имеют практические различия, которые необходимо учитывать в клинической практике, включая температуру хранения, готовность препарата для введения или необходимость его разведения, а также путь введения (подкожно или внутримышечно).

6.1.4.1.1.5. Антагонисты рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона

Антагонисты ЛГРГ немедленно связываются с рецепторами ЛГРГ в гипофизе, в результате чего быстро снижается уровень ЛГ, ФСГ и тестостерона без развития «вспышек». Практическим ограничением использования этих препаратов является отсутствие депо-форм длительного действия, и в настоящее время доступны только препараты для ежемесячного введения. Дегареликс является антагонистом ЛГРГ. Стандартная доза препарата составляет 240 мг в первый месяц, с последующим введением по 80 мг ежемесячно. У большинства пациентов кастрационный уровень тестостерона достигается на третий день терапии [788]. В РКИ III фазы сравнивали дегареликс с ежемесячным введением лейпрорелина. Через 12 месяцев уровень ПСА был ниже в группе дегареликса 240/80 мг [791]. В систематическом обзоре не показано больших различий между аналогами ЛГРГ и дегареликсом, и авторы отмечают недостаточное количество данных при наблюдении более 12 месяцев, а также отсутствие результатов по выживаемости [792]. Таким образом, преимущество дегареликса перед аналогами ЛГРГ остается неподтвержденным. По данным метаанализа при краткосрочном наблюдении антагонисты ЛГРГ связаны с более низкой общей смертностью и риском сердечно-сосудистых явлений по сравнению с аналогами ЛГРГ. С другой стороны, при терапии аналогами реже встречаются такие нежелательные явления, как снижение либидо, приливы, ЭД, увеличение массы тела и реакции на месте введения [793, 794].

Релуголикс представляет собой пероральный антагонист ЛГРГ. Его сравнивали в РКИ III фазы с аналогом ЛГРГ лейпрорелином [795]. Первичной конечной точкой было снижение уровня тестостерона до кастрационного через 48 недель. Статистически значимое различие в 7,9 процентных пункта (95%: 4,1–11,8) свидетельствует о не меньшей эффективности и превосходстве релуголикса. По данным заранее запланированного анализа безопасности, частота больших сердечно-сосудистых нежелательных явлений была ниже в группе релуголикса. Препарат одобрен FDA [796].

6.1.4.1.1.6. Антиандрогены

Эти пероральные препараты классифицируются в зависимости от своей химической структуры:

- стероидные, например ципротерона ацетат (ЦПА), мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат;
- нестероидные, или чистые (нилутамид, флутамид и бикалутамид).

Препараты обоих классов конкурентно связываются с андрогеновыми рецепторами. Это единственный механизм действия нестероидных антиандрогенов, на фоне которых уровень тестостерона остается нормальным или даже немного повышенным. Напротив, стероидные антиандрогены обладают также гестагенными свойствами за счет центрального ингибирования функции гипофиза, благодаря проникновению через гематоэнцефалический барьер.

6.1.4.1.1.6.1. Стероидные антиандрогены

Эти препараты представляют собой синтетические производные гидроксипрогестерона. Основные фармакологические побочные эффекты развиваются вторично к снижению уровня тестостерона (гинекомастия встречается достаточно редко), а нефармакологические побочные эффекты включают осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (4–40% для ЦПА) и гепатотоксичность.

ЦПА был первым антиандрогеном, одобренным для применения, однако он изучен в меньшей степени, и его эффективная доза до сих пор не определена. Хотя ЦПА имеет относительно длительный период полувыведения (31–41 час), он обычно назначается в режиме двух- или трехкратного приема по 100 мг. По данным РКИ [797], общая выживаемость в группе ЦПА уступает показателям в группе аналогов ЛГРГ. В РКИ с недостаточной статистической мощностью сравнивали монотерапию ЦПА и флутамидом при метастатическом РПЖ. При медиане наблюдения 8,6 года не выявлено различий в канцероспецифической или общей выживаемости [798]. Хотя проводились другие исследования монотерапии ЦПА, методологические недостатки не позволяют сделать убедительные выводы.

6.1.4.1.1.6.2. Нестероидные антиандрогены

Нестероидные антиандрогены (нилутамид, флутамид и бикалутамид) не подавляют секрецию тестостерона, поэтому при терапии сохраняются либидо, общее физическое самочувствие и МПКТ [799]. Описаны различия в нефармакологических побочных эффектах, при этом у бикалутамида профиль безопасности и переносимости более благоприятный, чем у флутамида и nilутамида [800]. Зарегистрированная доза для применения по схеме МАБ составляет 50 мг/сут, а для монотерапии – 150 мг/сут. Нефармакологические побочные эффекты включают гинекомастию (70%) и болезненность грудных желез (68%). По сравнению с аналогами ЛГРГ и, возможно, антагонистами ЛГРГ бикалутамид не приводит к снижению МПКТ [799, 801]. Все три нестероидных антиандрогена оказывают гепатотоксическое действие (иногда летальное), поэтому необходимо регулярно контролировать уровень ферментов печени.

6.1.4.1.1.2. Новые антагонисты андрогеновых рецепторов

Во время ГТ развитие кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (КР РПЖ) происходит поэтапно. Считается, что данный процесс опосредован двумя основными механизмами, зависимыми и независимыми от андрогеновых рецепторов (см. раздел 6.5 «Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы»). При КР РПЖ уровень андрогенов в опухолевых клетках выше, чем в андроген-чувствительных клетках, и гиперэкспрессия рецепторов к андрогенам свидетельствует о механизме адаптации [802]. Это привело к появлению ряда препаратов, направленных на андрогеновую ось. Абиратерона ацетат в комбинации с преднизолоном и энзалутамид зарегистрированы для лечения метастатического КР РПЖ. Кроме того, FDA одобрила абиратерона ацетат в комбинации с преднизолоном, апалутамид и энзалутамид, а ЕМА – абиратерон/преднизолон и апалутамид для применения при андроген-чувствительном метастатическом РПЖ в комбинации с ГТ (примечание: ЕМА приняло положительное решение по расширению показаний к энзалутамиду на момент публикации данных рекомендаций, однако ожидается окончательное одобрение). Изменение статуса одобрения можно посмотреть на сайтах ЕМА и FDA [803–807]. Наконец, апалутамид, даролутамид и энзалутамид одобрены для лечения пациентов с неметастатическим КР РПЖ и высоким риском развития метастазов [808–812].

6.1.4.1.1.2.1. Абиратерона ацетат

Абиратерона ацетат – это ингибитор фермента CYP17 (одновременное ингибирование 17-гидролазы и 17–20-лиазы). Он имеет преимущество перед кетоконазолом, который больше не доступен.

Блокируя CYP17, абиратерона ацетат достоверно уменьшает внутриклеточный уровень тестостерона за счет подавления его синтеза на уровне надпочечников и внутри опухолевых клеток (интракринный механизм). Для профилактики лекарственно-индуцированного гиперальдостеронизма его необходимо назначать вместе с преднизолоном/преднизолоном [803, 806].

6.1.4.1.2.2. Апалутамид, даролутамид, энзалутамид (алфавитный порядок)

Эти препараты представляют собой новые нестероидные анитандрогены с более высокой аффинностью к андрогеновым рецепторам по сравнению с бикалутамидом. Хотя при использовании нестероидных антиандрогенов возможна транслокация рецептора в ядрышки, все три препарата блокируют трансфер, тем самым подавляя возможную агонистподобную активность [807–809]. Даролутамид обладает уникальными структурными свойствами [808]. В частности, по данным доклинических исследований, препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер [813, 814].

6.1.4.1.3. Новые препараты

6.1.4.1.3.1. Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы

Ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARPi) блокируют фермент поли(АДФ-рибозу)-полимеразу (PARP) и были разработаны для селективного воздействия на опухолевые клетки с мутацией BRCA и другими мутациями, вызывающими дефицит гомологичной рекомбинации с высоким уровнем репликации и чувствительностью к PARPi. Как следствие потери части эффекторов, восстанавливающих ДНК, и неполной репарации ДНК, некоторые опухолевые клетки становятся зависимыми от определенных путей репарации, например связанных с сигнальным путем репарации одноцепочечных разрывов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Взаимодействие между BRCA и PARP представляет собой форму синтетического летального эффекта, который подразумевает одновременную функциональную потерю двух генов, приводящих к клеточной смерти, поскольку дефект одного гена не оказывает сильного влияния на выживаемость клеток [815]. Показания к применению обсуждаются в разделе 6.5.8.1.

6.1.4.1.3.2. Ингибиторы иммунных контрольных точек

Иммунные контрольные точки являются основными регуляторами иммунной системы. Протеины B7–1/B7–2 на антиген-представляющих клетках и CTLA–4 на Т-клетках обеспечивают баланс иммунного ответа. Связывание B7–1/B7–2 с CTLA–4 поддерживает Т-клетки в неактивном состоянии, а при блокировании этого процесса ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-CTLA–4 антитела) происходит активация Т-клеток, которые убивают опухолевые клетки.

Одобренные ингибиторы направлены на молекулы CTLA4, белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) и лиганд белка программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1). Белок программируемой клеточной смерти 1 является трансмембранным протеином, который взаимодействует с PD-L1 (PD-1 лиганд 1). Опосредованная опухолью повышенная регуляция PD-L1 на поверхности клеток приводит к ингибированию Т-клеток. Антитела, которые связывают PD-1 или PD-L1, блокируют их взаимодействие, позволяя Т-клеткам убивать опухолевые клетки. Примеры ингибиторов PD-1 включают пембролизумаб и ниволумаб; ингибиторов PD-L1 – атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб, а ингибиторов CTLA4 – ипилимумаб [816, 817]. Показания к применению обсуждаются в разделе 6.5.10.

6.1.4.1.3.3. Ингибиторы протеинкиназы В (АКТ)

При РПЖ часто наблюдается aberrантная активация сигнального пути PI3K (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-киназы)/АКТ, преимущественно из-за инактивации PTEN (делеция гомолога фосфата и тензина с 10-й хромосомы; встречается примерно в 40–60% случаев метастатического РПЖ), которая связана с неблагоприятным прогнозом. Сигнальный путь рецептора андрогенов и АКТ имеют перекрестную реципрокную регуляцию, поэтому ингибирование одного пути приводит к активации другого. Ингибиторы АКТ представляют собой небольшие молекулы, мишенью которых является связывание всех трех изоформ АКТ, являющегося основным компонентом сигнального пути PI3K/АКТ и основным фактором, обуславливающим рост раковых клеток. Ипата-сериб является пероральным высокоспецифичным ингибитором АКТ, который имеет хорошую активность при комбинировании с абиратерона ацетатом у пациентов с подтвержденными на ИГХ делециями опухоль-супрессорного гена PTEN [818, 819]. Показания к применению препарата обсуждаются в разделе 6.5.6.5.

6.1.4.1.3.4. Радиофармацевтическая терапия

Радиофармацевтическая терапия основана на подведении радиоактивных атомов к мишеням в опухоли. Механизм действия основан на клеточной смерти, вызванной излучением. С этой целью применяются радионуклиды с различными свойствами эмиссии, чаще всего β -частицы (например, ^{177}Lu) или α -частицы (^{223}Ra , ^{225}Ac). Благодаря оптимальному диапазону изображения (100–200 кэВ), времени полураспада (6,6 дня) и подходящей энергии β -частиц для терапии возрастает интерес к использованию ^{177}Lu .

Короткий путь β -частиц (0,05–0,08 мм) способствует минимальному воздействию на окружающие здоровые ткани. Это свойство позволяет использовать данные радионуклиды в качестве тераностических веществ (как в диагностических, так и терапевтических целях). Тем не менее, важным требованием перед радиофармацевтической терапией является анализ мишеней в опухоли, в основном с помощью ПЭТ/КТ, которая показывает метаболическую активность опухоли и распространенность процесса [820].

6.1.5. Экспериментальные методы лечения

6.1.5.1. Введение

Наряду с РПЭ, ДЛТ и/или брахитерапией также разработаны альтернативные методы лечения клинически локализованного РПЖ [821–824]. В этом разделе рассматриваются методы абляции всей железы и фокальная терапия, с подробным описанием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU), криоабляции и фокальной фотодинамической терапии. По этим методам получено достаточно данных, чтобы сформировать основу для первичных рекомендаций по лечению РПЖ. Другие методы лечения, такие как радиочастотная абляция и электропорация (среди прочих), находятся в ранней фазе оценки [825]. Кроме того, относительно новым подходом является фокальная аблативная терапия [825, 826], при которой проводится прицельная абляция в органосохраняющем режиме. Данные методы разрабатывались для малоинвазивного лечения с целью достижения сопоставимой онкологической эффективности, снижения частоты осложнений и улучшения функциональных результатов.

6.1.5.2. Криоабляция предстательной железы

Метод основан на замораживании, которое вызывает клеточную смерть за счет дегидратации, приводящей к денатурации белков, прямому разрыву клеточных мембран кристаллами льда, сосудистому стазу и образованию микротромбов, что обуславливает нарушение микроциркуляции с развитием ишемии и апоптоза [821–824]. Для замораживания ПЖ в нее устанавливают кризонды размером 17G под контролем ТРУЗИ, термосенсоры в область наружного сфинктера и шейки мочевого пузыря и уретральный нагреватель. Под контролем ТРУЗИ проводится два цикла замораживания-оттаивания, за счет чего температура в середине ПЖ и на уровне СНП снижается до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. В настоящее время в основном используются аппараты третьего и четвертого поколения. С момента своего появления криотерапия применяется для воздействия на всю ПЖ в рамках первичного лечения или спасительной терапии.

Основные осложнения включают ЭД (18%), недержание мочи (2–20%), отхождение слущенной ткани (0–38%), ректальную боль или кровотечение (3%) и образование ректоуретральных свищей (0–6%) [827]. В настоящее время отсутствуют проспективные сравнительные данные по онкологическим результатам криотерапии в качестве радикального лечения локализованного РПЖ, и в большинстве исследований не было групп сравнения или в них описаны серии случаев с коротким периодом наблюдения [827].

6.1.5.3. HIFU

HIFU представляет собой сфокусированные ультразвуковые волны, испускаемые преобразователем, которые вызывают повреждение ткани за счет механического и термического эффекта, а также кавитации [828]. Цель HIFU – повысить температуру ткани в опухоли выше $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, чтобы произошло ее разрушение посредством коагуляционного некроза. HIFU проводится под общей или спинальной анестезией в латеральном положении или положении на спине. HIFU ранее широко применялась для воздействия на всю ПЖ. Основные осложнения включают острую задержку мочеиспускания (10%), ЭД (23%), стриктуры уретры (8%), ректальную боль или кровотечение (11%), образование ректоуретральных свищей (0–5%) и недержание мочи (10%) [827]. К недостаткам метода относится сложность достижения полной абляции ПЖ, особенно при размере более 40 см^3 , и наведения на опухоли, локализованные в передней зоне ПЖ. Аналогично криотерапии отсутствие проспективных сравнительных отдаленных онкологических результатов не позволяет рекомендовать HIFU в качестве приемлемой альтернативы радикальным методам лечения [827].

6.1.5.4. Фокальная терапия рака предстательной железы

На протяжении последних двух десятилетий наблюдается тенденция к ранней диагностике РПЖ, что связано с более высокой информированностью общества и врачей, в результате чего принята официальная и неофициальная стратегия скрининга. Следствием этого стало выявление РПЖ меньшего размера на ранних стадиях, когда рак занимает всего 5–10% объема ПЖ и чаще всего имеется одиночный очаг или поражение одной доли [829–831]. Большинство современных методов фокальной терапии основано на технологиях абляции ткани – криотерапии, HIFU или фотодинамической терапии, электропорации, фокальной ЛТ (брахитерапии) или технологии киберножа (CyberKnife Robotic Radiosurgery System technology (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA)). Основная цель фокальной терапии – селективно выполнить абляцию опухоли и ограничить риск осложнений за счет отсутствия воздействия на СНП, сфинктер и уретру [832–834].

В систематическом обзоре и сетевом метаанализе аблативной терапии у мужчин с локализованным РПЖ проведено сравнение подгрупп фокальной терапии, РПЭ и ДЛТ [827]. В литературе опубликовано 9 серий наблюдений по фокальной терапии (пять по криоабляции, три – по фокальной HIFU, одна – по обоим методам). При сравнении фокальной криоабляции, РПЭ и ДЛТ не выявлено различий в показателях биохимического рецидива через три года. При сравнении фокальной HIFU и РПЭ или ДЛТ не получено сопоставимых данных по онкологическим и функциональным показателям (удержанию мочи и эректильной функции) через год наблюдения и более. Valerio и соавт. [826] провели систематический обзор эффективности фокальной терапии при локализованном РПЖ. В него включены результаты лечения 3230 пациентов из 37 исследований, охватывающих различные источники энергии, такие как HIFU, криоабляция, фотодинамическая терапия, лазерная интерстициальная термотерапия, фокальная брахитерапия, необратимая электропорация и радиочастотная абляция. Общее качество данных остается низким, поскольку большинство исследований были одноцентровыми, ретроспективными, без групп сравнения, а также из-за различий в определениях, подходах, стратегиях и длительности наблюдения и оцениваемых показателях. Хотя результаты обзора свидетельствуют о том, что фокальная терапия имеет благоприятный профиль осложнений при кратко- и среднесрочном наблюдении, ее онкологическая эффективность не доказана по причине отсутствия достоверных сравнительных данных со стандартными методами, такими как РПЭ и ДЛТ.

Рабочая группа провела систематический обзор с описательным синтезом, включающий сравнительные исследования по фокальной аблативной терапии и радикальному лечению, а также активному наблюдению и фокальной аблативной терапии, опубликованные на английском языке с 1 января 2010 г. по 12 июня 2020 г. [835]. Вкратце, из 1119 статей включено четыре первичных исследования (одно РКИ и три ретроспективных когортных исследования; $n = 3961$) [836–840] и 10 систематических обзоров [827]. Из-за различий в клинических факторах рабочая группа смогла провести только качественный синтез. Общий риск смещения и искажений расценивается как умеренный или высокий. Данные по сравнительной эффективности фокальной терапии неубедительны. Низкое качество и применимость данных связаны с различиями в клинических факторах, риском смещения и искажений, отсутствием отдаленных данных, неоптимальными критериями и плохой внешней валидацией. Большинство систематических обзоров имели низкий или критически низкий уровень убедительности доказательств.

Заслуживает обсуждения единственное РКИ, проведенное Azzouzi и соавт. [836]. Авторы сравнивали фокальную терапию (сосудистая таргетная фотодинамическая терапия с препаратом паделопорфин) и активное наблюдение у пациентов с РПЖ очень низкого риска. При медиане наблюдения 24 месяца показатели прогрессирования были ниже в группе фотодинамической терапии (скорректированное отношение рисков 0,34, 95% ДИ 0,24–0,46). Кроме того, в группе фотодинамической терапии у большей пропорции пациентов был отрицательный результат биопсии через два года, чем в группе активного наблюдения (скорректированное ОР 3,67, 95% ДИ 2,53–5,33). В 2018 г. опубликованы обновленные результаты, которые свидетельствуют о сохранении различия после 4 лет наблюдения [837]. Ограничения исследования включают неправильное сравнение вмешательства, целью которого является разрушение опухолевых клеток у пациентов с РПЖ низкого риска, и тактики, направленной на избегание ненужного лечения, а также необычно высокие показатели прогрессирования в группе активного наблюдения (58% в течение двух лет). Кроме того, в протоколах активного наблюдения больше пациентов выбрали радикальное лечение без клинических показаний, что может быть искажающим фактором. Наконец, при активном наблюдении не проводилась контрольная биопсия или мпМРТ, что отличается от современных стандартов. Учитывая отсутствие убедительных сравнительных средне- и долгосрочных онкологических результатов фокальной терапии и ра-

дикальных методов (РПЭ или ДЛТ), фокальная терапия остается экспериментальным подходом; необходимо провести хорошо спланированные проспективные исследования с описанием стандартизированных показателей [841], прежде чем можно будет дать рекомендации по применению фокальной терапии в рутинной клинической практике [825, 841, 842]. В настоящее время фокальную терапию РПЖ следует предлагать только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований. В ближайшие годы ожидается получение более убедительных отдаленных результатов, на основании которых данный метод будут чаще применять в клинической практике.

6.1.6. Общие рекомендации по активному лечению

Рекомендации	СР
Необходимо информировать пациентов, что на основании убедительных данных наблюдения длительностью до 12 лет ни один из методов активного лечения не превосходит другие методы или отсроченное лечение по общей или канцероспецифической выживаемости при клинически локализованном РПЖ	Сильная
ВТ показана пациентам с бессимптомным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет (по причине сопутствующих заболеваний)	Сильная
Информируйте пациентов, что все методы лечения имеют осложнения	Сильная
Хирургическое лечение	
Необходимо информировать пациентов, что ни один из доступов для РПЭ (открытый, лапароскопический и робот-ассистированный) не имеет преимуществ по функциональным или онкологическим результатам	Слабая
Если показана ТЛАЭ, для оптимального стадирования показана расширенная ТЛАЭ	Сильная
Нервосберегающая РПЭ не показана при высоком риске экстракапсулярного распространения на основании стадии сТ, группы ISUP, мпМРТ или номограмм, объединяющих данные показатели	Слабая
Неоадъювантная ГТ перед РПЭ не показана	Сильная
Лучевая терапия	
При радикальном лечении РПЖ методом ЛТ следует использовать ЛТМИ или IGRT	Сильная
Пациентам с локализованным РПЖ показано умеренное гипофракционирование с использованием ЛТМИ в комбинации с IGRT	Сильная
Умеренное гипофракционирование необходимо проводить с соблюдением протоколов исследований, чтобы получить сопоставимую эффективность и токсичность, например, 60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель	Сильная
Низкодозная брахитерапия в режиме монотерапии показана пациентам с нормальными параметрами мочеиспускания, локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска, группой ISUP 2 и ≤33% положительных биоптатов	Сильная
Пациентам с РПЖ промежуточного риска (группа ISUP 3 и/или уровень ПСА 10–20 нг/мл) без нарушений мочеиспускания показана ЛТМИ/VMAT в комбинации с бустом низко- или высокодозной брахитерапии	Слабая
Больным РПЖ высокого риска и/или местно-распространенным РПЖ с нормальными параметрами мочеиспускания показана ЛТМИ и IGRT в комбинации с бустом низко- или высокодозной брахитерапии	Слабая
Методы активного лечения, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии	
Криоабляцию и HIFU следует предлагать только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
Фокальную терапию РПЖ следует предлагать только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная

6.2. Тактика лечения в зависимости от стадии рака предстательной железы

6.2.1. Лечение рака предстательной железы низкого риска

6.2.1.1. Активное наблюдение

Основным риском для пациентов с РПЖ низкого риска является избыточное лечение (см. разделы 6.1.1.2 и 6.1.1.4), вследствие чего им показано активное наблюдение.

6.2.1.1.1. Клинические и морфологические критерии отбора для активного наблюдения

Критерии отбора для активного наблюдения ограничены отсутствием проспективных РКИ. Вследствие этого рабочая группа провела международное объединенное исследование, включавшее специалистов и пациентов, чтобы разработать консенсус по отсроченному радикальному лечению локализованного РПЖ с охватом всех доменов активного наблюдения (DETECTIVE Study) [284], а также систематический обзор различных протоколов активного наблюдения [843]. Самые частые критерии отбора включают группу ISUP 1, клиническую стадию T1c или T2a, уровень ПСА <10 нг/мл и плотность ПСА <0,15 нг/мл/см³ [517, 844]. Последний показатель остается противоречивым [844, 845]. Эти критерии поддерживаются консенсусом DETECTIVE. При этом не достигнуто соглашения по максимальному числу положительных биоптатов или проценту поражения столбика, хотя признается, что при большом размере очагов на мпМРТ не следует включать пациентов в протокол активного наблюдения [284]. В систематическом обзоре и метаанализе выявлено три клинико-морфологических фактора, связанных с изменением классификации РПЖ: плотность ПСА, более двух положительных биоптатов и афроамериканская раса [846]. Кроме того, на предыдущей согласительной конференции было предложено исключать пациентов при наличии одного из следующих критериев: преобладание внутрипротоковой карциномы (включая чистую внутрипротоковую карциному), саркоматоидной карциномы, мелкоклеточной карциномы, экстрапростатическое распространение или лимфоваскулярная инвазия на биопсии [382] и перинеуральная инвазия [847].

Недавно проведена многопрофильная согласительная конференция по анализу герминальных мутаций, целью которой было разработать алгоритм генетического анализа при определении тактики лечения РПЖ [165]. Достигнут консенсус о том, что при рассмотрении активного наблюдения показан анализ на мутации BRCA2. При этом не определен характер обсуждения с пациентом и то, как положительный результат должен влиять на тактику ведения. В настоящее время следует тщательно мониторировать пациентов с мутациями BRCA2, которым проводится активное наблюдение; необходимо получить больше данных, чтобы сделать окончательные выводы.

6.2.1.1.2. Тканевые биомаркеры

Хотя биомаркеры, включая Oncotype Dx®, Prolaris®, Decipher®, PORTOS and ProMark®, выглядят перспективными (см. раздел 5.2.8.3), необходимо получить больше данных перед тем, как можно будет рекомендовать их в рутинной клинической практике [236].

6.2.1.1.3. Магнитно-резонансная томография для отбора пациентов на активное наблюдение

Пациентам, которым проводится активное наблюдение по результатам систематической биопсии и не выполнялась МРТ, обязательно требуется повторная биопсия в течение 6-12 месяцев (как правило, ее называют «подтверждающей») для исключения ошибок при заборе биоптатов [844, 848]. МРТ позволяет улучшить диагностику агрессивных опухолей [849, 850]. По данным систематического обзора, у пациентов с положительным результатом первой МРТ примерно в 3 раза выше вероятность увеличения группы ISUP до ≥ 2 (ОР 2,77, 95% ДИ 1,76–4,38), чем при отрицательном результате [851]. В последних исследованиях по активному наблюдению пациентов с РПЖ группы ISUP 1 подтверждено, что положительный результат исходной МРТ является достоверным прогностическим фактором повышения группы до ISUP ≥ 2 и неблагоприятных характеристик опухоли при РПЭ [852, 853]. Это также справедливо при определении прогрессирования как увеличения группы ISUP до ≥ 3 [854, 855]. Следует отметить, что МРТ сохраняет свою прогностическую значимость в отношении группы ISUP даже после поправки на другие сильные прогностические факторы, например возраст или время удвоения ПСА [853, 855, 856].

Забор биоптатов из подозрительных очагов по данным МРТ в дополнение к стандартной схеме повышает вероятность выявления РПЖ при подтверждающей биопсии на 3,3–7,9 на 100 пациентов, в зависимости от исследования [857]. При этом систематическая биопсия сохраняет дополнительную ценность [851].

В метаанализе оценивали пропорцию пациентов, включенных в протокол активного наблюдения по результатам систематической биопсии, у которых была повышена стадия после контр-

ольной систематической (20%) и прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии (17%) [851]. У 10% больных стадия была повышена по результатам обеих методик. Прицельная биопсия позволяет дополнительно повысить стадию у 7% (95% ДИ 5–10%), а систематическая биопсия – у 10% пациентов (95% ДИ 8–14%). Хотя в анализированных исследованиях использовались различные критерии повышения стадии, комбинация двух методов выглядит наилучшим способом отбора пациентов для продолжения активного наблюдения после контрольной биопсии.

В исследовании Active Surveillance Magnetic Resonance Imaging Study (ASIST) больных, которым проводилось активное наблюдение и планировалась контрольная биопсия, рандомизировали в группу 12-точечной систематической биопсии или прицельной биопсии (по показаниям) в комбинации с систематической биопсией (всего не более 12 точек). Согласно результатам через два года наблюдения, проведение МРТ перед контрольной биопсией позволяет уменьшить пропорцию пациентов, переходящих на активное лечение (19 и 35%, $p = 0,017$), и больных с прогрессированием РПЖ до группы ISUP ≥ 2 (9,9 и 23%, $p = 0,048$) после наблюдения в течение двух лет [858].

Согласно консенсусу, достигнутому на согласительной конференции DETECTIVE, если активное наблюдение проводится после комбинированной систематической и прицельной биопсии под МРТ-наведением, контрольная биопсия не показана [284].

6.2.1.1.4. Мониторинг во время активного наблюдения

По результатам согласительного исследования DETECTIVE, стратегия наблюдения основана на периодическом выполнении ПРИ (минимум ежегодно), анализа ПСА (минимум каждые 6 месяцев) и повторной биопсии. Достигнуто соглашение, что увеличение уровня или скорости нарастания ПСА само по себе является показанием для перехода к активному лечению только в том случае, если сопровождается гистологическими изменениями на повторной биопсии [284].

В 2016 г. разработаны критерии Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation (PRECISE) для стандартизации оценки прогрессирования опухоли при повторной МРТ [859]. Прогрессирование по МРТ по критериям PRECISE или другим критериям является сильным прогностическим фактором увеличения группы ISUP [860]. В двух независимых метаанализах оценивали роль критериев прогрессирования по МРТ в прогнозировании изменения гистологической стадии (как правило, увеличения группы ISUP до ≥ 2). В обоих обзорах объединенная частота изменения гистологической стадии составила 27%. Если показанием к биопсии было только изменение результатов МРТ, можно избежать примерно 2/3 биопсий ценой пропуска 40% пациентов с гистологическим прогрессированием. Кроме того, как минимум у половины больных, которым проводится биопсия, отсутствует гистологическое прогрессирование, в связи с чем биопсия является ненужной. Если критерием гистологического прогрессирования служит увеличение группы ISUP до ≥ 3 , будет пропущено около 30% случаев прогрессирования и примерно 80% выполненных биопсий будут ненужными. Маловероятно, что использование критериев PRECISE изменит данные результаты [861, 862].

Комбинация МРТ со временем удвоения ПСА [855, 863, 864] или скорости нарастания уровня ПСА [850, 865] повышает точность прогнозирования изменения группы ISUP, на основании чего можно выполнять биопсию всем пациентам с увеличением времени удвоения вне зависимости от результатов МРТ или отказаться от биопсии при отсутствии динамики изменений на МРТ и стабильном уровне ПСА. Комбинация МРТ с другими биомаркерами также помогает отобрать пациентов для контрольной биопсии [866, 867]. Тем не менее, опубликованные данные имеют низкий уровень доказательности, в связи с чем представляется целесообразным выполнять биопсию по протоколу, вне зависимости от других факторов [284].

По данным систематического обзора 263 протоколов наблюдения, проведенного рабочей группой, в 78,7% протоколов обязательно входила подтверждающая биопсия в течение первых двух лет, а в 57,7% выполнялась повторная биопсия по крайней мере каждые 3 года в течение 10 лет [843]. В одноцентровой когорте, в которой 514 больным проводилось не менее трех обязательных биопсий после выявления РПЖ (подтверждающая и как минимум две дополнительные), у мужчин с отрицательной подтверждающей или второй биопсией (отсутствием рака) или при двух подряд отрицательных биопсиях была ниже вероятность положительного результата третьей биопсии и реже требовалось активное лечение в течение 10 лет [868]. Как следствие, пациентам с повторными отрицательными биопсиями реже требуются дополнительные биопсии по протоколу.

6.2.1.1.5. Переход к активному лечению

Пациентам проводится активное наблюдение до тех пор, пока они согласны с протоколом, ожидаемая продолжительность жизни составляет >10 лет и не меняются характеристики РПЖ. Примерно

у 10% пациентов при продолжении активного наблюдения появляется тревожность [869], по причине которой может быть показано активное лечение [284]. Чаще всего появление сопутствующих заболеваний приводит к смене активного наблюдения на ВТ.

Повышение уровня ПСА (особенно время удвоения ПСА <3 лет) является менее важным показателем для изменения тактики, учитывая его слабую связь с прогрессированием [870, 871]. По этой причине при повышении уровня ПСА показано дообследование. На согласительной конференции DETECTIVE достигнуто убедительное соглашение, что при изменении уровня ПСА показаны повторная мПМРТ и биопсия. Также достигнут консенсус, что в случае изменения результатов мПМРТ перед решением вопроса об активном лечении необходимо выполнить контрольную биопсию [284].

При этом не достигнуто консенсуса об изменениях морфологических характеристик, при которых необходимо переходить к активному лечению. Прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия приводит к сдвигу степени злокачественности и при РПЖ группы ISUP 2–3 прогноз лучше, чем у выявленных при систематической биопсии (см. раздел 5.2.4.2.6.4). С увеличением числа пациентов с РПЖ промежуточного риска благоприятного прогноза, которым проводится активное наблюдение, выглядит нелогичным использовать увеличение группы ISUP до 2 на прицельной биопсии как единственное показание к активному лечению. Кроме того, как указано на согласительной конференции DETECTIVE, если проводилась прицельная биопсия, число положительных биоптатов не является показателем объема опухоли [284, 866]. На данной конференции не удалось достигнуть соглашения по морфологическим критериям, которые являются показанием к активному лечению [284]. Тем не менее, на основании результатов систематического обзора, включавшего 271 протокол с переходом к активному лечению, пациентам с исходным РПЖ группы ISUP 2 низкого объема при увеличении числа положительных биоптатов (≥ 3) и/или протяженности опухоли в биоптате ($>50\%$) на повторной систематической биопсии показано активное лечение [843].

6.2.1.2. Альтернативные подходы к активному наблюдению пациентов с раком предстательной железы низкого риска

В РКИ получены данные по методам, альтернативным активному наблюдению при РПЖ низкого риска. В исследовании PIVOT (см. раздел 6.1.1.3.1), посвященном сравнению РПЭ и наблюдения, всего у 42% пациентов был РПЖ низкого риска [527]. При анализе подгрупп показано отсутствие различий в смертности по всем причинам заболевания между двумя группами (ОР 0,93, 95% ДИ 0,78–1,11). В исследовании ProtecT (см. раздел 6.1.1.4), в котором сравнивали активный мониторинг, РПЭ и ДЛТ, РПЖ низкого риска был у 56% больных [516]. Авторы не проводили отдельного анализа данной подгруппы. В исследовании не выявлено различий между группами по общей и канцероспецифической выживаемости, но в группе мониторинга была выше частота развития метастазов, чем в группе РПЭ и ДЛТ (6,0 и 2,6%). В литературе не представлено убедительных данных по сравнению современных протоколов активного наблюдения с РПЭ или ДЛТ у больных РПЖ низкого риска. Как следствие, хотя активное наблюдение должно быть основной стратегией ведения пациентов с РПЖ низкого риска и ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, целесообразно рассматривать РПЭ и ДЛТ в качестве альтернатив у пациентов без противопоказаний, которые соглашались на баланс между осложнениями и профилактикой прогрессирования рака.

6.2.1.2.1. Гормональная терапия в режиме монотерапии

Проведение ГТ в режиме монотерапии при локализованном РПЖ низкого риска косвенно описано в программе Early Prostate Cancer (EPC), результаты которой опубликованы в 2006 г. [872]. Программа EPC включает три крупных РКИ (8113 пациентов с локализованным [сT1–2, N0/NxM0] или местнораспространенным РПЖ (сT3–4, любая N; или любая T, N+, M0). Больные получали монотерапию бикалутамидом 150 мг и плацебо после РПЭ, ЛТ или ВТ. Первичными конечными точками была ВБП и общая выживаемость. Пациентов стратифицировали только по клинической стадии; авторы не проводили оценку уровня ПСА и индекса Gleason. Согласно результатам, ГТ в режиме монотерапии не улучшает ВБП или общую выживаемость пациентов с локализованным раком ни в одной из подгрупп по сравнению с плацебо. Напротив, в группе ВТ наблюдалось статистически незначимое ухудшение общей выживаемости на фоне ГТ (отношение риска: 1,16, 95% ДИ: 0,99–1,37; $p = 0,07$). Хотя целью исследования не было изучать лечение пациентов с РПЖ низкого риска, в нем получены данные о том, что при локализованном РПЖ и отсутствии симптомов ГТ в режиме монотерапии не показана. В настоящее время отсутствуют результаты исследований, на основании которых можно рекомендовать ГТ в режиме монотерапии пациентам с бессимптомным РПЖ низкого риска, которые не подходят для местного/радикального лечения; вместо этого им показана ВТ.

Эффективность других вариантов лечения, например методов абляции всей железы (криотерапии или HIFU) или фокальной абляции при РПЖ низкого риска по сравнению с активным наблюдением или радикальным лечением остается недоказанной; подробно данный вопрос обсуждается в разделе 6.1.5.

6.2.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска

Резюме по данным литературы	УД
Протоколы активного наблюдения основаны на систематической биопсии, но количество и интервалы между ними варьируют, и к настоящему времени отсутствует общепринятый стандарт.	Не описано

Рекомендации	СР
Тактика активного наблюдения	
<i>Отбор пациентов</i>	
Показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет и РПЖ низкого риска	Сильная
Пациентам с внутрипротоковой карциномой и крибриформным ростом активное наблюдение не показано	Сильная
Если перед первичной биопсией не выполнялась мпМРТ, ее необходимо выполнить перед контрольной биопсией	Сильная
Контрольная биопсия должна включать систематическую и прицельную биопсию (любые очаги PI-RADS ≥ 3)	Сильная
При недоступности МРТ необходимо выполнить контрольную биопсию, запланированную по протоколу	Слабая
Если пациенту перед систематической и прицельной биопсией проводилась мпМРТ, контрольная биопсия не показана	Слабая
<i>Стратегия наблюдения</i>	
Повторную биопсию следует выполнять как минимум каждые 3 года в течение 10 лет	Слабая
При увеличении уровня ПСА или изменении картины на ПРИ или МРТ показана повторная биопсия, а не активное лечение	Сильная
Активное лечение	
РПЭ и ЛТ являются альтернативой активному наблюдению у пациентов, подходящих для радикального лечения, которые соглашаются на баланс между осложнениями и прогрессированием РПЖ	Слабая
ТЛАЭ	
ТЛАЭ не показана	Сильная
ЛТ	
Пациентам с РПЖ низкого риска и хорошими параметрами мочеиспускания показана низкодозная брахитерапия	Сильная
ЛТМИ/ВМАТ в комбинации с IGRT с общей дозой 74–80 Гр или с умеренным гиподифракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель) без ГТ	Сильная
Другие варианты	
ГТ в режиме монотерапии не показана пациентам с противопоказаниями к местному лечению, у которых нет клинических проявлений	Сильная
Другие варианты лечения (криоабляцию, HIFU и др.), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная

6.2.2. Лечение локализованного рака предстательной железы промежуточного риска

При отсутствии радикального лечения показатели 10- и 15-летней смертности от РПЖ составляют 13 и 19,6% соответственно [873]. Эти данные получены при лечении РПЖ, выявленного на систематической биопсии, и они могут измениться в эру прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии.

6.2.2.1. Активное наблюдение

В исследовании ProtecT у 22% пациентов, рандомизированных в группу активного мониторинга, был РПЖ группы ISUP 1, а у 10% больных уровень ПСА составлял >10 нг/мл [516]. По мнению

Канадской согласительной группы, активное наблюдение допустимо проводить при РПЖ группы ISUP 2 небольшого объема (<10% паттерна Gleason 4). Эти рекомендации также приняты Американским обществом клинической онкологии (ASCO) [874] и поддержаны на согласительной конференции DETECTIVE [284] для пациентов с уровнем ПСА <10 нг/мл и небольшим количеством положительных биоптатов. Согласно консенсусу DETECTIVE, пациентам с РПЖ группы ISUP 2 благоприятного прогноза (уровень ПСА <10 нг/мл, клиническая стадия \leq T2a и небольшое число положительных биоптатов) можно предлагать отсроченное лечение [284]. В этом случае обязательно проводится повторная биопсия через 6-12 месяцев для исключения ошибок при заборе биоптатов [844, 848], даже если этот критерий может быть в последующем изменен [875]. Другим положением DETECTIVE стало то, что больных РПЖ группы ISUP 3 нельзя включать в протокол активного наблюдения. Пропорция паттерна Gleason 4 в 3 раза повышает риск развития метастазов по сравнению с группой ISUP 1, хотя уровень ПСА до 20 нг/мл может быть приемлемым порогом [848, 876, 877], особенно при низкой плотности ПСА. Включение мпМРТ и прицельной биопсии позволит улучшить точность стадирования за счет выявления небольших очагов с паттерном по Gleason 4 балла, которые могут быть пропущены при систематической биопсии. Таким образом, следует проявлять осторожность при выборе данной стратегии, особенно при высокой ожидаемой продолжительности жизни.

Enikeev и соавт. провели систематический обзор и метаанализ для оценки результатов активного наблюдения при РПЖ промежуточного риска по сравнению с РПЖ низкого риска [878]. Авторы не указали критерии активного наблюдения, а использовали соответствующий поисковый термин. Кроме того, они не опубликовали заранее протокол своего исследования. Первичным оцениваемым критерием была пропорция пациентов, которые остаются на активном наблюдении, а дополнительные критерии включали канцероспецифическую, общую выживаемость и выживаемость без метастазов. Всего включено 17 исследований, в которые вошел 6591 больной РПЖ промежуточного риска. В 16 исследованиях были пациенты с РПЖ низкого и промежуточного риска, в связи с чем для оценки показателей использовался объединенный анализ. Только в одном исследовании выполняли МРТ при включении в протокол активного наблюдения и при контрольном обследовании. Критерии РПЖ промежуточного риска в значительной степени отличались. Согласно результатам, пропорция пациентов, которые оставались в протоколе активного наблюдения через 10 и 15 лет, была сопоставимой для РПЖ низкого и промежуточного риска (ОШ: 0,97, 95% ДИ: 0,83–1,14 и ОШ: 0,86, 95% ДИ: 0,65–1,13). В группе РПЖ промежуточного риска была ниже канцероспецифическая выживаемость через 10 (ОШ: 0,47, 95% ДИ: 0,31–0,69) и 15 лет (ОШ: 0,34, 95% ДИ: 0,2–0,58). Общая выживаемость была сопоставимой через 5 лет наблюдения (ОШ: 0,84, 95% ДИ: 0,45–1,57), но хуже в группе РПЖ промежуточного риска через 10 лет (ОШ: 0,43, 95% ДИ: 0,35–0,53). Показатели выживаемости без метастазов не отличались через 5 лет (ОШ: 0,55, 95% ДИ: 0,2–1,53), но были ниже через 10 лет при РПЖ промежуточного риска (ОШ: 0,46, 95% ДИ: 0,28–0,77). Авторы пришли к выводу, что пациентам с РПЖ промежуточного риска можно предлагать активное наблюдение, но их необходимо информировать о более высоком риске прогрессирования.

Целью качественного систематического обзора, связанного с согласительной конференцией DETECTIVE, было определить критерии включения в протокол активного наблюдения пациентов с РПЖ промежуточного риска [843]. Из 371 проанализированных протоколов более чем в половину включали больных РПЖ промежуточного риска, установленным на основании уровня ПСА <20 нг/мл (25,3%), группы ISUP 2 или 3 (27,7%), клинической стадии cT2b/c (41,6%) и/или критериев D'Amico (51,1%).

Как следствие, можно предлагать активное наблюдение отдельным пациентам с РПЖ низкого объема группы ISUP 2 (\leq 3 положительных биоптатов или протяженность рака в биоптате \leq 50%) или одним другим критерием промежуточного риска (благоприятного прогноза) за исключением РПЖ группы ISUP 3. Учитывая более высокий риск прогрессирования и развития регионарных или отдаленных метастазов, а также смерти по сравнению с РПЖ низкого риска, рекомендуется проводить более интенсивное наблюдение. Если на повторной систематической биопсии (без учета результатов МРТ) выявлен РПЖ более чем в 3 биоптатах или с протяженностью рака группы ISUP 2 >50%, рекомендуется переходить к активному лечению.

6.2.2.2. Радикальная простатэктомия

Необходимо информировать пациентов с локализованным РПЖ промежуточного риска о результатах двух РКИ (SPCG-4 и PIVOT), в которых сравнивали позадилодную РПЭ и ВТ. В исследовании SPCG-4 через 18 лет обнаружено снижение смертности по всем причинам заболевания (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53–0,95), смертности от РПЖ (ОР 0,38; 95% ДИ 0,23–0,62) и частоты отдаленных метастазов (ОР 0,49; 95% ДИ 0,32–0,74) при РПЖ промежуточного риска. В исследовании

PIVOT в заранее запланированном анализе подгруппы мужчин с РПЖ промежуточного риска показано, что РПЭ снижает 10-летнюю смертность по всем причинам заболевания (отношение рисков 0,69; 95% ДИ 0,49–0,98), но не влияет на 10-летнюю смертность от РПЖ (0,50; 95% ДИ 0,21–1,21). В метаанализе, основанном на результатах исследований SPCG-4, PIVOT и ProtecT, показано преимущество РПЭ перед наблюдением со статистически значимым снижением риска смерти на 9%, а прогрессирования заболевания – на 43% [879]. Риск поражения ЛУ при РПЖ промежуточного риска составляет от 3,7 до 20,1% [880]. При РПЖ промежуточного риска рекомендуется проводить расширенную ТЛАЭ, если риск стадии pN+ превышает 5% [426], или 7%, если применяется номограмма Gandaglia и соавт., которая включает результат биопсии под МРТ-наведением [429]. В остальных случаях ТЛАЭ можно не выполнять, что подразумевает принятие низкого риска пропуска положительных ЛУ. Нервосберегающие операции описаны в разделе 6.1.2.3.6.

6.2.2.3. Лучевая терапия

6.2.2.3.1. Рекомендации по лучевой терапии, модулированной по интенсивности, и VMAT при раке предстательной железы промежуточного риска

Пациентам без противопоказаний к ГТ можно проводить ЛТМИ в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев) [881–883]. Больным с противопоказаниями к ГТ (из-за сопутствующих заболеваний) или отказывающихся от ГТ (желание сохранить сексуальное здоровье) рекомендуется проводить ЛТМИ или VMAT с эскалацией дозы (76–80 Гр) или комбинацию ЛТМИ или VMAT и брахитерапии (см. раздел 6.2.3.2.3).

6.2.2.3.2. Брахитерапия при раке предстательной железы промежуточного риска

Авторы систематического обзора, посвященного низкодозной брахитерапии, пришли к выводу, что ее можно рекомендовать в виде монотерапии пациентам с РПЖ промежуточного риска благоприятного прогноза по NCCN и хорошими параметрами мочеиспускания (см. раздел 4.2) [884]. Низкодозную брахитерапию можно предлагать очень тщательно отобранному пациентам (группа ISUP 2 и ≤33% положительных биоптатов) при условии, что они соответствуют другим критериям. Фракционированная высокодозная брахитерапия показана отдельным больным РПЖ промежуточного риска, хотя их следует информировать, что результаты получены в небольших исследованиях, проведенных в экспертных центрах. Показатели ВСБР составляют более 90%, частота поздних осложнений со стороны органов МПС III+ степени – <5% при отсутствии или очень низкой частотой осложнений со стороны ЖКТ III+ степени [771]. В литературе нет прямых сравнительных данных по ГТ в этих условиях. При РПЖ промежуточного риска благоприятного прогноза по NCCN можно предлагать тримодальную терапию: ЛТМИ в комбинации с бустом брахитерапии и краткосрочной ГТ (см. раздел 4.2). При этом следует информировать пациентов, что снижение вероятности биохимического рецидива может сопровождаться риском нарушений мочеиспускания в отдаленной перспективе [762, 763, 767].

6.2.2.4. Другие варианты первичного лечения рака предстательной железы промежуточного риска (экспериментальные методы)

6.2.2.4.1. Фокальная терапия

Недавно опубликованы результаты проспективного исследования по фокальной HIFU у пациентов с локализованным РПЖ промежуточного риска, но результаты получены в сериях наблюдений без контрольной группы [842]. В литературе недостаточно убедительных данных по абляции всей железы или фокальной абляции при РПЖ промежуточного риска. Вследствие этого ни воздействие на всю ПЖ, ни фокальная терапия не являются стандартом лечения РПЖ промежуточного риска, и их можно проводить только в рамках клинических исследований [825].

6.2.2.4.2. Гормональная терапия в режиме монотерапии

Данные по ГТ в режиме монотерапии при РПЖ промежуточного риска можно косвенно взять из РКИ EORTC 30891, в котором сравнивали отсроченную и раннюю ГТ у 985 пациентов с РПЖ стадии T0–4 N0–2 M0 [880]. В данном исследовании показано небольшое, но статистически значимое различие в общей выживаемости в пользу ранней ГТ в режиме монотерапии, при отсутствии различий в канцероспецифической выживаемости, прежде всего из-за низкого риска смерти от РПЖ у пациентов с уровнем ПСА <8 нг/мл. По этой причине ГТ в режиме монотерапии в данной группе больных не является стандартом, даже при наличии противопоказаний к радикальному лечению.

6.2.2.5. Рекомендации по лечению рака предстательной железы промежуточного риска

Рекомендации	СР
Тактика активного наблюдения	
Активное наблюдение показано только в тщательно отобранных случаях (<10% паттерна Gleason 4, уровень ПСА <10 нг/мл, стадия ≤cT2a, небольшой объем опухоли при визуализации и на биопсии [≤3 положительных биоптатов и протяженность опухоли в биоптате ≤50%]) или при наличии любого другого критерия РПЖ промежуточного риска при небольшом объеме опухоли при визуализации и на биопсии, если пациент информирован о более высоком риске развития метастазов	Слабая
Пациентов с РПЖ группы ISUP 3 нельзя включать в протокол активного наблюдения	Сильная
Если при контрольной систематической биопсии без учета результатов МРТ выявлено более трех положительных биоптатов или протяженность опухоли в биоптате составляет более 50%, следует повторно стадировать пациентов с РПЖ группы ISUP 2 низкого объема, включенных в протокол активного наблюдения	Слабая
РПЭ	
Показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет	Сильная
Нервосберегающая РПЭ показана пациентам с низким риском экстракапсулярного распространения	Сильная
ТЛАЭ	
При РПЖ промежуточного риска показана расширенная ТЛАЭ (см. раздел 6.1.2.3.2)	Сильная
ЛТ	
Пациентам с РПЖ промежуточного риска благоприятного прогноза и хорошими параметрами мочеиспускания можно проводить низкодозную брахитерапию	Сильная
ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT с общей дозой 76–78 Гр или умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель) в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев)	Сильная
Больным РПЖ промежуточного риска неблагоприятного прогноза без нарушений мочеиспускания показана низкодозная брахитерапия в комбинации с ЛТМИ/VMAT и IGRT в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев)	Слабая
Пациентам с РПЖ промежуточного риска неблагоприятного прогноза без нарушений мочеиспускания показана высокодозная брахитерапия в комбинации с ЛТМИ/VMAT и IGRT в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев)	Слабая
Если пациенты отказываются от ГТ, необходимо проводить ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT с эскалацией дозы (76–80 Гр) или умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель), либо в комбинации с бустом низко- или высокодозной брахитерапии	Слабая
Другие варианты лечения	
Другие варианты лечения (криоабляцию и HIFU), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
ГТ в режиме монотерапии не показана пациентам с противопоказаниями к местному лечению, у которых нет клинических проявлений	Слабая

6.2.3. Лечение локализованного рака предстательной железы высокого риска

У пациентов с РПЖ высокого риска повышен риск развития биохимического рецидива, необходимости проведения адъювантной терапии, прогрессирования до метастазов и смерти от РПЖ. Однако не все пациенты группы высокого риска имеют одинаково плохой прогноз после РПЭ [885]. При отсутствии радикального лечения показатели 10- и 15-летней смертности от РПЖ высокого риска составляют 28,8 и 35,5% соответственно [886]. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по оптимальному лечению данной группы больных.

6.2.3.1. Радикальная простатэктомия

При условии, что опухоль не фиксирована к стенке таза и нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ является обоснованным методом лечения отдельных пациентов с опухолями небольшого размера. Пациентам с РПЖ высокого риска во всех случаях необходимо выполнять расширенную ТЛАЭ [426, 427]. Перед РПЭ пациентов следует предупреждать, что она может быть частью мультимодального лечения. Неоадъювантное лечение с проведением ГТ в комбинации с новыми ингибиторами андрогеновых рецепторов или доцетакселом или без них не показано (см. раздел 6.1.2.2.4) [542, 543]. Нервосберегающие операции описаны в разделе 6.1.2.3.6.

6.2.3.1.1. Группа ISUP 4-5

При выявлении на биопсии РПЖ группы ISUP ≥ 4 вероятность локализованной опухоли составляет 26–31%. Одна из причин выбирать хирургическое лечение – это высокая частота понижения группы ISUP, определенной при биопсии и морфологическом исследовании [886]. По данным ряда ретроспективных публикаций, 15-летняя канцероспецифическая выживаемость у пациентов с группой ISUP 5 на биопсии при мультимодальном лечении (адъювантная или спасительная ГТ и/или ЛТ) составляет более 60% [473, 549, 887, 888].

6.2.3.1.2. Уровень ПСА >20 нг/мл

Согласно результатам исследований пациентов с уровнем ПСА >20 нг/мл, которым РПЭ проводилась в качестве первого этапа мультимодального лечения, 15-летняя канцероспецифическая выживаемость составляет более 70% [473, 549, 556, 889-891].

6.2.3.1.3. Радикальная простатэктомия при раке предстательной железы стадии cN0 в случае морфологического подтверждения опухолевого поражения (pN1)

Через 15 лет наблюдения показатели канцероспецифической и общей выживаемости у пациентов с РПЖ стадии cN0, у которых при РПЭ выявлено поражение ЛУ (pN1), составляют 45 и 42% [892–898]. По данным систематического обзора 10-летние показатели ВСБР, канцероспецифической и общей выживаемости при стадии pN1 составляют 28–56%, 72–98% и 60–87,6% соответственно [899]. Поскольку эта группа пациентов очень неоднородна, необходимо проводить индивидуализированное лечение на основании факторов риска (см. разделы 6.2.5.2 и 6.2.5.6).

6.2.3.2. Дистанционная лучевая терапия

В данной группе пациентов рекомендуется комбинированное лечение, состоящее из ЛТМИ или VMAT с эскалацией дозы и длительного курса ГТ. При определении длительности ГТ необходимо учитывать общее состояние по шкале ВОЗ, сопутствующие заболевания и число неблагоприятных прогностических факторов. Важно понимать, что, по данным ряда исследований, комбинация ДЛТ с коротким курсом ГТ не повышает общую выживаемость при локализованном РПЖ высокого риска, поэтому в настоящее время в этой группе рекомендуется длительная ГТ (в течение двух-трех лет) [721, 722, 725].

6.2.3.2.1. Облучение тазовых лимфоузлов при клинической стадии cN0

В литературе отсутствуют убедительные данные о необходимости профилактического облучения тазовых ЛУ, поскольку в РКИ не подтверждено преимущества у пациентов с РПЖ группы высокого риска (доза облучения 46–50 Гр) [900–902]. В исследовании RTOG 9413, в котором рандомизировали больных локализованным РПЖ промежуточного и высокого риска, показано, что неоадъювантная ГТ в комбинации с ЛТ на область таза улучшает только ВБП по сравнению с неоадъювантной ГТ и облучением ПЖ или облучением всего таза и адъювантной ГТ [903]. При этом увеличивается риск осложнений со стороны ЖКТ \geq III степени. Учитывая взаимодействие между ЛТ и ГТ, не рекомендуется проводить облучение всего таза без неоадъювантной ГТ.

В хорошо спланированном РКИ сравнивали ЛТ на область ПЖ и область таза у пациентов с локализованным РПЖ высокого риска и местнораспространенным РПЖ (cN0) с риском поражения ЛУ по формуле Роча >20%. При медиане наблюдения 68 месяцев в группе ЛТ всего таза была выше выживаемость без отдаленных метастазов (95,9% и 89,2%, отношение риска: 0,35, $p = 0,01$) и безрецидивная выживаемость (89,5% и 77,2%, $p = 0,02$). Тем не менее, более высокая частота отдаленных осложнений со стороны МПС \geq II степени (17,7% и 7,5%, $p = 0,02$), небольшой размер выборки и дополнительные ограничения не позволяют изменить тактику лечения на основании данных результатов [904, 905]. Эффективность облучения тазовых ЛУ методом ЛТМИ или VMAT требует дальнейшего изучения в РКИ, проводимых группой RTOG или UK NCRI. Из-за отсутствия убедительных данных выполнение расширенной ТЛАЭ для определения показаний к ЛТ малого таза (в дополнение к ДЛТ на область ПЖ и длительному курсу ГТ) остается экспериментальным подходом.

6.2.3.2.2. Низкодозная брахитерапия в виде буста

Пациентам с РПЖ промежуточного или высокого риска можно предлагать буст низкодозной брахитерапии с дополнительной ДЛТ и ГТ. В разделах 6.1.3.4.1 и 6.1.3.4.2 представлены результаты РКИ, посвященных сравнению ДЛТ в режиме монотерапии и комбинации ДЛТ с низкодозной и высокодозной брахитерапией соответственно.

6.2.3.3. Другие варианты первичного лечения локализованного рака предстательной железы, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии

В настоящее время отсутствуют данные по другим методам лечения при РПЖ высокого риска. В исследовании EORTC 30891 изучали применение ГТ в режиме монотерапии [880] (см. раздел 6.2.4.4.2). Ранняя ГТ эффективна только у пациентов со временем удвоения ПСА <12 месяцев и уровнем ПСА >50 нг/мл или низкодифференцированным РПЖ [880, 931].

6.2.3.4. Рекомендации по лечению локализованного рака предстательной железы высокого риска

Рекомендации	СР
РПЭ	
РПЭ показана отдельным пациентам с локализованным РПЖ высокого риска только в рамках мультимодального лечения	Сильная
Расширенная ТЛАЭ	
При РПЖ высокого риска показана расширенная ТЛАЭ	Сильная
Во время РПЖ не рекомендуется выполнять исследование замороженных срезов, чтобы определить, продолжать или прекратить операцию	Сильная
Лучевая терапия	
ЛТМИ в комбинации с IGRT с дозой облучения 76–78 Гр в комбинации с длительным курсом ГТ (2–3 года)	Сильная
При локализованном РПЖ высокого риска показана комбинация ДЛТ с буст-дозой брахитерапии (высокодозной или низкодозной) в комбинации с длительным курсом ГТ (2–3 года)	Слабая
Другие методы лечения, кроме РПЭ и ЛТ	
При РПЖ высокого риска не показаны другие варианты лечения, в том числе фокальная терапия	Сильная
ГТ в режиме монотерапии показана пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение при времени удвоения ПСА <12 месяцев, уровне ПСА <50 нг/мл или низкодифференцированным РПЖ	Сильная

6.2.4. Лечение местно-распространенного рака предстательной железы

В отсутствие убедительных данных результаты систематического обзора не позволяют определить наиболее эффективный метод лечения [906]. В опубликованных РКИ оценивали только ДЛТ. Наилучшие результаты получены при комбинации местного и системного лечения, при условии согласия пациента и отсутствия противопоказаний к обоим вариантам терапии.

6.2.4.1. Хирургическое лечение

В литературе описано хирургическое лечение местно-распространенного РПЖ в рамках мультимодальной терапии [886, 907, 908]. Онкологическая эффективность РПЭ в рамках мультимодального лечения при местно-распространенном РПЖ по сравнению с ДЛТ в комбинации с ГТ остается неизвестной. В настоящее время проводится набор пациентов в проспективное исследование III фазы (SPCG-15), в котором сравнивают РПЭ (с комбинации с ДЛТ или без нее) и первичную ДЛТ с ГТ у пациентов с местно-распространенным РПЖ (Т3) [909]. По данным ретроспективных исследований, 15-летняя канцероспецифическая выживаемость превышает 60%, а 10-летняя общая выживаемость – 75% [886, 907, 908, 910–914]. В когортных исследованиях показатели 10-летней канцероспецифической выживаемости при стадии cT3b–T4 составили более 87%, а общей выживаемости – 65% [915–917]. Показания для РПЭ при всех вышеописанных стадиях подразумевают отсутствие клинически определяемого поражения ЛУ (cN0). В случае выявления увеличенных ЛУ во время РПЭ (при предоперационной стадии cN0) не следует останавливать РПЭ, поскольку она дает преимущество в выживаемости. Исследование замороженных срезов в таких случаях не показано [604]. При планировании РПЭ стандартом является расширенная ТЛАЭ.

6.2.4.2. Лучевая терапия при местно-распространенном раке предстательной железы

В РКИ установлено, что длительная ГТ в комбинации с ДЛТ позволяет улучшать общую выживаемость у пациентов с местно-распространенным РПЖ по сравнению с ДЛТ или ГТ в режиме монотерапии (см. раздел 6.1.3.1.4 и 6.1.3.4.2 по бусту низкодозной и высокодозной брахитерапии при РПЖ стадии T3N0M0) [906].

6.2.4.3. Лечение рака предстательной железы стадии cN1M0

При поражении ЛУ можно проводить как местное, так и системное лечение. Примерно у 5–10% пациентов с впервые диагностированным РПЖ выявляется синхронное поражение тазовых ЛУ на стандартных методах диагностики (КТ/остеосцинтиграфия) без метастазов в кости или висцеральные органы

(стадия cN1 M0). В метаанализах показано, что ПЭТ/КТ с ПСМА перед первичным лечением пациентов с распространенным РПЖ позволяет выявить опухолевые очаги за пределами ПЖ в 32% случаев, несмотря на отрицательный результат остеосцинтиграфии и КТ/МРТ органов малого таза [445]. Эти результаты подтверждены в РКИ, посвященном оценке роли ПЭТ/КТ с ПСМА в стадировании больных РПЖ высокого риска. Метод повышает точность стандартных исследований в выявлении поражения тазовых ЛУ на 32% [465]. Важно, что более чувствительный метод также приводит к миграции стадии и большему числу пациентов устанавливается стадия cN1 при небольшом числе пораженных ЛУ (в среднем).

Лечение пациентов с РПЖ стадии cN1 прежде всего основано на длительной ГТ. В различных ретроспективных исследованиях оценивали преимущество дополнительного местного лечения, из которых 5 публикаций, посвященных лечению РПЖ стадии cN+ [919-923], включены в систематический обзор [839]. Результаты свидетельствуют об увеличении общей и канцероспецифической выживаемости при проведении местного лечения (ЛТ или РПЭ) в комбинации с ГТ по сравнению с ГТ в режиме монотерапии. Основным ограничением данного анализа является отсутствие рандомизации и сравнения РПЭ и ЛТ, а также значение объема расширенной ТЛАЭ и полей облучения. В литературе представлено недостаточно данных по РПЭ у пациентов с РПЖ стадии N+. В исследовании Moschini и соавт. сравнивали результаты лечения 50 пациентов с РПЖ стадии cN+ и 252 больных со стадией pN1, у которых до операции установлена стадия cN0. Стадия cN+ не является достоверным прогностическим фактором канцероспецифической смертности [924].

Учитывая преимущество, показанное во всех ретроспективных исследованиях, включая пациентов с РПЖ стадии cN1, при впервые выявленном РПЖ с поражением ЛУ (cN1) рекомендуется проводить местную терапию в комбинации с длительной ГТ (см. табл. 6.2.4.1).

В незапланированном анализе подгрупп многоцентрового РКИ STAMPEDE оценивали интенсификацию системной терапии (абиратерона ацетат, доцетаксел, золедроновая кислота) со стратификацией по стадии cN+ и M+ [40, 922]. Анализ выполнен с поправкой на поражение ЛУ и плановое проведение ЛТ в исследовании STAMPEDE при рандомизации и анализе. Абиратерона ацетат дает статистически незначимое улучшение общей выживаемости (отношение рисков 0,75, 95% ДИ 0,48–1,18) у больных без метастазов (N0/N+M0), но данные по общей выживаемости еще не доступны в связи с небольшим числом событий. Кроме того, анализу подгрупп не хватило статистической мощности и в лучшем случае по его результатам можно сформировать гипотезу. Более того, анализ выполнен в соответствии с наличием или отсутствием метастазов и поражения ЛУ (любая стадия M) без отдельных данных по популяции N+M0 (n = 369; 20% всей когорты). Аналогичная ситуация с группой доцетаксела в исследовании STAMPEDE, в котором не проводился отдельный анализ подгруппы пациентов с впервые диагностированным РПЖ стадии N+M0 PCa (n = 171, 14% всей когорты). Тем не менее дополнительное назначение доцетаксела, золедроновой кислоты или их комбинации не дает преимущества в общей выживаемости при стратификации по стадии M0 и N+.

В исследовании AFU-GETUG 12, посвященном сравнению влияния доцетаксела в комбинации с эстрамустином в дополнение к ГТ, у 29% пациентов с неметастатическим РПЖ высокого риска на момент рандомизации была стадия N+ [926]. В лечебной группе наблюдалась статистически незначимая тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости (отношение риска 0,66; 0,43–1,01), несмотря на отсутствие различий в общей выживаемости. В метаанализе исследований по доцетакселу у пациентов с РПЖ стадии N0M0-M1 показано преимущество в 4-летней безрецидивной выживаемости в 8% по сравнению с ГТ в режиме монотерапии при отсутствии различий в общей выживаемости [927].

В исследование STAMPEDE включено 1974 пациентов с РПЖ высокого риска/местнораспространенным РПЖ стадии M0 или с рецидивом после радикального лечения группы высокого риска [928]. Критериями включения были не менее двух из следующих: стадия cT3 или T4, индекс Gleason 8–10 баллов, уровень ПСА > 40 нг/мл или стадия N0. У больных с рецидивом критерием включения был любой из следующих: стадия N+, уровень ПСА > 4 нг/мл и время удвоения ПСА < 6 месяцев или уровень ПСА > 20 нг/мл. Пациентов рандомизировали в группу ГТ, ГТ в комбинации с абиратероном, а также ГТ + абиратерон + энзалутамид. При стадии N0 обязательно проводилась ЛТ, и ее рекомендовали при стадии N1. ГТ назначали на 3 года, а абиратерон/энзалутамид – на 2 года.

Всего 459 пациентов получали ГТ + абиратерон, а 527 – ГТ + абиратерон + энзалутамид. В 97% случаев лечение по поводу РПЖ проводилось впервые. У 30% больных была стадия N+. ЛТ при стадии N0 и cN1 выполнялась в 99% и 71% случаев соответственно. Первичным оцениваемым критерием была выживаемость без метастазов, которая при медиане наблюдения 72 месяца была выше в группе комбинированной терапии (отношение риска 0,53, p = 2,9 x 10⁻¹¹), и общая выживаемость (отношение риска: 0,60, p = 9,3 x 10⁻⁷). Дополнительный прием энзалутамида не влиял на выживаемость. В данной группе пациентов следует рассматривать комбинированную ГТ (в течение 3 лет) с дополнительным приемом абиратерона (в течение 2 лет) в комбинации с ЛТ на область ПЖ и всего таза в качестве стандарта в условиях первичного лечения.

Таблица 6.2.4.1. Отдельные исследования по местному лечению пациентов с РПЭ стадии (любая сТ) cN1 M0

Исследование	n	Дизайн	Период исследования/ наблюдения	Группы	Влияние на выживаемость
Bryant и соавт. 2018 [929]	n = 648	Ретроспективное (база National Veterans Affairs)	2000–2015; 61 месяц	ГТ ± ДЛТ	Статистически значимое преимущество в группе комбинированной терапии, только если уровень ПСА был ниже медианы (26 нг/мл) Отношение рисков: смерти по всем причинам заболевания – 0,50, смерти от РПЖ – 0,38
Sarkar и соавт. 2019 [930]	n = 741	Ретроспективное (база National Veterans Affairs)	2000–2015; 51 месяц	ГТ ± местное лечение (РПЭ или ЛТ)	Статистически значимое преимущество для РПЭ Отношение рисков: смерти по всем причинам заболевания – 0,36, смерти от РПЖ – 0,32 Отсутствие статистически значимых различий между РПЭ и ЛТ ($p \geq 0,1$) Отношение рисков: смерти по всем причинам заболевания – 0,47, смерти от РПЖ – 0,88
Lin и соавт. 2015 [920]	n = 983 перед псевдорандомизацией	Ретроспективное (база NCDB)	2004–2006; 48 месяцев	ГТ ± ДЛТ	Статистически значимое преимущество в группе комбинированной терапии Пятилетняя общая выживаемость: 73 и 52% Отношение рисков: 0,5
Tward и соавт. 2013 [919]	n = 1100	Ретроспективное (база SEER)	1988–2006; 64 месяца	ДЛТ (n = 397) и без ДЛТ (n = 703; нет данных по ГТ)	Статистически значимое преимущество в группе ДЛТ Пятилетняя канцероспецифическая выживаемость (не общая?): 78 и 71% Отношение рисков: 0,66 Пятилетняя общая выживаемость: 68 и 56%, отношение рисков: 0,70
Rusthoven и соавт., 2014 [923]	n = 796	Ретроспективное (база SEER)	1995–2005; 61 месяц	ДЛТ или без ДЛТ (нет данных по ГТ)	Статистически значимое преимущество в группе ДЛТ Десятилетняя общая выживаемость: 45 и 29% Отношение рисков: 0,58
Seisen и соавт. 2018 [921]	n = 1987	Ретроспективное (база NCDB)	2003–2011; 50 месяцев	ГТ ± местное лечение (РПЭ или ЛТ)	Статистически значимое преимущество в группе комбинированной терапии Пятилетняя общая выживаемость: 78,8 и 49,2% Отношение рисков: 0,31 Отсутствие различий между РПЭ и ЛТ
James и соавт. 2016 [922]	n = 177	РКИ; незапланированный анализ подгрупп	2005–2014; 17 месяцев	ГТ ± ДЛТ	Статистически значимое преимущество в группе комбинированной терапии Пятилетняя общая выживаемость: 93 и 71% Двухлетняя безрецидивная выживаемость: 81 и 53% Отношение рисков: 0,48

6.2.4.4. Другие варианты первичного лечения

6.2.4.4.1. Экспериментальные методы

В настоящее время криоабляция, HIFU и фокальная терапия не показаны для лечения местно-распространенного РПЖ.

6.2.4.4.2. Гормональная терапия в режиме монотерапии

В исследовании EORTC 30891 описано отсроченное лечение местно-распространенного РПЖ [880]. Всего 985 пациентов с РПЖ стадии T0-4 N0-2 M0 рандомизировали в группу ранней ГТ и группу,

в которой ГТ проводилась только при появлении клинических симптомов или серьезных осложнений. После медианы наблюдения 12,8 года общая выживаемость была выше в группе ранней ГТ (отношение рисков 1,21, 95% ДИ 1,05–1,39), однако она не оказывала влияния на канцероспецифическую смертность или выживаемость, свободную от симптомов. Это поднимает вопрос о клинической значимости такого незначительного преимущества. При местно-распространенном РПЖ стадии Т3-Т4 М0 и противопоказаниях к РПЭ или ЛТ ранняя ГТ эффективна только у пациентов с исходным уровнем ПСА >50 нг/мл и временем удвоения ПСА <12 месяцев [880, 931] или при наличии симптомов. Медиана интервала от включения в исследование до начала отсроченной ГТ составила 7 лет, и 25,6% пациентов умерли до появления необходимости лечения РПЖ.

6.2.4.5. Рекомендации по лечению местно-распространенного рака предстательной железы

Рекомендации	СР
РПЭ	
РПЭ показана тщательно отобраннным пациентам с местно-распространенным РПЖ только в рамках мультимодального лечения	Сильная
Расширенная ТЛАЭ	
При местно-распространенном РПЖ показана расширенная ТЛАЭ	Сильная
ЛТ	
При местно-распространенном РПЖ стадии N0 показана ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT и длительным курсом ГТ	Сильная
Пациентам с местнораспространенным РПЖ без нарушений мочеиспускания показана ЛТМИ/VMAT и IGRT с бустом брахитерапии (высоко- или низкодозной) в комбинации с длительной ГТ	Слабая
Показана длительная ГТ в течение не менее чем двух лет.	Сильная
При проведении ЛТМИ/VMAT и IGRT пациентам с РПЖ стадии M0 cN1 или двумя и более факторами риска (cT3-4, индекс Gleason ≥ 8 баллов или уровень ПСА ≥ 40 нг/мл) на область ПЖ и малого таза (при стадии cN1) необходимо назначить абиратерон на 2 года	Сильная
Другие методы лечения, кроме РПЭ и ЛТ	
При РПЖ высокого риска не показаны другие варианты лечения, в том числе фокальная терапия	Сильная
ГТ в режиме монотерапии показана пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение при времени удвоения ПСА <12 месяцев, уровне ПСА <50 нг/мл, низкодифференцированном РПЖ или местных симптомах, связанных с ростом опухоли	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии cN1 показано местное лечение (РПЭ или ЛТМИ в комбинации с IGRT) в комбинации с длительной ГТ	Сильная

6.2.5. Адъювантная терапия после радикальной простатэктомии

6.2.5.1. Введение

По определению адъювантная терапия проводится после первичного лечения для снижения риска рецидива. Определяемый уровень ПСА после РПЭ свидетельствует о сохранении опухолевых клеток (см. раздел 6.2.6). Вся информация, представленная ниже, относится к пациентам с неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ.

6.2.5.2. Факторы риска рецидива

Группа ISUP >2 в комбинации с экстрапростатическим распространением (pT3N0), особенно при инвазии в семенные пузырьки или ПХК, являются факторами риска рецидива, частота которого достигает 50% в течение 5 лет [932]. Вне зависимости от стадии pT число удаленных ЛУ [933–940], объем опухоли в ЛУ и перфорация капсулы ЛУ являются прогностическими факторами раннего рецидива после РПЭ у пациентов со стадией pN+ [941]. Плотность ЛУ (определяется как процент положительных ЛУ от общего числа проанализированных/удаленных ЛУ) более 20% связана с неблагоприятным прогнозом [942]. Наконец, важным прогностическим фактором рецидива является число пораженных ЛУ [935, 936, 943] с пороговым значением менее трех при выполнении расширенной ТЛАЭ [567, 935, 943]. Необходимо получить проспективные данные для определения точного порогового значения.

6.2.5.2.1. Стратификация риска после радикальной простатэктомии на основе биомаркеров

Генетическая панель Decipher® включает 22 гена, отвечающих за различные биологические сигнальные пути. Она разработана для прогнозирования системного прогрессирования после радикального лече-

ния. В метаанализе пяти исследований оценивали диагностическую точность теста Decipher® Genomic Classifier (GC) у больных после РПЭ. По данным многофакторного анализа, Decipher® GC является прогностическим фактором развития метастазов (отношение рисков 1,30, 95% ДИ 1,14–1,47, $p < 0,001$) на каждое повышение показателя на 0,1. Авторы пришли к выводу, что тест позволяет независимо улучшить стратификацию больных после РПЭ практически по всем клинико-морфологическим, демографическим и лечебным подгруппам [944]. В систематическом обзоре по тесту Decipher® GC подтверждена его роль в определении тактики лечения после РПЭ [945]. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы определить, каким образом лучше использовать тест Decipher® GC при определении тактики лечения.

6.2.5.3. Ранняя (адъювантная) дистанционная лучевая терапия после радикальной простатэктомии (стадия cN0 или pN0)

В четырех проспективных РКИ оценивали роль ранней послеоперационной ДЛТ (адъювантной). В них показана эффективность адъювантной ДЛТ (конечной точкой был биохимический рецидив) у пациентов с РПЖ высокого риска (стадия pT2/T3 с ПХК и индексом Gleason 8–10 баллов) (табл. 6.2.5.1). В исследовании ARO 96-02 у 80% пациентов с РПЖ стадии pT3/R1/индексом Gleason 8–10 баллов, рандомизированных в группу наблюдения, развился рецидив в течение 10 лет. Необходимо подчеркнуть, что только в исследовании ARO 96-02 критерием включения был неопределяемый уровень ПСА, что является важным ограничением при интерпретации, поскольку при определяемом уровне ПСА ЛТ является спасительной, а не адъювантной [946].

Таблица 6.2.5.1. Обзор четырех рандомизированных исследований по адъювантной ЛТ лежа ПЖ после РПЭ* (без ГТ)

Исследование	Число пациентов	Критерии включения	Рандомизация	Критерии биохимического рецидива, нг/мл	Медиана наблюдения, мес.	ВСБР	Общая выживаемость
SWOG 8794, 2009 [946]	431	pT3 cN0 ± положительный хирургический край	60–64 Гр и наблюдение	> 0,4	152	10 лет: 53% и 30% ($p < 0,05$)	10 лет: 74% и 66%, медиана времени: 15,2 и 13,3 года ($p = 0,023$)
EORTC 22911, 2012 [947]	1005	pT3 ± положительный хирургический край pN0 pT2 ± положительный хирургический край pN0	60 Гр и наблюдение	> 0,2	127	10 лет: 60,6% и 41% ($p < 0,001$)	81% и 77% (статистически незначимо)
ARO 96-02, 2014 [948]	388	pT3 ± положительный хирургический край pN0 Неопределяемый уровень ПСА после РПЭ	60 Гр и наблюдение	> 0,05 + подтверждение	112	10 лет: 56% и 35% ($p = 0,0001$)	10 лет: 82% и 86% (статистически незначимо)
FinnProstate Group 2019 [949]	250	pT2, положительный хирургический край/pT3a	66,6 Гр и наблюдение (+спасительная ЛТ)	> 0,4 (при двух последовательных измерениях)	112 и 103 (осталось живых пациентов)	10 лет: 82% и 61% ($p = 0,001$)	10 лет: 92% и 87% (статистически незначимо)

* См. раздел 6.3.5.1 по отсроченной (спасительной) ДЛТ после РПЭ.

6.2.5.4. Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии

В два ретроспективных исследования типа «случай – контроль» (ГТ получали 510 и 149 пациентов) не выявлено увеличения выживаемости без метастазов [950, 951]. Однако оба исследования не имели достаточной статистической мощности для оценки пациентов с РПЖ высокого риска, например стадии pT3b/R1/группы ISUP 4-5.

В отличие от этих исследований в ретроспективном анализе двух когорт из 366 пациентов со стадией pT3 и/или R1 с псевдорандомизацией показано, что адъювантная ЛТ при неопределяемом уровне ПСА

(<0,1 нг/мл) дает преимущество по всем трем показателям (ВСБР, выживаемость без метастазов и общая выживаемость) по сравнению со спасительной ЛТ, проводимой при уровне ПСА от 0,1 до 0,5 нг/мл [952].

В настоящее время в трех проспективных РКИ проводится сравнение обоих подходов (адъювантной и спасительной ЛТ), наряду с оценкой эффективности адъювантной ГТ: Medical Research Council (MRC) Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery (RADICALS) [953], Trans-Tasman Oncology Group (TROG) Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) [954] и Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG-AFU-17) [955]. Кроме того, опубликован заранее запланированный метаанализ трех исследований (табл. 6.2.5.2) [956].

Два исследования были преждевременно закрыты после рандомизации 333 из 470 (RAVES) и 424 из 718 пациентов (GETUG-AFU-17). В исследование RADICALS-RT вошло 1396 пациентов, которых в последующем могли включить в исследование RADICALS-HT. При этом 154 из 649 больных (24%), изначально рандомизированных в группу адъювантной ЛТ, также получали нео- или адъювантную ГТ; 90 пациентов в течение 6 месяцев/45 в течение 2 лет/19 вне исследования RADICALS-HT. В группе спасительной ЛТ 61 из 228 мужчин (27%) проводилась неоадъювантная или адъювантная ГТ в течение 6 месяцев ($n = 33$) и 2 лет ($n = 13$). Из них 15 больных получали лечение вне рамок исследования [953]. В исследовании GETUG-AFU-17 ($n = 424$) проводилась ГТ в течение 6 месяцев. Всего в обоих исследованиях 684 из 2153 пациентов получили дополнительную ГТ в течение не менее 6 месяцев [956]. В исследованиях GETUG-AFU и RADICALSRT также допускалось облучение тазовых ЛУ.

Первичным оцениваемым критерием в исследованиях RAVES и GETUG-AFU 17 была выживаемость без биохимических признаков прогрессирования, а в исследовании RADICALS-RT – выживаемость без отдаленных метастазов. К настоящему времени получены данные только по ВБП, и ожидаются показатели выживаемости без отдаленных метастазов и общей выживаемости. При медиане наблюдения 4,9 и 6,25 года ни в одном из исследований не выявлено различий в выживаемости без биохимических признаков прогрессирования между двумя подходами (см. табл. 6.2.5.2). Таким образом, в большинстве случаев можно избежать адъювантной ЛТ. Кроме того, в группе спасительной терапии наблюдалось меньше поздних осложнений \geq II степени со стороны МПС и стриктур уретры III–IV степени, что может быть также связано с небольшим числом мужчин с биохимическим прогрессированием и необходимостью проведения спасительной ЛТ на момент проведения анализа (40%).

Важно отметить, что с появлением ультрачувствительного анализа ПСА показания к адъювантной ЛТ в течение последних 10 лет постепенно меняются в пользу ранней спасительной ЛТ. Как следствие, многим пациентам, рандомизированным в этих три исследования (в 2006–2008 гг.), адъювантная ЛТ не принесет пользы из-за низкого риска биохимического прогрессирования (~20–30%), например при РПЖ стадии pT3R0- или pT2R1. Медиана уровня ПСА на момент проведения спасительной ЛТ во всех трех исследованиях составила 0,24 нг/мл, что намного ниже традиционного порога (0,5 нг/мл), используемого в качестве показания к ранней спасительной ЛТ. По этой причине рекомендуется наблюдать пациентов с факторами низкого риска биохимического прогрессирования после РПЭ с помощью ультрачувствительного анализа ПСА и начинать спасительную ЛТ сразу же после начала подъема уровня ПСА, который необходимо подтвердить при повторном анализе (см. раздел 6.3). Поскольку в трех исследованиях была небольшая пропорция пациентов группы «очень высокого риска» (не менее двух из трех факторов: pT3/R1/индекс Gleason 8–10 баллов), метаанализу не хватило статистической мощности, чтобы показать преимущество спасительной ЛТ [956]. Кроме того, профиль побочных эффектов может быть связан с большой пропорцией пациентов, получавших адъювантную ЛТ с применением устаревших трехмерных методов планирования по сравнению со спасительной ЛТ (GETUG-AFU 17: адъювантная ЛТ – 69%; спасительная ЛТ – 46%). У больных, которым ЛТ проводилась позднее, чаще использовали ЛТМИ, которая связана с более низкой частотой поздних осложнений [665].

По этим причинам необходимо дождаться десятилетних результатов и показателей выживаемости без отдаленных метастазов, прежде чем можно будет сделать окончательные выводы. Из-за небольшого числа пациентов с несколькими факторами высокого риска в трех исследованиях (от 10 до 20%) адъювантная ЛТ остается рекомендованным вариантом лечения для тщательно отобранных больных с не менее чем двумя из трех факторов риска («группа высокого риска»), например РПЖ стадии pT3, группы ISUP >3, вне зависимости от наличия ПХК [936, 957, 958]. Эта рекомендация поддерживается результатами ретроспективного многоцентрового исследования, посвященного сравнению адъювантной и спасительной ЛТ при РПЖ с критериями высокого риска (pN1 или РПЖ группы ISUP 4–5 и стадия pT3/4) после РПЭ [959]. При медиане наблюдения 8,2 года из 26118 включенных пациентов умерло 2104, в том числе 25,6% от РПЖ ($n = 539$). У 2424 больных РПЖ соответствовал критериям высокого риска, а у 23694 – низкого. После исключения пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА после РПЭ показано преимущество адъювантной ЛТ по сравнению с ранней спасительной ЛТ в отношении летальности в ранние сроки ($p = 0,02$; отношение риска 0,33).

Таблица 6.2.5.2. Обзор четырех рандомизированных исследований и одного метаанализа по пациентам, получавшим адъювантную или раннюю спасительную ДЛТ после РПЭ

Исследование	Число пациентов	Критерии включения	Рандомизация	Критерии биохимического рецидива, нг/мл	Медиана наблюдения, мес.	ВСБР	Общая выживаемость или выживаемость без метастазов	Осложнения
RAVES TROG 08.03/ANZUP, 2020 [954]	333 из запланированных 470; закрыто преждевременно	РПЖ стадии рТ3а/рТ3б; любая Т – ПХК Уровень ПСА после РПЭ: <0,1	Адъювантная ЛТ с дозой 64 Гр при уровне ПСА <0,1 нг/мл или ранняя спасительная ЛТ при уровне ПСА >0,2 нг/мл (медиана не описана)	>0,4 нг/мл после ЛТ	6,1	Пятилетняя: 86 и 87% (p > 0,05)	Не описано	Поздние осложнения ≥ II степени: 70 и 54% (p = 0,002)
RADICALSRT, 2020 [953]	1,396	РПЖ стадии рТ3а/рТ3б/рТ4 Уровень ПСА >10 нг/мл перед РПЭ Любая стадия Т, ПХК, индекс Глисона 7–10 баллов Уровень ПСА после РПЭ: <0,2 нг/мл	Адъювантная ЛТ с дозой 52,5 Гр (20 фракций) или 66 Гр (33 фракции) Ранняя спасительная ЛТ при уровне ПСА >0,1 нг/мл (медиана 0,2)	>0,4 нг/мл или 2 нг/мл в любое время	4,9	Пятилетняя: 85 и 88% (p = 0,56)	Не описано	Самостоятельно описываемое недержание мочи через 1 год: 4,8 и 4% (p = 0,023) Стриктуры уретры III–IV степени через 2 года: 6 и 4% (p = 0,02)
GETUG-AFU 17, 2020 [955]	424 из запланированных 718; закрыто преждевременно	РПЖ стадии рТ3а/рТ3б/рТ4а и ПХК Уровень ПСА после РПЭ: <0,1 нг/мл	Адъювантная ЛТ (66 Гр) и ранняя спасительная ЛТ (66 Гр) при уровне ПСА 0,1 нг/мл в обеих группах: 6 месяцев, аналоги ЛПРТ, медиана уровня ПСА перед спасительной ЛТ – 0,24 нг/мл	>0,4	6,25	Пятилетняя: 92 и 90% (p = 0,42)	Не описано	Поздние осложнения ≥ II степени со стороны МПС: 27 и 7% (p < 0,001) ЭД: 28 и 8% (p < 0,001)
ARTISTIC-метаанализ, 2020 [956]	2153	См. выше	См. выше	См. выше	4,5	Пятилетняя: 89 и 88% p = 0,7	Не описано	Не описано

6.2.5.5. Адъювантная гормональная терапия при раке предстательной железы стадии pN0

Адъювантная ГТ бикалутамидом 150 мг не улучшает ВВП при локализованном РПЖ после РПЭ в отличие от местно-распространенного РПЖ, когда ее проводят в адъювантном режиме после ЛТ. Тем не менее ГТ не улучшает общую выживаемость [960]. В систематическом обзоре показано возможное преимущество адъювантной ГТ в отношении ВВП при отсутствии влияния на общую выживаемость [542].

Исследование TAx3501, в котором сравнивали лейпрорелин (18 месяцев) ± доцетаксел (6 циклов) у пациентов с РПЖ высокого риска после РПЭ, было закрыто преждевременно в связи с плохим набором пациентов. В РКИ III фазы, посвященном сравнению адъювантной химиотерапии (ХТ) доцетакселом и наблюдения после РПЭ, выполненной по поводу местно-распространенного РПЖ, не выявлено различий по онкологическим показателям [961]. Адъювантную ХТ после РПЭ следует проводить только в рамках клинических исследований [962].

6.2.5.6. Адъювантная терапия при раке предстательной железы стадии pN1

6.2.5.6.1. Адъювантная гормональная терапия в режиме монотерапии

Десятилетняя канцероспецифическая выживаемость у пациентов с РПЖ стадии pN+, которым проводится комбинация РПЭ и ранней адъювантной ГТ, составляет 80%. В проспективном РКИ показано, что у при стадии pN+ после РПЭ ранняя ГТ улучшает общую и канцероспецифическую выживаемость [963, 964]. Следует отметить, что это в исследование включали в основном пациентов с большим объемом поражения ЛУ и множеством неблагоприятных характеристик опухоли. Неизвестно, можно ли экстраполировать его результаты на пациентов с менее обширным поражением ЛУ.

6.2.5.6.2. Адъювантная лучевая терапия в комбинации с гормональной терапией при раке предстательной железы стадии pN1

По данным ретроспективного многоцентрового когортного исследования, максимальная местная терапия с облучением ЛУ в адъювантном режиме (в течение 6 месяцев после РПЭ, вне зависимости от уровня ПСА) улучшает результаты у пациентов со стадией pN1 после РПЭ, которые получают непрерывную ГТ. Положительное влияние адъювантной ДЛТ на выживаемость при РПЖ стадии pN1 в большой степени зависит от характеристик опухоли. ДЛТ после РПЭ наиболее эффективна у пациентов с небольшим объемом поражения ЛУ (<3), группой ISUP 2–5 и стадией pT3–4 или R1, а также у мужчин с 3–4 положительными ЛУ, хотя в других подгруппах различия отсутствуют [965]. В другом ретроспективном одноцентровом исследовании получены аналогичные результаты [966]. Результаты подтверждены в анализе базы данных US National Cancer Database analysis (n = 5498) [879967 В другом анализе той же базы, включавшем 8074 пациента с РПЖ стадии pN1 с одной или несколькими неблагоприятными морфологическими характеристиками, описано улучшение общей выживаемости на фоне комбинации ГТ и ДЛТ (включая облучение тазовых ЛУ) по сравнению с наблюдением и ГТ в режиме монотерапии. Ранняя адъювантная терапия неэффективна у пациентов без неблагоприятных морфологических факторов [968].

В исследовании 2596 пациентов с РПЖ стадии pN1 показано преимущество в общей выживаемости в группе комбинированной терапии (ГТ + ДЛТ; n = 906) по сравнению с ГТ в режиме монотерапии (n = 1663; отношение рисков 1,5) [969]. В ретроспективном популяционном анализе базы SEER («Наблюдение, эпидемиология и результаты») при добавлении ДЛТ к РПЭ получена статистически незначимая тенденция к улучшению общей, но не канцероспецифической выживаемости, хотя в этом исследовании не представлены данные по границам дополнительной ДЛТ [923]. ДЛТ должна включать ложе ПЖ и тазовые ЛУ [965, 966, 970, 971]. В систематическом обзоре литературы показано, что ЛТ, в том числе в комбинации с ГТ, связана с улучшением выживаемости пациентов с местнораспространенным РПЖ и большим числом положительных ЛУ [899].

По данным ретроспективного анализа многоцентровой когорты (1491 пациент с РПЖ стадии pN1 после РПЭ; медиана наблюдения 8,2 года) после исключения больных с сохранением повышенного уровня ПСА смертность по всем причинам заболевания была ниже в группе адъювантной ЛТ по сравнению с ранней спасительной ЛТ (p = 0,04, отношение риска: 0,66). К настоящему времени не получено данных по адъювантной ЛТ без добавления ГТ [972].

6.2.5.6.3. Наблюдение пациентов с раком предстательной железы стадии pN1 после радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии

В ряде ретроспективных исследований и систематическом обзоре изучали тактику лечения пациентов с РПЖ стадии pN1 после РПЭ [899, 943, 965, 966, 973]. В подгруппе больных с поражением одного-двух ЛУ получены благоприятные онкологические результаты, и им не требовалась дополнительная терапия.

Из 209 пациентов с РПЖ стадии pN1 с одним или двумя положительными ЛУ у 37% мужчин не развились метастазы и им не требовалась спасительная терапия при медиане наблюдения 60,2 месяца [973]. Touijer и соавт. представили результаты лечения 369 больных с поражением ЛУ (40 пациентам проводилась адъювантная терапия). По данным многофакторного анализа, более высокая морфологическая группа ISUP и три и более положительных ЛУ были связаны с повышенным риском биохимического рецидива [943]. Четырех- и десятилетние показатели ВСБР у пациентов с РПЖ стадии pN1, не получивших адъювантного лечения, составили 43 и 28% соответственно [899], а пяти- и десятилетние показатели канцероспецифической выживаемости – 78 и 72%. Большинству пациентов вначале проводилось наблюдение, поскольку у них были благоприятные характеристики, и у 63% больных выявлено поражение только одного ЛУ [899]. Для отдельных пациентов с небольшим объемом опухоли первичное наблюдение с последующей ранней спасительной терапией в случае рецидива представляется безопасным вариантом [899].

6.2.5.7. Рекомендации по адъювантной терапии у пациентов с раком предстательной железы стадии pN0 и pN1 после радикальной простатэктомии

Рекомендации	СР
При стадии pN0 адъювантная ГТ не показана	Сильная
Адъювантная ЛТМИ в комбинации с IGRT показана только пациентам группы высокого риска (pN0) при наличии не менее двух из трех факторов высокого риска (группа ISUP 4-5, стадия pT3 ± ПХК)	Сильная
При РПЖ стадии pN+ после расширенной ТЛД можно предлагать три варианта лечения в зависимости от характера поражения ЛУ: 1. Только адъювантная ГТ. 2. Адъювантная ГТ с дополнительной ЛТ. 3. ВТ можно предлагать пациентам при микроскопическом поражении ≤ 2 ЛУ, выявленном при расширенной ТЛД, уровне ПСА < 0,1 нг/мл и отсутствии экстранодального прорастания.	Слабая

6.2.5.8. Рекомендации по нерадикальному или паллиативному лечению рака предстательной железы

Рекомендации	УД	СР
ВТ при локализованном РПЖ		
ВТ показана пациентам с бессимптомным РПЖ при наличии противопоказаний к местному радикальному лечению или низкой ожидаемой продолжительностью жизни	1b	Сильная
ВТ при местнораспространенном РПЖ		
Пациентам с РПЖ стадии M0 без клинических проявлений со временем удвоения ПСА > 12 месяцев, уровнем ПСА < 50 нг/мл и высокодифференцированным РПЖ, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение, показана отсроченная ГТ в режиме монотерапии	1b	Слабая

6.2.6. Стабильно определяемый уровень ПСА после радикальной простатэктомии

У 5–20% пациентов после РПЭ сохраняется определяемый или стабильный уровень ПСА (в большинстве исследований критерием был показатель $\geq 0,1$ нг/мл через 4–8 недель) [974, 975], что может быть связано с сохранением резидуальной опухолевой или доброкачественной ткани ПЖ или наличием метастазов на момент выполнения операции.

6.2.6.1. Динамика определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии

В ряде исследований показано, что стабильно определяемый уровень ПСА после РПЭ связан с более распространенным процессом (ПХК, стадия $\geq pT3a$, поражение ЛУ и/или группа ISUP после операции > 3) и неблагоприятным прогнозом. Хотя раньше пороговый показатель составлял $\geq 0,1$ нг/мл, повышение чувствительности анализа позволяет определить намного более низкий уровень ПСА.

Moreira и соавт. показали, что стабильно определяемый уровень ПСА выше 0,03 нг/мл в течение 6 месяцев после РПЭ связан с повышением риска биохимического рецидива и летального исхода [976, 977]. В большинстве исследований порог ПСА составлял $\geq 0,1$ нг/мл, и по нему опубликовано значительно больше отдаленных результатов. Прогностические факторы стабильно определяемого уровня ПСА включают высокий ИМТ, высокий исходный уровень ПСА и группу

ISUP ≥ 3 [977]. У больных с определяемым уровнем ПСА показатели одно- и пятилетней ВСБР составляют 68 и 36% соответственно по сравнению с 95 и 72% у больных, у которых уровень ПСА стал неопределяемым [976]. При этом показатели десятилетней общей выживаемости после РПЭ составляют 63 и 80% соответственно.

Spratt и соавт. подтвердили, что определяемый уровень ПСА является одним из наиболее неблагоприятных прогностических факторов для онкологических показателей [978]. В этом исследовании ЛТ проводилась до выявления метастазов 95% из 150 пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА. При многофакторном анализе показано, что стабильно определяемый уровень ПСА связан с четырехкратным повышением риска развития метастазов после РПЭ. Кроме того, в исследовании Preisser и соавт. стабильно определяемый уровень ПСА был прогностическим фактором риска развития метастазов и смерти [892]. Через 15 лет после РПЭ показатели выживаемости без метастазов, общей и канцероспецифической выживаемости составили 53,0 и 93,2% ($p < 0,001$), 64,7 и 81,2% ($p < 0,001$) и 75,5 и 96,2% ($p < 0,001$) при стабильно определяемом и неопределяемом уровне ПСА соответственно. Медиана наблюдения пациентов составила 46,4 и 61,8 месяца соответственно. По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, стабильно определяемый уровень ПСА является независимым прогностическим фактором развития метастазов (отношение рисков 3,59, $p < 0,001$), смерти по любой причине заболевания (отношение рисков 1,86, $p < 0,001$) и смерти от РПЖ (отношение рисков 3,15, $p < 0,001$).

Тем не менее не у всех пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ развивается рецидив. Xiang показал, что пятилетняя ВСБР у пациентов с уровнем ПСА от 0,1 до $\leq 0,2$ нг/мл через 6–8 недель после РПЭ составляет 50% [980].

Rogers и соавт. оценивали клинические показатели у 160 пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ [981]. Ни в одном случае не проводилась адъювантная терапия до выявления метастазов. У 38% больных не было признаков метастазов в течение 7 лет и более, а у 32% пациентов метастазы развились в течение трех лет. Следует отметить, что у значительной части пациентов был РПЖ низкого риска. По данным многофакторного анализа, динамика нарастания ПСА после РПЭ (рассчитывается с использованием уровней ПСА с 3-го по 12-й месяцы) и морфологическая стадия ISUP связаны с развитием отдаленных метастазов.

6.2.6.2. Методы визуализации у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после радикальной простатэктомии

При уровне ПСА < 2 нг/мл стандартные методы визуализации, включая остеосцинтиграфию и МРТ, имеют низкую чувствительность. В то же время ПЭТ/КТ с ПСМА позволяет выявить резидуальную опухоль после РПЭ при уровне ПСА 0–0,19, 0,2–0,49, 0,5–0,99, 1–1,99 и ≥ 2 нг/мл в 33%, 46%, 57%, 82% и 97% случаев соответственно [982–987] что позволяет планировать спасительную ЛТ [988]. Исследование, проведенное Schmidt-Hegemann и соавт., включало 129 пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА (52%) или биохимическим рецидивом (48%) после РПЭ. При сохранении определяемого уровня ПСА у больных чаще выявляли поражение тазовых ЛУ на ПЭТ/КТ с ПСМА [989]. В многоцентровом ретроспективном исследовании ($n = 191$) ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА позволила выявить локализацию опухолевых очагов при сохранении определяемого уровня ПСА после РПЭ более чем у 2/3 пациентов с РПЖ высокого риска. Чаще всего метастазы выявлялись в запирательных и предкрестцовых/мезоректальных ЛУ [990]. В другом ретроспективном исследовании, включавшем 150 мужчин с определяемым уровнем ПСА после РПЭ, проводилось повторное стадирование с помощью ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и ПЭТ/КТ с ^{18}F -DCFPyL-ПСМА. В большинстве случаев диагностировано поражение паховых ЛУ или отдаленные метастазы, что поддерживает роль ПЭТ/КТ с ПСМА в определении дальнейшей тактики (спасительной) терапии [991]. В настоящее время по-прежнему не определена оптимальная тактика лечения при выявлении метастазов на ПЭТ/КТ с ПСМА.

6.2.6.3. Влияние послеоперационной лучевой и/или гормональной терапии у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА

Преимущество спасительной ЛТ у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА остается недоказанным ввиду отсутствия РКИ, однако ее эффективность, вероятно, ниже, чем при биохимическом рецидиве.

Preisser и соавт. [979] сравнивали онкологические результаты у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА, которым проводилась спасительная ЛТ или наблюдение. После псевдорандомизации в отношении 1:1 показатели десятилетней общей выживаемости во всей когорте составили 86,6 и 72,6% ($p < 0,01$), у пациентов с ПХК – 86,3 и 60,0% ($p = 0,02$), при стадии рТ3b – 77,8 и 49,0% ($p < 0,001$), при РПЖ группы ISUP 1 – 79,3 и 55,8% ($p < 0,01$), а при стадии рN1 –

87,4 и 50,5% ($p < 0,01$) соответственно. Кроме того, десятилетняя канцероспецифическая выживаемость после РПЭ во всей когорте составила 93,7% и 81,6% ($p < 0,01$), у пациентов с ПХК – 90,8 и 69,7% ($p = 0,04$), при стадии pT3b – 82,7 и 55,3% ($p < 0,01$), при РПЖ группы ISUP 1 – 85,4 и 69,7% ($p < 0,01$), а при стадии pN1 – 96,2 и 55,8% ($p < 0,01$) соответственно. При многофакторном анализе после псевдорандомизации в отношении 1:1 показано, что спасительная ЛТ снижает риск смерти по всем причинам заболевания (отношение рисков 0,42, $p = 0,02$) и от РПЖ (отношение рисков 0,29, $p = 0,03$). Показатели выживаемости у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА свидетельствуют об эффективности спасительной ЛТ, хотя она ниже, чем при биохимическом рецидиве.

Согласно результатам различных исследований [993-998], уровень ПСА до ЛТ, группа ISUP ≥ 4 и стадия T3b являются неблагоприятными прогностическими факторами. По данным Fossati и соавт., ЛТ эффективна только у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА и РПЖ группы ISUP ≤ 3 [999], хотя эти результаты противоречат исследованию Preisser и соавт. [979]. В настоящее время нельзя дать окончательные рекомендации по лечению.

Добавление ГТ может улучшать выживаемость без прогрессирования [994]. Choo и соавт. изучали эффективность ГТ в течение двух лет в дополнение к ранней ЛТ на ложе ПЖ у пациентов с морфологической стадией T3 (pT3) и/или ПХК после РПЭ [994]. У 39 из 78 пациентов был стабильно определяемый уровень ПСА. Показатели пяти- и семилетней безрецидивной выживаемости составили 85 и 68% соответственно, что превосходит показатели пятилетней ВБП (74 и 61%) в группах послеоперационной ЛТ исследований EORTC и SWOG соответственно, в которые включали пациентов с неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ [946, 947]. В исследованиях EORTC и SWOG уровень ПСА оставался стабильно определяемым у 50 и 12% больных.

В проспективном РКИ ARO 96-02 74 пациентам со стабильно определяемым уровнем ПСА (20%) (группа C) проводилась ранняя спасительная ЛТ с дозой облучения 66 Гр. Показатели десятилетней выживаемости без клинического рецидива составили 63% [993]. В исследовании GETUG-22 сравнивали ЛТ в режиме монотерапии и в комбинации с коротким курсом ГТ у больных со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ (0,2–2,0 нг/мл). Результаты свидетельствуют о хорошей переносимости комбинированного лечения. Онкологические показатели еще не опубликованы [1000].

В двух систематических обзорах, посвященных сохранению определяемого уровня ПСА, подтверждена его сильная корреляция с неблагоприятными онкологическими результатами [974, 975]. Ploussard и соавт. также показали, что спасительная ЛТ позволяет улучшить выживаемость, несмотря на низкий уровень убедительности доказательств [975].

6.2.6.4. Заключение

Согласно опубликованным данным, у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ эффективна ранняя агрессивная мультимодальная терапия, однако ввиду отсутствия проспективных РКИ трудно дать убедительные рекомендации.

6.2.6.5. Рекомендации по ведению пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии

Биохимический рецидив после РПЭ	СР
При уровне ПСА $> 0,2$ нг/мл после РПЭ показано выполнение ПЭТ/КТ с ПСМА для исключения отдаленных метастазов, если результаты повлияют на тактику лечения	Слабая
При отсутствии отдаленных метастазов показана спасительная ЛТ в комбинации с ГТ	Слабая

6.3. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения

В этой главе не обсуждается схема наблюдения; она описана в главе 7.

6.3.1. Введение

Биохимический рецидив развивается у 27–53% пациентов, которым проводятся ЛТ и РПЭ. Хотя повышение уровня ПСА, как правило, предшествует развитию метастазов и смерти от РПЖ, необходимо информировать пациентов о том, что после биохимического рецидива заболевание может протекать длительно, а повышение уровня ПСА не всегда сопровождается развитием метастазов. При лечении биохимического рецидива врачи встречаются различные проблемы. Им необходимо отсрочить развитие метастазов и смерть от РПЖ, стараясь при этом избежать перелечивания больных, у которых РПЖ не повлияет на общую выживаемость или качество жизни. Необходимо подчеркнуть, что рекомендации по лечению этой группы пациентов должны быть согласованы с многопрофильной командой.

6.3.2. *Определение клинически значимого биохимического рецидива*

Пороговый уровень ПСА, при котором диагностируется рецидив, зависит от проведенного лечения. Риск развития симптоматических метастазов отличается у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ и ЛТ и зависит от других параметров, включая уровень ПСА. По этой причине при сравнении различных методов лечения необходимо оценивать конечные точки, связанные с биохимическим рецидивом.

Пороговый показатель ПСА $>0,4$ нг/мл после РПЭ позволяет точнее всего прогнозировать развитие метастазов [1001-1003]. При использовании ультрачувствительного анализа намного более низкий уровень ПСА может вызвать беспокойство пациентов.

После первичной ЛТ с коротким курсом ГТ или без нее критерием биохимического рецидива, согласно консенсусу RTOG-ASTRO Phoenix, является повышение уровня ПСА ≥ 2 нг/мл выше надир независимо от его уровня (точность $>80\%$) [1004]. Врачам необходимо интерпретировать повышение уровня ПСА с учетом группы риска биохимического рецидива EAU (см. раздел 6.3.3).

К настоящему времени не определен четкий пороговый уровень ПСА после HIFU или криоабляции, который позволяет прогнозировать клиническое прогрессирование или выживаемость. По этой причине невозможно дать рекомендации по допустимому порогу ПСА после альтернативных вариантов местного лечения [1005].

6.3.3. *Естественное течение биохимического рецидива*

После выявления биохимического рецидива большое значение имеет дифференцирование местного и отдаленного рецидива. В систематическом обзоре и метаанализе оценивали влияние биохимического рецидива на «жесткие» конечные точки. Авторы пришли к выводу, что биохимический рецидив связан с увеличением частоты развития метастазов, канцероспецифической и общей смертности [1005]. Следует отметить сильные различия в размере эффекта биохимического рецидива в качестве фактора риска летального исхода. После первичной РПЭ его влияние варьирует, с отношением рисков от 1,03 (95% ДИ 1,004–1,06) до 2,32 (95% ДИ 1,45–3,71) [1006, 1007]. После первичной ЛТ показатели общей выживаемости через 8–10 лет наблюдения снижаются примерно на 20%, даже у пациентов с минимальными сопутствующими заболеваниями [1008, 1009]. Следует отметить, что в опубликованных исследованиях размер эффекта биохимического рецидива достаточно сильно отличается, и он повышает риск летального исхода лишь в отдельных подгруппах больных.

Исходные клинические и морфологические факторы (стадия Т, уровень ПСА, группа ISUP) и кинетика уровня ПСА (время удвоения и интервал до биохимического рецидива) позволяют прогнозировать риск развития метастазов, канцероспецифическую и общую смертность. Данный вопрос изучался в систематическом обзоре [1005].

Для пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ имеют значение следующие показатели и связанные с ними прогностические факторы:

- отдаленные метастазы: ПХК, высокая группа ISUP после операции, высокая категория рТ, короткое время удвоения ПСА, высокий уровень ПСА перед спасительной ЛТ;
- канцероспецифическая смертность: высокая группа ISUP после операции, короткий интервал до биохимического рецидива (по критериям исследователя), короткое время удвоения ПСА;
- общая смертность: высокая группа ISUP после операции, короткий интервал до биохимического рецидива, короткое время удвоения ПСА.
- Аналогичные показатели для пациентов с биохимическим рецидивом после ЛТ:
- отдаленные метастазы: высокая группа ISUP на биопсии, высокая стадия сТ, короткий интервал до биохимического рецидива;
- канцероспецифическая смертность: короткий интервал до биохимического рецидива;
- общая смертность: возраст, высокая группа ISUP на биопсии, короткий интервал до биохимического рецидива, высокий исходный уровень ПСА.

Согласно результатам метаанализа, необходимо стратифицировать пациентов в группу низкого риска (время удвоения ПСА >1 года и группа ISUP после операции <4 ; интервал до биохимического рецидива >18 месяцев и группа ISUP на биопсии <4 для ЛТ) или высокого риска биохимического рецидива по критериям EAU (время удвоения ПСА <1 года и группа ISUP после операции 4–5, интервал до биохимического рецидива <18 месяцев или группа ISUP на биопсии 4–5 для ЛТ), поскольку не все пациенты с биохимическим рецидивом имеют одинаковый прогноз. Стратификация пациентов с биохимическим рецидивом в группу низкого и высокого риска EAU валидирована в европейской когорте [1010].

6.3.4. Роль методов визуализации при биохимическом рецидиве

Методы визуализации имеют значение только в том случае, если результаты могут повлиять на тактику лечения и улучшить результаты. К настоящему времени получено недостаточно данных по онкологическим показателям в зависимости от результатов методов визуализации при биохимическом рецидиве.

6.3.4.1. Оценка наличия метастазов

6.3.4.1.1. Остеосцинтиграфия и КТ органов брюшной полости и малого таза

Поскольку биохимический рецидив после РПЭ или ЛТ предшествует появлению симптоматических метастазов в среднем на 7–8 лет [937, 1011], методы визуализации (остеосцинтиграфия и КТ органов брюшной полости и малого таза) у бессимптомных пациентов имеют низкую диагностическую ценность [1012]. У мужчин с биохимическим рецидивом после ЛТ вероятность положительного результата остеосцинтиграфии при уровне ПСА <7 нг/мл составляет <5% [1013, 1014]. Вероятность положительного результата КТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ составляет всего 11–14% [924]. У 132 мужчин с биохимическим рецидивом после РПЭ средний уровень ПСА и скорость нарастания ПСА, коррелирующие с положительным результатом КТ, составляют 27,4 и 1,8 нг/мл/месяц соответственно [1015].

6.3.4.1.2. ПЭТ/КТ с холином

По данным двух метаанализов, комбинированные показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с холином для всех локализаций рецидива у пациентов с биохимическим рецидивом составляют 86–89 и 89–93% соответственно [1016, 1017].

ПЭТ/КТ с холином позволяет определять множественные метастазы в костях у пациентов, у которых на остеосцинтиграфии выявлен один очаг [1018], и метод дает положительный результат у 15% больных с биохимическим рецидивом после РПЭ и отрицательным результатом остеосцинтиграфии [1019]. Специфичность ПЭТ/КТ выше, а частота ложноположительных и неопределенных результатов – ниже, чем у остеосцинтиграфии [450]. Относительно низкая чувствительность ПЭТ/КТ с холином или ацетатом сильно коррелирует с уровнем и скоростью нарастания ПСА [459, 1020, 1021]. У пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ показатели выявления опухоли на ПЭТ/КТ составляют всего 5–24% при уровне ПСА <1 нг/мл, но повышаются до 67–100% при более высоком уровне ПСА (>5 нг/мл). Несмотря на эти ограничения, ПЭТ/КТ с холином или ацетатом позволяет изменить тактику лечения у 18–48% пациентов с биохимическим рецидивом после первичного лечения [1022–1024].

ПЭТ/КТ с холином необходимо рекомендовать только пациентам, у которых нет противопоказаний к спасительному местному лечению.

6.3.4.1.3. ПЭТ с ¹⁸F-фторидом и ПЭТ/КТ

Чувствительность ПЭТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторидом в выявлении костных метастазов выше, чем у остеосцинтиграфии [1025]. Тем не менее ¹⁸F-фторид не относится к опухоль-специфичным маркерам и не позволяет оценить метастазы в мягких тканях [1026].

6.3.4.1.4. ПЭТ/КТ с флуцикловином

¹⁸F-флуцикловин одобрен в США и Европе и поэтому в настоящее время является одним из широкодоступных маркеров, специфичных для РПЖ [1027–1029].

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-флуцикловином несколько превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ с холином в выявлении очагов при биохимическом рецидиве [1030]. В многоцентровом исследовании, включавшем смешанную популяцию из 596 пациентов с биохимическим рецидивом (33,3% после РПЭ, 59,5% после ЛТ ± РПЭ, 7,1% после других методов лечения), общая частота выявления для ПЭТ/КТ с флуцикловином составила 67,7%, а чувствительность – 62,7% (95% ДИ 56–69%); в 38,7% случаев был визуализирован местный рецидив, а у 9% – рецидив в ЛУ или костях [1031]. Как и в случае с ПЭТ/КТ с холином, чувствительность ПЭТ/КТ с флуцикловином зависит от уровня ПСА; при уровне <1 нг/мл показатель составляет менее 50%.

В проспективном РКИ, посвященном выполнению ПЭТ/КТ с ¹⁸F-флуцикловином больным с рецидивом после РПЭ перед проведением спасительной ЛТ, тактика лечения была изменена в 28 из 79 случаев (35,4%) [1032]. ПЭТ/КТ с флуцикловином намного чаще дает положительный результат, чем стандартные методы визуализации (КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза + остеосцинтиграфия), позволяя выявить метастазы любой локализации (79,7% и 13,9%,

$p < 0,001$), рецидив в ложе ПЖ (69,6% и 5,1%, $p < 0,001$) и поражение тазовых ЛУ (38,0% и 10,1%, $p < 0,001$) [1032]. Тем не менее, к настоящему времени не показано, что эти изменения позволяют улучшить выживаемость.

6.3.4.1.5. ПЭТ/КТ с ПСМА

Метод обладает хорошим потенциалом у пациентов с биохимическим рецидивом, хотя большинство исследований имели ретроспективный характер. В крупных исследованиях обновлены прогностические факторы положительного результата ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА при рецидивном РПЖ (см. табл. 6.3.1) [982]. После РПЭ и ЛТ отличается частота положительного результата в ложе ПЖ (22 и 52% соответственно). При анализе по очагам показана высокая чувствительность (75%) и специфичность (99%) метода.

Таблица 6.3.1. Вероятность положительного результата ПЭТ/КТ с ПСМА в зависимости от уровня ПСА [982]

ПСА, нг/мл	Положительный результат ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА
<0,2	33% (ДИ 16–51)
0,2–0,49	45% (ДИ 39–52)
0,5–0,99	59% (ДИ 50–68)
1,0–1,99	75% (ДИ 66–84)
2,0+	95% (ДИ 92–97)

ПЭТ/КТ с ПСМА превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ с холином, особенно при уровне ПСА <1 нг/мл [1033, 1034]. В исследовании, включавшем 314 пациентов с биохимическим рецидивом после лечения и медианой уровня ПСА 0,83 нг/мл, у 197 больных результат ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА был положительным (67%). При этом у 59 из 88 мужчин с отрицательным результатом ПЭТ/КТ с холином выявлены метастазы на ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА [1035]. В другом проспективном многоцентровом исследовании ($n = 635$; после РПЭ – 41%, ЛТ – 27%, их комбинации – 32%) показано, что положительная прогностическая ценность ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА составила 0,84 (95% ДИ 0,75–0,90) по морфологической валидации (первичный оцениваемый критерий, $n = 87$) и 0,92 (95% ДИ 0,75–0,90) по композитному референтному стандарту. Показатели выявления повышаются с ростом ПСА [1036].

В проспективном многоцентровом открытом исследовании II/III фазы с интерпретацией результатов несколькими группами специалистов (OSPREY) оценивали диагностическую точность ПЭТ/КТ с 18F-DCFPyL у пациентов с рентгенологическими признаками рецидивного или метастатического РПЖ по данным стандартных методов [444]. Медиана чувствительности и положительной прогностической ценности составила 95,8% (95% ДИ: 87,8%–99,0%) и 81,9% (95% ДИ: 73,7%–90,2%) соответственно.

В другом ретроспективном исследовании, в котором изучали ПЭТ/КТ с 18F-DCFPyL у 208 больных с биохимическим рецидивом после РПЭ или ЛТ, была достигнута первичная конечная точка, частота точного определения локализации опухоли, указывающая на положительный результат ПЭТ/КТ при отсутствии изменений на стандартных методах [1037]. В настоящее время не получено убедительных сравнительных результатов по данным трассерам [1038].

6.3.4.1.6. МРТ всего тела и МРТ в аксиальной плоскости

МРТ всего тела широко не изучали при биохимическом рецидиве, учитывая ограниченную ценность метода в раннем выявлении метастазов при нормальном размере ЛУ [461, 1039]. В проспективном исследовании, включавшем 68 пациентов с биохимическим рецидивом, точность диффузионно-взвешенной МРТ в выявлении метастазов в кости была ниже, чем у ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА и 18Na-F [1040].

6.3.4.2. Оценка местного рецидива

6.3.4.2.1. Местный рецидив после радикальной простатэктомии

Из-за низкой чувствительности биопсии зоны анастомоза, особенно при уровне ПСА <1 нг/мл [1012], спасительная ЛТ, как правило, проводится при биохимическом рецидиве без гистологического подтверждения местного рецидива. К ложу ПЖ обычно подводят одинаковую дозу, поскольку не показано, что фокальная эскалация дозы в зоне рецидива улучшает результаты. Таким образом, в большинстве случаев спасительная ЛТ проводится без методов визуализации.

мпМРТ позволяет выявить местный рецидив в ложе ПЖ, но чувствительность метода при уровне ПСА <0,5 нг/мл остается противоречивой [1041, 1042]. При уровне ПСА <1 нг/мл ПЭТ/КТ с холином уступает по чувствительности мпМРТ [1043]. В ретроспективном исследовании, включавшем 53 пациента с биохимическим рецидивом после РПЭ (медиана ПСА 1,5 нг/мл), которым проводилась гибридная ПЭТ/МРТ всего тела с 18F холином, МРТ позволила выявить больше рецидивов, а чувствительность ПЭТ/КТ была выше в диагностике регионарных и отдаленных метастазов [1044].

Показатели выявления для ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА у пациентов с биохимическим рецидивом повышаются с ростом уровня ПСА [1045]. В исследованиях по ПЭТ/КТ с ПСМА показано, что значительная часть рецидивов после РПЭ локализуется вне ложа ПЖ даже при низком уровне ПСА [983, 1046]. Добавление МРТ к ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА позволяет улучшить диагностику местного рецидива [1047–1049].

В одноцентровом открытом РКИ II/III фазы EMPIRE-1 сравнивали ПЭТ/КТ с 18F-флуцикловином со стандартными методами перед спасительной ЛТ. У 365 пациентов был определяемый уровень ПСА после РПЭ, но при отрицательном результате стандартных методов больных рандомизировали в группу ЛТ, объем которой определялся по данным стандартных методов или их комбинации с ПЭТ/КТ. Из анализа исключены 4 пациента со стадией M1 в группе ПЭТ/КТ. При стадии cN1 проводилось облучение тазовых ЛУ без буста на область метастазов. Медиана наблюдения составила 3,5 года. При скорректированном анализе ВБП была выше в исследуемой группе (отношение риска: 2,04, 95% ДИ: 1,06–3,93, $p = 0,0327$) [1050].

6.3.4.2.2. Местный рецидив после лучевой терапии

У пациентов с биохимическим рецидивом результат биопсии является важным прогностическим фактором результатов лечения при условии ее выполнения через 18–24 месяца после ЛТ. Учитывая травматичность спасительной терапии, необходимо получать гистологическое подтверждение местного рецидива [1012].

ТРУЗИ не позволяет достоверно определить местный рецидив после ЛТ. Напротив, мпМРТ дает прекрасные результаты, и ее можно использовать для наведения биопсии и спасительного лечения [1012, 1051–1054], хотя на мпМРТ несколько занижается объем опухоли [1055]. Определить рецидив также можно с помощью ПЭТ/КТ с холином [1056], но метод не сравнивали с мпМРТ. Кроме того, в диагностике местного рецидива после ЛТ также играет роль ПЭТ/КТ с ПСМА [982].

6.3.4.3. Резюме по методам визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом

У пациентов с биохимическим рецидивом методы визуализации позволяют диагностировать отдаленные метастазы и определить локализацию местного рецидива, однако чувствительность зависит от уровня ПСА. При низком уровне ПСА после РПЭ (<0,5 нг/мл) самой высокой чувствительностью обладает ПЭТ/КТ с ПСМА, которая позволяет дифференцировать рецидив в ложе ПЖ и отдаленные метастазы, что может влиять на показания и характер ЛТ. После ЛТ МРТ дает прекрасные результаты в выявлении местного рецидива для наведения биопсии ПЖ. Учитывая высокую травматичность спасительной терапии после ЛТ, при отсутствии противопоказаний к ней у больных с местным рецидивом необходимо исключить отдаленные метастазы. С этой целью можно использовать ПЭТ/КТ с холином, флуцикловином или ПСМА, однако наибольшей чувствительностью обладает ПЭТ/КТ с ПСМА.

6.3.4.4. Рекомендации по методам визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом

Биохимический рецидив после РПЭ	СР
При уровне ПСА >0,2 нг/мл показано выполнение ПЭТ/КТ с ПСМА, если результаты повлияют на тактику лечения	Слабая
Если ПЭТ/КТ с ПСМА не доступна, при уровне ПСА ≥ 1 нг/мл рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ с флуцикловином или холином, если их результаты повлияют на тактику лечения	Слабая
Биохимический рецидив после ЛТ	
мпМРТ малого таза показана для определения локализации патологических участков и наведения биопсии у пациентов, которым планируется местная спасительная терапия	Сильная
ПЭТ/КТ с ПСМА (если доступно) или ПЭТ/КТ с флуцикловином/холином рекомендуется выполнять пациентам, у которых нет противопоказаний к спасительному радикальному лечению	Сильная

6.3.5. Лечение при биохимическом рецидиве

Время и вид лечения при биохимическом рецидиве после РПЭ или ЛТ до сих пор точно не определены, поскольку в литературе представлено недостаточно данных.

6.3.5.1. Лечение биохимического рецидива после радикальной простатэктомии

6.3.5.1.1. Спасительная лучевая терапия у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии (сTхсN0M0, без ПЭТ/КТ)

Ранняя спасительная ЛТ дает возможность излечить пациентов с повышенным уровнем ПСА после РПЭ. В исследовании Boorjian и соавт. сравнивали спасительную ЛТ (n = 856) и наблюдение (n = 1801). Согласно результатам, спасительная ЛТ позволяет снизить риск системного прогрессирования на 75% [1057]. По данным исследований RAVES и RADICAL, в которых изучали спасительную ЛТ после РПЭ у пациентов с уровнем ПСА >0,1–0,2 нг/мл, пятилетняя ВСБР составила 88% [953, 1058].

Уровень ПСА на момент биохимического рецидива является прогностическим фактором эффективности ЛТ [1057]. Более чем у 60% больных, которым проводится ЛТ до подъема уровня ПСА >0,5 нг/мл, удается достичь неопределяемого уровня [1059–1062], а пятилетняя ВБП составляет около 80% [1063]. В ретроспективный анализ включено 635 больных, у которых развился биохимический и/или местный рецидив после РПЭ. Авторы сравнивали наблюдение (n = 397) и спасительную ЛТ в течение двух лет после биохимического рецидива (n = 160). Согласно результатам, спасительная ЛТ коррелировала с трехкратным увеличением канцероспецифической выживаемости по сравнению с наблюдением (p < 0,001). Спасительная ЛТ также эффективна у больных с коротким временем удвоения ПСА [1064].

Критерии биохимического рецидива ЕАУ прошли внешнюю валидацию, и их можно использовать для определения тактики лечения [1010]. Несмотря на показания к спасительной ЛТ, наблюдение может быть приемлемым вариантом при времени удвоения ПСА более 12 месяцев и других благоприятных факторах, включая время до биохимического рецидива >3 лет, стадию ≤pT3a, группу ISUP ≤2/3 [1005, 1065]. Результаты исследований представлены в табл. 6.3.2.

Хотя биохимический рецидив в настоящее время широко рассматривается в качестве суррогатного маркера рецидива РПЖ, появление метастазов, канцероспецифическая и общая выживаемость являются клинически более важными конечными точками для определения тактики лечения. В систематическом обзоре и метаанализе показано положительное влияние спасительной ЛТ на общую и канцероспецифическую выживаемость у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ. Спасительную ЛТ необходимо начинать у пациентов с быстрой кинетикой уровня ПСА после РПЭ, когда уровень ПСА не превышает 0,4 нг/мл [1005]. По данным международного многоцентрового анализа объединенных данных РКИ, выживаемость без метастазов является наиболее точным суррогатным критерием общей выживаемости [1066, 1067]. В таблице 6.3.3 представлены результаты последних исследований по клинически значимым конечным точкам после спасительной ЛТ.

Таблица 6.3.2. Отдельные исследования по спасительной ЛТ после РПЭ, стратифицированные по уровню ПСА до ЛТ* (сTхсN0M0, без ПЭТ/КТ)

Автор	n	Медиана наблюдения, месяцы	Уровень ПСА перед ЛТ, нг/мл, медиана	Доза ЛТ ГТ	Отсутствие признаков биохимического прогрессирования/ВБП, годы	Пятилетние результаты
Bartkowiak и соавт., 2018 [1068]	464	71	0,31	66,6 Гр	54% (5,9)	73% и 56% при уровне ПСА < 0,2 и ≥ 0,2 нг/мл (p < 0,0001)
Soto и соавт., 2012 [1069]	441	36	< 1 (58%)	68 Гр 24% ГТ	63/55% (3 года; ГТ/нет ГТ)	44%/40% (ГТ/нет ГТ)
Stish и соавт., 2016 [1059]	1106	107	0,6	68 Гр 16% ГТ	50% (5) 36% (10)	44% и 58% при уровне ПСА ≤ 0,5 и > 0,5 нг/мл (p < 0,001)
Tendulkar и соавт., 2016 [1070]	2460	60	0,5	66 Гр 16% ГТ	56% (5)	В зависимости от уровня ПСА до спасительной ЛТ: <0,2 нг/мл – 71%, 0,21–0,5 нг/мл – 63%, 0,51–1,0 нг/мл – 54%, 1,01–2,0 нг/мл – 43%, >2 нг/мл – 37% (p < 0,001)

* ГТ может влиять на показатель «отсутствие биохимических признаков заболевания» или «выживаемость без прогрессирования». Чтобы облегчить сравнение, включены пятилетние показатели, рассчитанные по методу Каплана–Майера.

Таблица 6.3.3. Последние исследования, в которых описаны клинически значимые конечные точки после спасительной ЛТ (сТхсN0M0, без ПЭТ/КТ; большинство пациентов не получали ГТ)

Автор	Год	n	Медиана наблюдения, мес	Режим	Показатели
Bartkowiak и соавт., 2018 [1068]	2017	464	71	66,6 Гр (59,4–72) Без ГТ	5,9-летняя общая выживаемость При уровне ПСА до спасительной ЛТ < 0,1 нг/мл – 98% При уровне ПСА ≥ 0,1 нг/мл – 92% (p = 0,005)
Jackson и соавт., 2014 [1071]	2014	448	64	68,4 Гр Без ГТ	5-летняя частота развития метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ < 0,1 нг/мл – 5% При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≥ 0,1 нг/мл – 29% (p < 0,0001) Пятилетняя частота развития метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ < 0,1 нг/мл – 2% При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≥ 0,1 нг/мл – 7% (p < 0,0001) Общая выживаемость При уровне ПСА до спасительной ЛТ < 0,1 нг/мл – 97% При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≥ 0,1 нг/мл – 90% (p < 0,0001)
Stish и соавт., 2016 [1059]	2016	1106	107	68 (64,8–70,2) Гр 39% 2-мерное планирование, включая 16% ГТ	5- и 8,9-летняя частота развития метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≤ 0,5 нг/мл – 7% и 12% При уровне ПСА до спасительной ЛТ > 0,5 нг/мл – 14% и 23% (p < 0,001) 5 и 8,9-летняя частота развития метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≤ 0,5 нг/мл – < 1% и 6% При уровне ПСА до спасительной ЛТ > 0,5 нг/мл – 5% и 10% (p = 0,02) 5- и 8,9-летняя частота развития метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≤ 0,5 нг/мл – 94% и 86% При уровне ПСА до спасительной ЛТ > 0,5 нг/мл – 91% и 78% (p = 0,14)
Tendulkar и соавт., 2016 [1070]	2016	2460	60	66 Гр (64,8–68,4), 16% получали ГТ	10-летние показатели отдаленных метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ 0,01–0,2 нг/мл – 9% При уровне ПСА до спасительной ЛТ 0,21–0,50 нг/мл – 15% При уровне ПСА до спасительной ЛТ 0,51–1,0 нг/мл – 19% При уровне ПСА до спасительной ЛТ 1,01–2,0 нг/мл – 20% При уровне ПСА до спасительной ЛТ > 2 нг/мл – 37%, p < 0,001

6.3.5.1.2. Спасительная лучевая терапия в комбинации с гормональной терапией (сТхсN0M0, без ПЭТ/КТ)

Результаты исследования RTOG 9601 свидетельствуют о повышении канцероспецифической и общей выживаемости при добавлении к спасительной ЛТ бикалутамида (150 мг внутрь) в течение двух лет [1072]. Согласно результатам исследования GETUG-AFU 16, аналоги ЛГРГ в течение 6 месяцев повышают пятилетнюю ВБП, уменьшают риск биохимического рецидива и в некоторой степени улучшают выживаемость без отдаленных метастазов. Показатели безрецидивной и общей выживаемости после спасительной ЛТ в комбинации с гозерелином или плацебо сопоставимы [1073]. В таблице 6.3.4 представлен обзор двух РКИ.

В трех РКИ показана эффективность комбинации ГТ и спасительной ЛТ. При интерпретации результатов необходимо учитывать, что в исследовании RTOG 9601 использовали не применяемую в настоящее время дозу облучения (<66 Гр) и технику ЛТ. К настоящему времени нет ответа

на вопрос о профиле риска пациента, при котором показана комбинированная терапия, и оптимальном препарате (аналоги ЛГРГ или бикалутамид). При определении тактики можно использовать классификацию риска EAU [1005, 1010].

В одном из этих РКИ (RTOG 9601) описано повышение общей выживаемости, а в другом – выживаемости без метастазов, но из-за методологических неточностей по наблюдению и профилю риска остается непонятным, каким пациентам следует назначать ГТ, какой препарат и на какой период времени. При высоком риске прогрессирования РПЖ (уровень ПСА $\geq 0,7$ нг/мл, индекс Gleason ≥ 8 баллов) эффективна спасительная ЛТ в комбинации с двухлетним курсом ГТ; при промежуточном риске (уровень ПСА $< 0,7$ нг/мл, индекс Gleason < 8 баллов) достаточно ГТ в течение 6 месяцев. При низком риске (уровень ПСА $< 0,5$ нг/мл, индекс Gleason < 8 баллов) можно провести спасительную ЛТ в режиме монотерапии. В подгруппе пациентов с уровнем ПСА от 0,61 до 1,5 ($n = 253$) антиандрогены дают преимущество в общей выживаемости (отношение рисков 0,61, 95% ДИ 0,39–0,94). Раннее проведение спасительной ЛТ (уровень ПСА 0,6 нг/мл, $n = 389$) не приводит к улучшению общей выживаемости (отношение рисков 1,16, 95% ДИ 0,79–1,70), но сопровождается увеличением риска смерти по другим причинам заболевания (подраспределение отношения рисков 1,94, 95% ДИ 1,17–3,20, $p = 0,01$) и вероятности развития поздних кардиологических и неврологических осложнений III–V степени (ОШ 3,57, 95% ДИ 1,09–15,97, $p = 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о том, уровень ПСА до ЛТ является прогностическим маркером эффективности ГТ в комбинации со спасительной ЛТ. При этом ГТ улучшает результаты отсроченной спасительной ЛТ (уровень ПСА $> 0,6$ нг/мл), но длительная ГТ не влияет на общую выживаемость больных, получивших раннюю спасительную ЛТ (ПСА $< 0,6$ нг/мл) [1074].

Авторы литературного обзора рекомендовали проводить стратификацию риска на основании уровня ПСА до ЛТ ($< 0,5$, 0,6–1,0, $> 1,0$ нг/мл), состояния хирургического края (положительный) и группы ISUP для определения показаний к комбинации ГТ и ЛТ [1075]. В ретроспективном многоцентровом исследовании ($n = 525$) показано, что одновременная ГТ снижает риск развития метастазов только у пациентов с более агрессивным РПЖ (стадия рТ3b/4 и группа ISUP > 4 или стадия рТ3b/4 и уровень ПСА на момент начала ЛТ $> 0,4$ нг/мл) [1076]. По данным ретроспективного анализа, включавшего 1125 пациентов, стадия РПЖ \geq рТ3b, индекс Gleason ≥ 8 баллов и уровень ПСА на момент спасительной ЛТ > 5 нг/мл являются факторами риска клинического рецидива. Длительная ГТ особенно эффективна у больных с двумя и более факторами риска. Для пациентов с одним фактором риска достаточно короткого курса ГТ, а при их отсутствии одновременная ГТ неэффективна [1077].

Таблица 6.3.4. Рандомизированные исследования, в которых сравнивали спасительную ЛТ в режиме монотерапии и в комбинации с ГТ

Автор	Год	n	Группы риска	Медиана наблюдения, месяцы	Режим	Результат
GETUG-AFU 16, 2019 [1073]	2016	369 ЛТ + ГТ 374 ЛТ	Группа ISUP $\leq 2/3$ – 89%, Группа ISUP ≥ 4 – 11% cN0	63	66 Гр + аналоги ЛГРГ в течение 6 месяцев 66 Гр	Пятилетняя ВБП 80% $p < 0,0001$ Пятилетняя ВБП 62%
RTOG 9601, 2017 [1072]	2017	384 ЛТ + ГТ 376 ЛТ	pT2 R1, pT3 cN0	156	64,8 Гр + бикалутамид в течение 24 месяцев 64,8 Гр + плацебо	12-летняя канцероспецифическая выживаемость – 14% $p = 0,005$ 12-летняя канцероспецифическая выживаемость – 23% 12-летняя общая выживаемость – 76% $p = 0,04$ 12-летняя общая выживаемость – 71% 12-летняя канцероспецифическая выживаемость – 5,8% $p < 0,001$ 12-летняя канцероспецифическая выживаемость – 13,4%

6.3.5.1.2.1. Доза, поля облучения, осложнения

В различных исследованиях авторы пытаются определить границы «клинического таргетного объема» РПЖ [1078-1081] и соседних органов, находящихся в зоне риска развития осложнений [1082]. Учитывая различия в технике и ограничениях дозы, к настоящему времени не достигнуто консенсуса. Спасительная ЛТ малого таза (\pm ГТ) дает преимущество в ВСБР, но не выживаемости без метастазов, вследствие чего необходимо взвешивать преимущества и возможные осложнения [1083].

К настоящему времени точно не определена оптимальная доза спасительной ЛТ. Она должна составлять не менее 64 Гр на ложе ПЖ (\pm ложе семенных пузырьков в зависимости от морфологической стадии после РПЭ) [958, 1060, 1084]. В систематическом обзоре показана корреляция уровня ПСА до ЛТ и дозы облучения с биохимическим рецидивом. Безрецидивная выживаемость снижается на 2,4% на каждые 0,1 нг/мл ПСА и увеличивается на 2,6% на каждый дополнительный 1 Гр. Оптимальный вариант ЛТ заключается в подведении дозы более 70 Гр при минимально возможном уровне ПСА [990]. Комбинация стадии рТ, состояния хирургического края, индекса Gleason и уровня ПСА перед спасительной ЛТ связана с риском биохимического прогрессирования, развития метастазов и общей смертностью [950, 1086, 1087]. В исследовании 894 пациентов с РПЖ стадии N0 подводимая доза варьировала от 64 до ≥ 74 Гр в зависимости от группы риска, определяемой по исходному уровню ПСА ($<0,1$, $0,1-0,2$, $0,2-0,4$ и $>0,4$ нг/мл) и группе ISUP (≤ 1 , $2/3$ или ≥ 4) [1088]. В обновленной номограмме Stephenson доза облучения при спасительной ЛТ и проведение ГТ являются прогностическими факторами биохимического рецидива и развития отдаленных метастазов [1070].

В табл. 6.3.5 представлены результаты двух РКИ. В исследовании SAKK 57% пациентов проводилась ЛТМИ в комбинации с IGRT [958], а в китайском исследовании ее выполняли всем больным [1089]. Ни одному из пациентов перед рандомизацией не назначали ПЭТ/КТ с ПСМА. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях была ВСБР, которая не повышалась при подведении более высоких доз. Тем не менее, при анализе подгрупп в китайском исследовании показано улучшение ВСБР при индексе Gleason 8-10 баллов (79,7% и 55%, $p = 0,049$). В данном исследовании пациенты получали адъювантную или спасительную ЛТ; размер выборки был небольшим ($n = 144$). В настоящее время трудно сделать окончательные выводы по оптимальной дозе ЛТ, в связи с чем необходимо получить отдаленные результаты.

Таблица 6.3.5. Рандомизированные исследования, в которых оценивали эскалацию дозы ЛТ без ГТ и исходной ПЭТ/КТ

Автор	n	Популяция	Доза ЛТ	Медиана наблюдения	Первичный оцениваемый критерий	Результат
SAKK 09/10, 2021 [958]	350	pT2a-3b R0-R1 pN0 или cN0 Неопределяемый уровень ПСА после РПЭ ($<0,1$ нг/мл) или сохранение повышенного уровня ПСА ($>0,1$ нг/мл и $<0,4$ нг/мл)	64 Гр и 70 Гр ГТ не проводилась VMAT + IGRT: 57% ЛТ с 3-мерным планированием: 43%	6,2 года	ВСБР	6-летняя ВСБР – 62 и 61%; общая выживаемость не отличалась Отдаленные осложнения: со стороны ЖКТ II степени: 7,3% и 20% Со стороны ЖКТ III степени: 4,2% и 2,3% р для осложнений $>II/III$ степени: 0,009
Исследование III фазы Qi X и соавт., 2020 [1089]	ЛТ + ГТ (n = 384) ЛТ (n = 376)	pT2-4 R0-R1 pN0 или cN0 Медиана уровня ПСА перед ЛТ: 0,2 нг/мл	66 Гр и 72 Гр Всем пациентам выполнялась VMAT + IGRT ГТ не проводилась При РПЖ высокого риска (pT3-4, индекс Gleason: 8-10 баллов, уровень ПСА >20 нг/мл) ЛТ на область всего таза: 126 (87,5%)	49 месяцев	ВСБР	4-летняя ВСБР – 75,9% и 82,6% $p >0,05$ При РПЖ высокого риска (индекс Gleason: 8-10 баллов): 55,7% и 79,7% $p <0,049$ Отдаленные осложнения: со стороны ЖКТ и МПС II степени ($p >0,05$) Не описано осложнений III степени

Спасительная ЛТ также может вызывать осложнения. В исследовании, включавшем 464 пациентов, которым проводилась спасительная ЛТ с медианой дозы 66,6 Гр (максимально до 72 Гр), частота ранних осложнений II степени со стороны ЖКТ и МПС составила по 4,7%. У двух больных развились отдаленные осложнения со стороны ЖКТ III степени. Случаев тяжелых осложнений со стороны МПС не наблюдалось. Частота поздних осложнений II степени составила 4,7% (ЖКТ) и 4,1% (МПС) соответственно, а у 4,5% пациентов развилась стриктура уретры [1068].

По данным РКИ, посвященного оценке эскалации дозы спасительной ЛТ ($n = 350$), частота ранних осложнений со стороны МПС II и III степени составила 13,0 и 0,6% соответственно при дозе 64 Гр и 16,6 и 1,7% соответственно при дозе 70 Гр. Осложнения со стороны ЖКТ II и III степени при дозе 64 Гр развились у 16,0 и 0,6%, а при дозе 70 Гр – у 15,4 и 2,3% больных соответственно. Данные по отдаленным осложнениям к настоящему времени не опубликованы [1090, 1091]. При более высокой дозе облучения чаще развиваются поздние осложнения со стороны ЖКТ II и III степени, хотя различия в качестве жизни отсутствуют. Тем не менее, уменьшение дозы, подводимой к прямой кишке, проводилось достаточно произвольным образом, поскольку в 44% случаев использовалось устаревшее 3-мерное планирование [958].

При эскалации дозы более 72 Гр и/или до медианы 76 Гр значительно увеличивается частота тяжелых лучевых осложнений, особенно со стороны МПС, даже при использовании новых методов планирования и современных методик ЛТ [1092, 1093]. Например, ЛТМИ имеет более низкий риск осложнений со стороны ЖКТ II степени по сравнению с 3D-КЛТ (10,2 и 1,9%; $p = 0,02$), но при этом вид ЛТ не оказывает влияния на относительно высокий уровень осложнений со стороны МПС (через 5 лет: 3D-КЛТ – 15,8%; ЛТМИ – 16,8%) [1092]. В РКИ, посвященном сравнению 66 Гр и 72 Гр у всех пациентов, получавших ЛТМИ и IGRT ($n = 144$), не выявлено различий в частоте осложнений со стороны ЖКТ и МПС [1089]. При медиане дозы спасительной ЛТМИ 76 Гр пятилетний риск осложнений II–III степени со стороны МПС и ЖКТ увеличивается до 22 и 8% соответственно [1093]. Рекомендуемая доза облучения составляет не менее 66 Гр, и ее можно повышать до 72 Гр [1068, 1090].

6.3.5.1.2.2. Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии (сТх CN0/1) (с ПЭТ/КТ)

В проспективном исследовании, включавшем 323 пациента с биохимическим рецидивом, в 62% случаев тактика лечения была изменена по результатам ПЭТ/КТ с ПСМА по сравнению со стандартными методами. Как следствие, у меньшего числа больных не была установлена локализация рецидива (77 и 19%, $p < 0,001$) и в значительно большем проценте случаев выявлены отдаленные метастазы (11 и 57%) [463]. В другом проспективном исследовании в подгруппе из 119 пациентов с биохимическим рецидивом и низким уровнем ПСА ($< 0,5$ нг/мл) тактика лечения изменилась в 30,2% случаев [983]. Данные по влиянию на онкологические показатели не опубликованы. В проспективном исследовании, включавшем 272 пациента с ранним биохимическим рецидивом после РПЭ, показано, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА позволяет определить тактику лечения (местное или системное) даже при низком уровне ПСА (0,2–1 нг/мл) [985].

В одноцентровом исследовании ретроспективно оценивали 164 пациентов из проспективной базы данных, которым проводилась ПЭТ/КТ с ПСМА при повышении уровня ПСА после РПЭ $< 0,5$ нг/мл. При отрицательном результате ПЭТ/КТ у 85% пациентов наблюдался ответ на спасительную ЛТ (23/27) по сравнению с дальнейшим повышением уровня ПСА у 65% больных, не получавших ЛТ (22/34). При этом спасительная ЛТ была эффективна у 29 из 36 пациентов с опухолевым очагом в ложе ПЖ на ПЭТ/КТ [1094]. Таким образом, ПЭТ/КТ с ПСМА позволяет стратифицировать пациентов в группу с хорошим ответом (отрицательный результат ПЭТ/КТ или рецидив в ложе ПЖ) и плохим ответом (положительный результат или отдаленные метастазы) на спасительную ЛТ. Поскольку не проводилось проспективных исследований III фазы (по оценке канцероспецифической или общей выживаемости), необходимо подтвердить эти результаты, чтобы можно было дать рекомендации.

В одноцентровом открытом РКИ II/III фазы EMPIRE-1 сравнивали ПЭТ/КТ с ^{18}F -флуцикловином со стандартными методами перед спасительной ЛТ. У 365 пациентов был определяемый уровень ПСА после РПЭ, но при отрицательном результате стандартных методов больных рандомизировали в группу ЛТ, объем которой определялся по данным стандартных методов или их комбинации с ПЭТ/КТ. Из анализа исключены 4 пациента со стадией M1 в группе ПЭТ/КТ. При стадии cN1 проводилось облучение тазовых ЛУ без буста на метастазы. Медиана наблюдения составила 3,5 года. При скорректированном анализе ВВП была выше в исследуемой группе (отношение риска: 2,04, 95% ДИ: 1,06–3,93, $p = 0,0327$) [1050].

6.3.5.1.2.3. Терапия, направленная на метастазы при rcN+ (с ПЭТ/КТ)

Для выявления метастазов у пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения стали чаще применять ПЭТ/КТ с ПСМА. В обзоре, включавшем 30 исследований ($n = 4476$), показано, что на основании результатов ПЭТ/КТ изменение стадии происходит в 38% случаев при поражении тазовых

ЛУ и 13% случаев при метастазах в ЛУ другой локализации [982]. Вероятность положительного результата ПЭТ/КТ с ПСМА возрастает с увеличением уровня ПСА, с 33% (95% ДИ 16–51) при уровне <0,2 нг/мл до 45% (39–52), 59% (50–68), 75% (66–84) и 95% (92–97) при уровне 0,2–0,49, 0,5–0,99, 1,00–1,99 и >2,00 нг/мл соответственно [982]. Результаты анализа указывают на высокую чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА при поздних стадиях РПЖ – 75 и 99% соответственно (по очагам).

Пациентам с рецидивом после местного лечения (включая стадию cN+ и тщательно отобранных больных РПЖ стадии M1) можно предложить терапию, направленную на метастазы, с целью отсрочить начало системной терапии. В крупном ретроспективном многоцентровом исследовании изучали терапию, направленную на метастазы, у пациентов с выявленными на ПЭТ/КТ метастазами в ЛУ (263 больных в изучаемой группе и 1816 в группе стандартного лечения, подобранной в соотношении 3:1). Терапия, направленная на метастазы, включала спасительную ТЛАЭ (n = 166) и стереотаксическую ЛТ (SABR) (n = 97). При медиане наблюдения 70 месяцев пятилетняя канцероспецифическая выживаемость была выше в лечебной группе (98,6 и 95,7%, p < 0,01 соответственно), однако следует с осторожностью интерпретировать эти результаты, учитывая ретроспективный характер данных, в связи с чем их необходимо валидировать в проспективном исследовании [1095].

В другом ретроспективном исследовании сравнивали SABR (n = 309) с электроивным облучением ЛУ (n = 197) у пациентов с выявленным на ПЭТ/КТ поражением нескольких ЛУ после РПЭ (n = 506 пациентов, у 365 диагностирован рецидив стадии N1). Частота рецидива в ЛУ при медиане наблюдения 36 месяцев была ниже в группе ЛТ (2%) по сравнению с SABR (18%), но ценой более высокой частоты осложнений [999]. Эти результаты необходимо подтвердить в проспективных исследованиях, чтобы можно было дать рекомендации. Таким образом, SABR показана только тщательно отобранным пациентам. В разделе 6.4.7 описана терапия, направленная на метастазы.

В исследовании II фазы оценивали биохимический ответ после ПЭТ с ¹⁸F-DCFPyL/MPT с последующим проведением терапии, направленной на метастазы. Общая частота биохимического ответа, определяемая как снижение уровня $\geq 50\%$, составила 60%, включая 22% больных с полным биохимическим ответом [1097].

Phillips и соавт. опубликовали результаты исследования II фазы ORIOLE (Observation vs. Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer – наблюдение и стереотаксическая лучевая терапия при олигометастатическом раке предстательной железы), в котором пациентов с гормончувствительным олигометастатическим РПЖ рандомизировали в группу SABR и наблюдения [1098]. Основным оцениваемым показателем была пропорция пациентов с прогрессированием через 6 месяцев. Всего рандомизировано 45 больных. Прогрессирование наблюдалось в 61% и 19% случаев соответственно. В дополнительном анализе показано, что при консолидации очагов, положительных на ПЭТ/КТ с ПСМА, снижался риск появления новых образований через 6 месяцев (16% и 73%; p = 0,0006).

В обзоре по роли методов визуализации нового поколения (МРТ всего тела и ПЭТ с холином или флуцикловином, NaF или ПСМА) в выявлении рецидивного олигометастатического гормончувствительного РПЖ показано, что ПЭТ с ПСМА и холином дают важную информацию для последующей терапии, направленной на метастазы [1099]. Тем не менее, такие исследования по-прежнему рассматриваются в качестве экспериментальных, поскольку не подтверждено клиническое значение полученных результатов. Терапия, направленная на метастазы, у пациентов с РПЖ стадии M1 описана в разделе 6.4.7.

6.3.5.1.3. Спасительная лимфаденэктомия

В ряде ретроспективных анализов [1100–1102] и систематическом обзоре [1103] оценивали хирургическое лечение метастазов в тазовых ЛУ. Описанные показатели пятилетней ВСБР составляют от 6 до 31%, а пятилетняя общая выживаемость – около 84% [1103]. Частота биохимического рецидива зависит от исходного уровня ПСА, локализации и числа положительных ЛУ [1104]. Дополнительное облучение путей лимфатического оттока после ТЛАЭ позволяет снизить частоту биохимического рецидива [1105]. В многоцентровом ретроспективном исследовании показано, что отдаленные результаты спасительной ТЛАЭ ниже, чем было описано в исследованиях с коротким наблюдением [1106]. Показатели десятилетней ВСБР составляют 11%. Риск смерти от РПЖ ниже у пациентов со снижением уровня ПСА после спасительной ТЛАЭ и больных, получающих ГТ в течение 6 месяцев после ТЛАЭ [1106]. Тем не менее убедительные доказательства онкологической эффективности спасительной ТЛАЭ по-прежнему отсутствуют [1103].

6.3.5.1.4. Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии

Подробности описаны в разделе 6.2.5.4 «Адъювантная лучевая терапия». Основной вывод РКИ III фазы, посвященных сравнению адъювантной ЛТ и ранней спасительной ЛТ при медиане наблюдения 5 лет, состоит в том, что подавляющему большинству пациентов не требуется адъювантная ЛТ [953–957].

Тем не менее, чтобы сделать окончательные выводы, необходимо получить отдаленные результаты (10 лет) и данные по выживаемости без метастазов. Из-за небольшого числа пациентов с комбинацией факторов высокого риска в трех исследованиях (всего около 20%) адъювантная ЛТ остается рекомендованным методом лечения у тщательно отобранных больных не менее чем с двумя из трех факторов высокого риска (например, pT3/R1/группа ISUP >3). Целесообразность данного подхода подтверждена в ретроспективных исследованиях [957, 959].

6.3.5.2. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после лучевой терапии

Возможные варианты лечения включают ГТ или местное лечение. В систематический обзор и метаанализ включены все исследования, посвященные сравнению эффективности и осложнений спасительной РПЭ, HIFU, криотерапии, SBRT, низкодозной и высокодозной брахитерапии при лечении местного рецидива после радикальной ЛТ [1107]. Авторы оценивали ВСБР через 2 года и 5 лет. Между различными методами не выявлено различий в безрецидивной выживаемости. Пятилетняя ВСБР варьирует от 50% после криотерапии до 60% после высокодозной брахитерапии и SBRT. Авторы показали, что частота серьезных нежелательных явлений со стороны МПС после РПЭ и HIFU превышает 21%, а при повторном облучении составляет 4,2–8,1%. Кроме того, различие в серьезных нежелательных явлениях со стороны ЖКТ также в пользу повторного облучения, особенно высокодозной брахитерапии [1107]. Из-за методологических ограничений обзора (большинство исследований представляли собой серии наблюдений без контрольной группы; выявлены значительные различия в критериях исходов) данные литературы не позволяют дать убедительные рекомендации по выбору какого-либо из этих методов. Далее представлен обзор наиболее важных результатов по каждому из методов и возможные показания.

6.3.5.2.1. Спасительная радикальная простатэктомия

Частота осложнений после спасительной РПЭ выше по сравнению с первичной операцией из-за риска фиброза и плохого заживления раны после облучения [1108].

6.3.5.2.1.1. Онкологические результаты

По данным систематического анализа литературы, проведенного Chade и соавт., показатели пяти- и десятилетней ВСБР после спасительной РПЭ составляют 47–82 и 28–53% соответственно, а десятилетней канцероспецифической и общей выживаемости – 70–83 и 54–89% соответственно. Уровень ПСА до операции и индекс Gleason при биопсии ПЖ являются наиболее сильными прогностическими факторами локализованного РПЖ, прогрессирования и канцероспецифической выживаемости [1109]. В многоцентровом исследовании, включавшем 414 пациентов, пятилетняя ВСБР, канцероспецифическая и общая выживаемость составили 56,7, 97,7 и 92,1% соответственно [1110]. Независимыми прогностическими факторами биохимического рецидива были стадия \geq T3b (ОШ 2,348) и индекс Gleason (ОШ до 7,183 при показателе >8 баллов) (см. таблицу 6.3.6).

Таблица 6.3.6. Онкологические результаты серий по спасительной РПЭ

Автор	n	Медиана наблюдения, мес.	Морфологически подтвержденный локализованный РПЖ	Частота положительного края, %	Поражение ЛУ, %	Вероятность ВСБР, %	Канцероспецифическая выживаемость	Вероятность времени, лет
Chade и соавт., 2011 [1111]	404	55	55	25	16	37	83	10 лет
Mandel и соавт., 2016 [1112]	55	36	50	27	22	49	89	5 лет
Ogaya-Pinies и соавт., 2018 [1113]	96	14	50	17	8	85*	–	14 месяцев
Marra и соавт., 2021 [1110]	414	36	46	30	16	57	98	5 лет

* Пропорция пациентов без биохимического рецидива.

6.3.5.2.1.2. Осложнения

По сравнению с первичной РПЭ спасительная операция сопровождается более высоким отдаленным риском стриктуры анастомоза (47 и 5,8%), острой задержки мочеиспускания (25,3 и 3,5%), мочевых свищей (4,1 и 0,06%), абсцессов (3,2 и 0,7%) и повреждений прямой кишки (9,2 и 0,6%) [1114]. В поздние опубликованных исследованиях показана более низкая частота этих осложнений [1108, 1109, 1112].

Спасительная РПЭ уступает первичной РПЭ по функциональным результатам – частота недержания мочи составляет от 21 до 90%, а ЭД развивается практически у всех пациентов (см. таблицу 6.3.7) [1109, 1112].

Таблица 6.3.7. Периоперационные осложнения в сериях по спасительной РПЭ, включающих не менее 30 пациентов

Автор	n	Повреждение прямой кишки, %	Стриктуры анастомоза, %	Осложнения III–IV степени по Clavien	Кровопотеря, мл, средняя, диапазон
Ward и соавт., 2005 [1115]	138	5	22	–	–
Sanderson и соавт., 2006 [1116]	51	2	41	6	–
Gotto и соавт., 2010 [1114]	98	9	41	25	–
Gontero и соавт., 2019 [1108]	395	1,6	25	3,6	10,1

6.3.5.2.1.3. Выводы по спасительной радикальной простатэктомии

Спасительная РПЭ показана только пациентам с минимальными сопутствующими заболеваниями, ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, уровнем ПСА до операции <10 нг/мл, группой ISUP ≤2–3, отсутствием поражения ЛУ и отдаленных метастазов и исходной стадией T1 или T2 [1109].

В метаанализе и систематическом обзоре местной спасительной терапии после ЛТ показано, что повторное облучение (SBRT, высокодозная или низкодозная брахитерапия) вызывают меньше серьезных осложнений со стороны МПС, чем РПЭ, а высокодозная брахитерапия – меньше серьезных осложнений со стороны ЖКТ, чем РПЭ [1107].

6.3.5.2.2. Спасительная криоабляция предстательной железы

6.3.5.2.2.1. Онкологические результаты

Спасительная криоабляция рассматривается как альтернатива РПЭ, поскольку ее потенциальным преимуществом является меньшая травматичность при сопоставимой эффективности.

Опубликованы результаты систематического обзора, включавшего 32 исследования по спасительной криоабляции (n = 5513). Подавляющему числу пациентов выполнена криоабляция всей железы (93%). В скорректированном объединенном анализе показано, что двухлетняя ВСБР составила 50,25% (95% ДИ 44,10–56,40%). При этом убедительность доказательств была низкой. В таблице 6.3.8 представлены результаты самых крупных исследований по спасительной криоабляции, в которых описаны онкологические результаты (только ВСБР) [1107].

Таблица 6.3.8. Онкологические результаты серий по спасительной криоабляции, включающих не менее 250 пациентов

Автор	n	Медиана наблюдения, мес.	Временная точка для оценки показателей, годы	Вероятность ВСБР	Критерии рецидива
Ginsburg и соавт., 2017 [1117]	898	19,0	5	71,3%	Phoenix
Spiess и соавт., 2010 [1118]	480	40,8	3,4	39,6%	ПСА >0,5 нг/мл
Li и соавт., 2015 [1119]	486	18,2	5	63,8%	Phoenix
Kovac и соавт., 2016 [1120]	486	18,2	5	75,5% (надир ПСА ≤0,4 нг/мл); 22,1% (надир ПСА ≥0,4 нг/мл)	Phoenix
Ahmad и соавт., 2013 [1121]	283	23,9	3	67,0% (надир ПСА ≤1 нг/мл); 14,0% (надир ПСА >1 нг/мл)	Phoenix
Pisters и соавт., 2008 [1122]	279	21,6	5	58,9% (ASTRO); 54,5% (Phoenix)	ASTRO и Phoenix

6.3.5.2.2.2. Осложнения

Основные осложнения включают недержание мочи, задержку мочи вследствие инфравезикальной обструкции, ректоуретральный свищ и ЭД. В систематическом обзоре и метаанализе [1107] показано, что скорректированная объединенная частота серьезных осложнений со стороны МПС составляет 15,44% (95% ДИ 10,15–21,54%). Убедительность доказательств также была низкой. В таблице 6.3.9 представлены результаты самых крупных исследований по спасительной криоабляции, в которых описаны осложнения со стороны МПС.

Таблица 6.3.9. Периоперационные осложнения, эректильная функция и недержание мочи в отдельных сериях по спасительной криоабляции, включающих не менее 100 пациентов

Автор	n	Временная точка для оценки показателей, годы	Недержание, %	Обструкция/ острая задержка мочеиспускания, %	Ректоуретральный свищ, %	ЭД, %
Li и соавт., 2015 [1119]	486	12	33,3	21,7	4,7	71,3
Ahmad и соавт., 2013 [1121]	283	12	12,0	8,1	1,8	83,0
Pisters и соавт., 2008 [1122]	279	12	4,4	3,2	1,2	–
Cespedes и соавт., 2003 [1123]	143	Медиана 27,0	28,0	14,0	–	–
Chin и соавт., 2007 [1124]	118	Медиана 18,6	6,7	–	3,3	–

6.3.5.2.2.3. Выводы по спасительной криоабляции предстательной железы

Спасительная криоабляция имеет плохую доказательную базу со значительной неопределенностью по отдаленным онкологическим результатам. Кроме того, метод связан с серьезными осложнениями. Как следствие, спасительную криоабляцию рекомендуется проводить только в опытных центрах в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований.

6.3.5.2.3. Спасительное повторное облучение

6.3.5.2.3.1. Спасительная брахитерапия при рецидиве после лучевой терапии

Кандидатами для высокодозной или низкодозной брахитерапии являются тщательно отобранные пациенты с хорошим общим состоянием, первично-локализованным РПЖ, хорошей функцией мочеиспускания и гистологически подтвержденным местным рецидивом.

В систематический обзор включено 16 исследований (4 проспективных) по высокодозной и 32 исследования (2 проспективных) по низкодозной брахитерапии [1107]. Большинству пациентов (>85%) проводилась брахитерапия всей железы. При скорректированном объединенном анализе двухлетняя ВСБР для высокодозной и низкодозной брахитерапии составила 77% (95% ДИ 70–83%) и 81% (95% ДИ 74–86%) соответственно, а пятилетние показатели – 60% (95% ДИ 52–67%) и 56% (95% ДИ 48–63%). Как отмечалось выше, после брахитерапии реже наблюдаются серьезные осложнения со стороны МПС по сравнению с РПЭ и HIFU – 8% (95% ДИ 5,1–11%) и 8,1% (95% ДИ 4,3–13%) для высокодозной и низкодозной брахитерапии соответственно. Серьезные осложнения со стороны ЖКТ встречаются очень редко как после высокодозной (0%, 95% ДИ: 0–0,2%), так и при низкодозной брахитерапии (1,5%, 95% ДИ: 0,2–3,4%). Таким образом, оба вида брахитерапии представляют собой эффективные методы лечения с приемлемым профилем

токсичности, хотя исследования включали небольшое число пациентов и в них, вероятно, описаны не все осложнения. Как следствие, спасительную брахитерапию рекомендуется проводить только в опытных центрах в рамках РКИ или проспективных реестровых исследований (см. таблицу 6.3.10).

Таблица 6.3.10. Осложнения и выживаемость без биохимического рецидива в отдельных сериях по спасительной брахитерапии, включающих не менее 100 пациентов

Автор	Дизайн исследования	n и тип брахитерапии	Медиана наблюдения, мес.	Осложнения	Выживаемость без биохимического рецидива
Lopez и соавт., 2019 [1125]	Многоцентровое ретроспективное	Высокодозная брахитерапия – 75 Низкодозная брахитерапия – 44	52	Частота поздних осложнений III степени и выше со стороны МПС и ЖКТ – 23,5%	5-летняя: (95% ДИ 65,9–75,9%)
Crook и соавт., 2019 [1126]	Многоцентровое проспективное	Низкодозная брахитерапия – 100	54	Комбинированная частота поздних осложнений III степени со стороны МПС и ЖКТ – 14%	Не описано
Smith и соавт., 2020 [1127]	Одноцентровое ретроспективное	Низкодозная брахитерапия – 108	76	Частота поздних осложнений III степени и выше со стороны МПС и ЖКТ – 15,7 и 2,8%	5-летняя: 63,1% 10-летняя: 52%
Lyczek и соавт., 2009 [1128]	Одноцентровое ретроспективное	Высокодозная брахитерапия – 115	Не описано	Частота поздних осложнений III степени и выше со стороны МПС и ЖКТ – 12,2 и 0,9%	Через 40 месяцев – 60%

6.3.5.2.3.2. Спасительная стереотаксическая лучевая терапия при рецидиве после дистанционной лучевой терапии

6.3.5.2.3.2.1. Онкологические результаты и осложнения

Спасительная стереотаксическая ЛТ (SABR; CyberKnife или с применением Linac) представляет собой потенциально эффективный метод лечения местного рецидива после ЛТ. Кандидатами для SABR являются тщательно отобранные пациенты без обструкции мочевыводящих путей, с хорошим показателем шкалы IPSS, общим состоянием и гистологически подтвержденным местным рецидивом. В метаанализ и систематический обзор включено пять исследований (в основном ретроспективных, n = 206), в которых проводилась спасительная SABR. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 61,6% (95% ДИ 52,6–69,9%) [1107]. В ретроспективном многоцентровом исследовании (n = 100) медиана уровня ПСА на момент проведения спасительной SABR составила 4,3 нг/мл, а 34% пациентов в течение 12 месяцев (медиана) получали ГТ. Все рецидивы были подтверждены гистологически. Больным проводилась терапия с использованием CyberKnife с подведением дозы 6 Гр за одну фракцию (всего шесть ежедневных фракций; общая доза 36 Гр). При медиане наблюдения 30 месяцев рассчитанная трехлетняя выживаемость без второго биохимического рецидива составила 55% [1129].

В небольших ретроспективных исследованиях, включавших 50 мужчин с гистологически подтвержденным местным рецидивом и медианой уровня ПСА на момент проведения спасительной терапии 3,9 нг/мл, всего 15% пациентов получали дополнительную ГТ. Рассчитанная пятилет-

няя выживаемость без второго биохимического рецидива составила 60% (медиана наблюдения 44 месяца), что сопоставимо с результатами РПЭ, HIFU или брахитерапии [1130]. В таблице 6.3.11 представлены результаты двух крупных исследований по SABR, в которых оценивали онкологические результаты и осложнения.

Таблица 6.3.11. Осложнения и выживаемость без биохимического рецидива в отдельных сериях по спасительной SABR, включающих не менее 50 пациентов

Автор	Дизайн исследования	n и тип брахитерапии	Медиана наблюдения, мес.	Фракционирование (одна фракция/общая доза)	Осложнения	Выживаемость без биохимического рецидива
Fuller и соавт., 2020 [1130]	Одноцентровое ретроспективное	Cyber Knife – 50	44	Доза за фракцию 6,8 Гр Общая доза 34 Гр	Пятилетняя частота поздних осложнений III степени и выше со стороны МПС – 8%	Пятилетняя – 60%
Pasquier и соавт., 202 [1129]	Многоцентровое ретроспективное	CyberKnife – 100	30	Доза за фракцию 6 Гр Общая доза 36 Гр	Трехлетняя частота осложнений II степени и выше со стороны МПС – 20,8%; ЖКТ – 1%	Трехлетняя – 55%

6.3.5.2.3.2.2. Осложнения

В ретроспективном одноцентровом исследовании, включавшем 50 последовательных пациентов, отдаленные серьезные осложнения наблюдались только по домену МПС. Пятилетние показатели осложнений II+ и III+ степени составили 17 и 8% соответственно. При этом не отмечено осложнений со стороны ЖКТ >I степени. ЭД развилась у 12 из 15 пациентов с исходно нормальной эректильной функцией [1130]. В ретроспективных многоцентровых исследованиях French (GETUG; n = 100) частота трехлетних осложнений со стороны МПС и ЖКТ составила 20,8% (95% ДИ 13–29%) и 1% (95% ДИ 0,1–5,1%) соответственно [1129].

6.3.5.2.3.2.3. Резюме по спасительной стереотаксической аблативной лучевой терапии

Несмотря на впечатляющие результаты, к настоящему времени SABR выполнена лишь небольшому числу пациентов. Учитывая показатели осложнений со стороны МПС II+ степени, SABR рекомендуется проводить только отобранному пациентам в опытных центрах в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных исследований.

6.3.5.2.4. Спасительная HIFU

6.3.5.2.4.1. Онкологические результаты

Спасительная HIFU в последнее время становится альтернативным методом термальной абляции при рецидиве РПЖ после ЛТ. В систематический обзор и метаанализ включены 20 исследований (n = 1783) по спасительной HIFU [1107]. Подавляющему большинству пациентов (86%) проведена HIFU всей железы. При скорректированном объединенном анализе двухлетняя ВСБР составила 54,14% (95% ДИ 47,77–60,38%), а пятилетняя – 52,72% (95% ДИ 42,66–62,56%). При этом доказательства имеют низкую убедительность. В таблице 6.3.12 представлены онкологические результаты (только ВСБР) самых крупных исследований по спасительной HIFU.

Таблица 6.3.12. Онкологические результаты отдельных серий по спасительной HIFU, включающих не менее 20 пациентов

Автор	n	Медиана наблюдения, мес.	Временная точка для оценки показателей (годы)	Вероятность ВСБР, %	Критерии рецидива
Crouzet и соавт., 2017 [1131]	418	39,6	5	49,0%	Phoenix
Murat и соавт., 2009 [1132]	167	Средняя 18,1	3	25,0% (высокого риска) 53,0% (низкого риска)*	Phoenix, или положительный результат биопсии, или проведение дополнительного лечения
Kanthabalan и соавт., 2017 [1133]	150	35,0	3	48,0%	Phoenix
Jones и соавт., 2018 [1134]	100	12,0	1	50,0%	Надир ПСА >0,5 нг/мл или положительный результат биопсии

*Результаты стратифицированы по группе D'Amico перед ЛТ.

6.3.5.2.4.2. Осложнения

Основные осложнения спасительной HIFU включают недержание мочи, задержку вследствие инфравезикальной обструкции, ректоуретральный свищ и ЭД. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что скорректированная объединенная частота серьезных осложнений со стороны МПС составляет 22,66% (95% ДИ 16,98–28,85%) [1107]. Убедительность доказательств была низкой. В таблице 6.3.13 приводятся результаты самых крупных исследований по спасительной HIFU, в которых описаны осложнения со стороны МПС.

Таблица 6.3.13. Периоперационные осложнения, эректильная функция и недержание мочи в отдельных сериях по спасительной HIFU, включающих не менее 100 пациентов

Автор	n	Временная точка для оценки показателей (годы)	Недержание*, %	Обструкция/ острая задержка мочеиспускания, %	Ректоуретральный свищ, %	ЭД, %
Crouzet и соавт., 2017 [1131]	418	Медиана 39,6	42,3	18,0	2,3	Не описано
Murat и соавт., 2009 [1132]	167	Медиана 18,1	49,5	7,8	3,0	Не описано
Kanthabalan и соавт., 2017 [1133]	150	24	12,5	8,0	2,0	41,7
Jones и соавт., 2018 [1134]	100	12	42,0	49,0	5,0	74,0

* Критерии недержания мочи варьировали; представлены показатели по использованию не менее одной прокладки.

6.3.5.2.4.3. Выводы по спасительной HIFU

Отсутствие убедительных данных не позволяет дать рекомендации по показаниям к спасительной HIFU в рутинной клинической практике. Кроме того, спасительная HIFU связана с высоким риском осложнений. Как следствие, спасительную HIFU можно проводить только отдельным пациентам в опытных центрах в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований.

6.3.6. Гормональная терапия при рецидиве

Рабочая группа ЕАУ провела систематический обзор исследований, опубликованных после 2000 г. [1135]. Данные по эффективности ГТ после радикального лечения первичной опухоли противоречивы. В ряде исследований описан благоприятный эффект ГТ, включая РКИ, в котором авторы ответили на главный вопрос обзора (общая выживаемость 86 и 79% в пользу ранней ГТ) [1136]. В других работах не выявлено различий в эффективности ранней и отсроченной ГТ или наблюдения. В одной публикации описано отрицательное влияние ГТ [1137], что может быть связано с отбором пациентов с клинически неблагоприятными факторами для (ранней) ГТ, более интенсивным обследованием и наблюдением.

Исследуемая популяция является крайне неоднородной по биологическому поведению опухоли и, как следствие, клиническому течению. Прогностически значимым фактором для КР РПЖ было наличие отдаленных метастазов, а для канцероспецифической и общей выживаемости – короткое время удвоения ПСА, высокая группа ISUP, высокий уровень ПСА, пожилой возраст и сопутствующие заболевания. По данным ряда публикаций, включая исследование Voogjian и соавт. [1065], у пациентов группы высокого риска (высокая группа ISUP и короткое время удвоения ПСА, как правило, <6 месяцев), ГТ (ранняя) представляется эффективным методом лечения, особенно при высокой ожидаемой продолжительности жизни.

В литературе отсутствуют сравнительные данные по эффективности различных типов ГТ, хотя маловероятно, что это влияет на показатели выживаемости в данной группе. Нестероидные антиандрогены уступают по эффективности кастрации, но при стадии M0 различий не наблюдается [1064]. В одном из включенных РКИ авторы предположили, что ИГТ не уступает непрерывной ГТ по общей и канцероспецифической выживаемости [1138]. Результаты указывают на небольшое преимущество по ряду доменов качества жизни, но общее качество жизни не отличалось. Важным ограничением данного исследования было отсутствие критериев стратификации, например времени удвоения ПСА или исходных факторов риска. Учитывая отсутствие доказанной эффективности и серьезные побочные эффекты, не всем пациентам с рецидивом после первичного радикального лечения следует назначать стандартную ГТ. Лишь у небольшой части из них наблюдается прогрессирование до метастазов или смерть от РПЖ. Цели ГТ должны включать увеличение общей выживаемости и времени до появления отдаленных метастазов и улучшение качества жизни. Биохимический ответ на ГТ не приносит пациентам клинической пользы. У мужчин пожилого возраста и с сопутствующими заболеваниями побочные эффекты ГТ могут снижать продолжительность жизни; в частности, следует учитывать сердечно-сосудистые факторы риска [1139, 1140]. Ранняя ГТ показана только пациентам с самым высоким риском прогрессирования РПЖ, критерии которого, как правило, включают короткое время удвоения ПСА на момент рецидива (<6–12 месяцев), высокую исходную группу ISUP (>2/3) и высокую ожидаемую продолжительность жизни.

6.3.7. Выжидательная тактика

У пациентов с рецидивом РПЖ медиана актуального времени до появления метастазов составляет 8 лет, а медиана времени от развития метастазов до смерти – еще 5 лет [937]. Наблюдение до появления симптомов метастатического рака может быть приемлемым вариантом для пациентов группы низкого риска по классификации ЕАУ (см. раздел 6.3.3), больных с противопоказаниями к спасительной терапии, при ожидаемой продолжительности жизни <10 лет и/или отказе от активного лечения.

Местная спасительная терапия	СР
Биохимический рецидив после РПЭ	
Пациентам с биохимическим рецидивом и критериями низкого риска ЕАУ можно предлагать наблюдение, включая оценку уровня ПСА	Слабая
Пациентам с двумя последовательными повышениями уровня ПСА показана ранняя спасительная ЛТМИ + IGRT	Сильная

При отрицательном результате ПЭТ/КТ не следует откладывать проведение спасительной ЛТ, если не показаны другие методы	Сильная
Пациентам с подъемом уровня ПСА, выходящим за пределы неопределяемого, показана спасительная ЛТ. Общая доза должна составлять не менее 66 Гр, и ее необходимо проводить в максимально ранние сроки	Сильная
Пациентам с биохимическим рецидивом, которым проводится спасительная ЛТ, показана ГТ	Слабая
Биохимический рецидив после ЛТ	
Пациентам с биохимическим рецидивом и критериями низкого риска ЕАУ можно предлагать наблюдение, включая оценку уровня ПСА	Слабая
Пациентам с гистологически подтвержденным местным рецидивом можно проводить спасительную РПЭ, брахитерапию, HIFU и криоабляцию в специализированных центрах только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
Спасительную РПЭ следует проводить только в специализированных центрах	Слабая
Системная спасительная терапия	
При отсутствии метастазов и времени удвоения ПСА >12 месяцев ГТ не показана	Сильная

6.4. Лечение метастатического рака предстательной железы

6.4.1. Введение

Все проспективные данные основаны на выявлении отдаленных метастазов на КТ и остеосцинтиграфии. К настоящему времени не оценивалось влияние более новых и чувствительных методов на показания к лечению и его эффективность.

6.4.2. Прогностические факторы

Медиана выживаемости пациентов с вновь выявленными метастазами составляет не менее 42 месяцев [1141], хотя популяция больных РПЖ стадии М1 очень неоднородна. Предложен ряд прогностических факторов, включая число и локализацию метастазов в кости, висцеральные метастазы, группу ISUP, общее состояние, исходный уровень ПСА и уровень щелочной фосфатазы, но лишь немногие из них валидированы [1142–1145].

В исследовании CHAARTED (Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) в качестве потенциального прогностического фактора предложен термин «объем опухоли» [1145–1147]. В анализе подгрупп показана его прогностическая значимость в оценке эффективности дополнительного проведения ЛТ и ГТ [1148].

При «метахронных» метастазах прогноз более благоприятный, чем при синхронных, которые выявляются при первичной диагностике РПЖ [1149].

На основании результатов крупного исследования SWOG 9346, в зависимости от уровня ПСА через 7 месяцев после начала ГТ пациентов можно разделить на три прогностические группы (см. табл. 6.4.2) [1150]. В исследовании CHAARTED подтверждено, что уровень ПСА $\leq 0,2$ нг/мл через 7 месяцев является прогностическим фактором у пациентов, получающих ГТ по поводу метастатического РПЖ, вне зависимости от применения доцетаксела [1151].

Таблица 6.4.1. Критерии большого и небольшого объема метастазов и критерии риска в исследованиях CHAARTED [1045–1047] и LATITUDE [812]

	Большой	Низкий
CHAARTED (объем)	≥ 4 метастазов в кости, включая ≥ 1 за пределами позвоночника ИЛИ Висцеральные метастазы	Остальные
LATITUDE (риск)	≥ 2 факторов высокого риска • ≥ 3 метастазов в кости • Висцеральные метастазы • Группа ISUP ≥ 4	Остальные

Таблица 6.4.2. Прогностические факторы по результатам исследования SWOG 9346 [1150]

Уровень ПСА через 7 месяцев ГТ	Медиана выживаемости
< 0,2 нг/мл	75 месяцев
0,2–4 нг/мл	44 месяца
> 4 нг/мл	13 месяцев

6.4.3. Первая линия гормональной терапии

Первичная ГТ считается стандартом лечения в течение более 50 лет [775]. В настоящее время не получено сравнительных данных высокой убедительности по орхидэктомии, аналогам или антагонистам ЛГРГ. Поскольку уровень тестостерона снижается намного быстрее после орхидэктомии или терапии антагонистами ЛГРГ, они выглядят предпочтительными в качестве первой линии терапии для пациентов с угрозой развития компрессии спинного мозга или других тяжелых осложнений.

В ряде исследований получены данные о том, что сердечно-сосудистые осложнения встречаются реже на фоне приема антагонистов ЛГРГ по сравнению с аналогами [795, 1152, 1153]; в этой связи пациентам с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска можно предлагать антагонисты ЛГРГ, если им планируется фармакологическая кастрация.

6.4.3.1. Монотерапия нестероидными антиандрогенами

По данным Кокрейновского систематического обзора, нестероидные антиандрогены в виде монотерапии уступают кастрации (медикаментозной или хирургической) по показателям общей выживаемости, клинического прогрессирования, эффективности и отказа от лечения из-за нежелательных явлений [1154]. Убедительность доказательств, включенных в обзор, оценивается как средняя.

6.4.3.2. Интермиттирующая и непрерывная гормональная терапия

Клиническую эффективность ИГТ изучали в трех независимых обзорах [1155-1157] и двух метаанализах [1158, 1159]. Они включали 8 РКИ, из которых в трех исследованиях участвовали только пациенты с РПЖ стадии М1. В пять других исследований входили различные группы пациентов, в основном с местно-распространенным и метастатическим РПЖ.

К настоящему времени самым крупным исследованием, посвященным ИГТ у пациентов с РПЖ стадии М1b, является SWOG 9346 [1160]. Из 3040 больных только 1535 были рандомизированы на основании критериев включения. Это опять же подчеркивает, что кандидатами на ИГТ в лучшем случае могут быть только 50% пациентов с РПЖ стадии М1b, у которых получен хороший биохимический ответ. В исследовании не меньшей эффективности не получено убедительных результатов: верхний порог был выше заранее определенной 90% верхней границы в 1,2 (отношение рисков 1,1; ДИ 0,99–1,23). Таким образом, заранее определенные критерии не меньшей эффективности не были достигнуты и результаты не показали более низкой эффективности одного из подходов. Полученные данные не позволяют полностью исключить более низкую выживаемость у пациентов, получающих ИГТ.

В других исследованиях не выявлено различий по общей выживаемости с отношением рисков 1,02 (0,94–1,11) [1155]. На основании этих обзоров и метаанализов можно прийти к выводу об отсутствии различий в общей или канцероспецифической выживаемости между ИГТ и непрерывной ГТ. В последнем обзоре исследований III фазы подчеркивались ограничения большинства исследований, и авторы рекомендуют с осторожностью относиться к результатам, показывающим не меньшую эффективность [1161]. Ни в одном из исследований пациентов с РПЖ стадии М1 не показано преимущества в выживаемости, но имеется стойкая тенденция в пользу непрерывной ГТ в отношении общей выживаемости и ВБП. Следует отметить, что в большинстве публикаций проводилась оценка не меньшей эффективности. В ряде когорт ИГТ оказывала менее выраженное отрицательное влияние на сексуальную функцию. Кроме того, имеется тенденция к преимуществу ИГТ по качеству жизни, особенно в отношении побочных эффектов, связанных с лечением, например приливов [1162, 1163].

6.4.3.3. Ранняя и отсроченная гормональная терапия

Появляются данные об эффективности раннего начала ГТ, в том числе с использованием новых препаратов. Большинству пациентов с метастатическим гормончувствительным РПЖ рекомендуется начинать ГТ до появления симптомов, несмотря на отсутствие результатов РКИ III фазы, в частности, по альтернативным подходам к комбинированной терапии, которая в настоящее время является стандартом.

В первый Кокрейновский обзор 2002 г. были включены данные четырех РКИ: VACURG I и II, MRC и ECOG 7887 [1164]. Все они были проведены до введения скрининга ПСА и включали пациентов с метастатическим или неметастатическим РПЖ, которые получали раннюю или отсроченную ГТ [1164]. Согласно результатам, у пациентов с РПЖ стадии М1a/b не наблюдалось улучшения общей выживаемости, хотя ранняя ГТ снижала риск прогрессирования РПЖ. В 2019 г. опубликован обновленный Кокрейновский обзор, и авторы пришли к выводу, что ранняя ГТ, возможно, способствует увеличению времени до смерти по любым причинам заболевания и смерти от РПЖ [1165]. Поскольку в анализе пропорция пациентов со стадией М1 была небольшой и их не оценивали отдельно, эффективность ранней ГТ в этой подгруппе не определена. Во все исследования, посвященные изучению комбинированной терапии при метастатическом гормончувствительном РПЖ, также включены пациенты с бессимптомным РПЖ.

Единственными кандидатами с метастатическим РПЖ, для которых допустимо отсроченное лечение, являются пациенты без клинических проявлений с настоящим желанием избежать побочных эффектов терапии. Хотя описан риск развития симптомов и даже смерти от РПЖ в случае отсроченной ГТ, без наблюдаемого эффекта от лечения [873, 885], эти данные получены до появления современных методов визуализации.

В случае выбора отсроченной терапии пациенты с распространенным РПЖ должны проходить тщательное наблюдение. Другим возможным исключением могут быть больные с рецидивным олигометастатическим РПЖ, которые настоятельно хотят отложить начало ГТ (см. раздел 6.4.7).

6.4.4. Комбинированная терапия

Все нижеперечисленные виды комбинированной терапии изучались в рамках непрерывной ГТ, а не интермиттирующей.

6.4.4.1. Максимальная андрогенная блокада

В самом крупном РКИ, включавшем 1286 пациентов с РПЖ стадии М1, не показано различий между хирургической кастрацией в комбинации с флутамидом и хирургической кастрацией в виде монотерапии [1166]. Эти результаты не подтверждены в исследованиях по другим антиандрогенам или другим вариантам ГТ, и по данным систематического обзора, МАБ с использованием нестероидных антиандрогенов дает небольшое преимущество в выживаемости (<5%) по сравнению с монотерапией (хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ) [1167, 1168] при наблюдении более 5 лет [1169]. Необходимо взвешивать это преимущество в выживаемости в небольшой подгруппе пациентов с побочными эффектами длительного применения нестероидных антиандрогенов. Кроме того, комбинации с более новыми препаратами (см. табл. 6.4.3, 6.4.4 и 6.4.5), например энзалутамидом (исследование III фазы), выглядят более эффективными по сравнению с нестероидными антиандрогенами [1170], комбинацию с антиандрогенами можно рассматривать только при отсутствии других вариантов.

6.4.4.2. Гормональная терапия в комбинации с другими препаратами

6.4.4.2.1. Комбинация с химиотерапией

К настоящему времени проведено три крупных РКИ [881, 1145, 1171], в которых сравнивали ГТ в режиме монотерапии в качестве стандарта лечения и комбинацию ГТ с ранним назначением доцетаксела (75 мг/м² каждые три недели в течение трех месяцев после начала ГТ). Во всех публикациях основным оцениваемым критерием была общая выживаемость. Основные результаты представлены в табл. 6.4.3.

Таблица 6.4.3. Основные данные – гормональная терапия в комбинации с химиотерапией

	STAMPEDE [James] [679]		GETUG Gravis [938]		CHAARTED Sweeney [915]	
	ГТ	ГТ + доцетаксел + преднизон	ГТ	ГТ + доцетаксел	ГТ	ГТ + доцетаксел
n	1184	592	193	192	393	397
Впервые диагностированная стадия М+	58%	59%	75%	67%	73%	73%
Основные критерии включения	Пациенты, которым планируется длительная ГТ РПЖ, впервые диагностированный на стадии M1 или N+ местнораспространенный РПЖ (не менее 2 критериев – сТ3-сТ4, группа ISUP ≥ 4, уровень ПСА ≥ 40 нг/мл) рецидив после местного лечения с уровнем ПСА > 4 нг/мл и временем удвоения ПСА < 6 месяцев ИЛИ уровень ПСА > 20 нг/мл ИЛИ метастазы в ЛУ ИЛИ отдаленные метастазы		Метастатический РПЖ Показатель шкалы Карновского ≥ 70%		Метастатический РПЖ Показатель шкалы ECOG 0, 1 или 2 балла	
Основной оцениваемый критерий	Общая выживаемость		Общая выживаемость		Общая выживаемость	
Медиана наблюдения, мес.	43; 78,2 (обновление по стадии M1)		50		54 (обновление)	
Отношение рисков (95% ДИ)	0,78 (0,66–0,93)		1,01 (0,75–1,36)		0,72 (0,69–0,89)	
Только стадия M1						
N	1086		–		–	
Отношение рисков (95% ДИ)	0,81 (0,69–0,95)		–		–	

В исследование GETUG 15 [1171] включили пациентов с РПЖ, впервые диагностированным на стадии М1, и РПЖ стадии М1 после первичного лечения. Больных стратифицировали на основании ранее проводимого лечения и факторов риска Glass [1142]. В исследовании CHAARTED использовали аналогичные критерии включения, но пациентов стратифицировали в зависимости от объема метастазов. Большой объем определялся как наличие висцеральных метастазов или четырех и более метастазов в кости и не менее одного метастаза за пределами позвоночника и костей таза (см. таблицу 6.4.1) [1145].

В многоцентровом многоэтапном исследовании STAMPEDE было несколько групп пациентов с различными стадиями РПЖ, а референтная группа включала 1184 пациента (ГТ в режиме монотерапии). В одной из экспериментальных групп больные получали доцетаксел в комбинации с ГТ ($n = 593$), в другой – доцетаксел в комбинации с золедроновой кислотой ($n = 593$). Критериями включения был РПЖ стадии М1 или N1 или не менее двух из трех следующих критериев: стадия Т3/4, уровень ПСА ≥ 40 нг/мл, группа ISUP 4–5. Кроме того, в исследование включали пациентов с рецидивом после первичного лечения при наличии одного из следующих критериев: уровень ПСА ≥ 4 нг/мл со временем удвоения ПСА < 6 месяцев, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, стадия N1 или М1. При этом не проводилось стратификации в зависимости от объема метастазов (большой/небольшой) [881]. В трех исследованиях наблюдалась преимущественно гематологическая токсичность с частотой нейтропении III–IV степени 12–15% и фебрильной нейтропении III–IV степени 6–12%. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) был эффективен в снижении риска фебрильной нейтропении. Первичная или вторичная профилактика Г-КСФ проводилась согласно рекомендациям [1173, 1174].

На основании полученных данных комбинированную терапию доцетакселом и ГТ необходимо рассматривать в качестве нового стандарта у мужчин с РПЖ, впервые диагностированным на стадии М1, если у них нет противопоказаний к доцетакселу [1174]. Доцетаксел использовали в стандартной дозе 75 мг/м² в комбинации со стероидами в качестве премедикации, но без обязательного длительного назначения кортикостероидов.

В анализе подгрупп исследований GETUG-AFU 15 и CHAARTED показано положительное влияние дополнительного назначения доцетаксела к ГТ, наиболее выраженное у пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии М1, и большим объемом очагов [1146, 1147]. При этом в дополнительном анализе исследования STAMPEDE не показано, что объем метастазов является прогностическим фактором [1172]. Эффективность комбинированной терапии была ниже у пациентов, которым ранее проводилось местное лечение, хотя их пропорция была небольшой, а частота явлений низкой.

По данным систематического обзора и метаанализа, включавшего три вышеописанных исследования, добавление доцетаксела к стандартному лечению повышает выживаемость [1174]. Полученное отношение рисков: (0,77, 95% ДИ 0,68–0,87; $p < 0,0001$) дает абсолютное повышение четырехлетней выживаемости на 9% (95% ДИ 5–14). Кроме того, на фоне комбинированной терапии повышается безрецидивная выживаемость (отношение рисков 0,64 (0,58–0,70); $p < 0,0001$), что составляет абсолютное снижение риска рецидива в течение четырех лет на 16% (95% ДИ 12–19).

6.4.4.2.2. Комбинация с новыми гормональными препаратами (абиратерона ацетатом, энзалутамидом)

В двух крупных РКИ (STAMPEDE, LATITUDE) изучалось дополнительное назначение абиратерона ацетата (1000 мг/сут) и преднизона (5 мг/сут) к ГТ у пациентов с андрогенчувствительным метастатическим РПЖ [40, 812, 1175]. Основным оцениваемым критерием в обоих исследованиях было увеличение общей выживаемости. Результаты свидетельствуют о повышении общей выживаемости, но отношение рисков в исследовании LATITUDE составило 0,62 (0,51–0,76) [812] только у пациентов с высоким риском метастазов. В исследовании STAMPEDE отношение рисков было сопоставимым, 0,63 (0,52–0,76), но для всей выборки (с метастазами и без метастазов), а в подгруппе больных с метастазами составило 0,61 [40]. Несмотря на разные критерии включения, в обоих исследованиях показано увеличение общей выживаемости. Хотя в исследовании LATITUDE вошли только пациенты с РПЖ высокого риска, в дополнительном анализе исследования STAMPEDE не выявлено различий по эффективности в зависимости от стратификации по риску или объему метастазов [1176].

Комбинированная терапия превосходила ГТ по всем дополнительным показателям, включая ВБП, время до появления рентгенологических признаков прогрессирования, боли или проведения химиотерапии. Основные результаты исследований представлены в табл. 6.4.4. Между группами не выявлено различий в летальных исходах, связанных с лечением (отношение рисков 1,37 (0,82–2,29)). Тем не менее в исследовании STAMPEDE в два раза больше пациентов отказались от лечения в группе комбинированной терапии вследствие нежелательных явлений (20%) по сравнению с исследованием LATITUDE (12%). На основании этих результатов абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном и ГТ должен рассматриваться в качестве стандарта лечения пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии М1, при отсутствии противопоказаний (см. табл. 6.4.4) [1175].

В трех крупных РКИ (ENZAMET, ARCHES и TITAN) оценивали эффективность дополнительного использования антагонистов андрогеновых рецепторов к ГТ у пациентов с андрогенчувствительным метастатическим РПЖ [810, 811, 1170]. В исследовании ARCHES первичной конечной точкой была выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования. Показатель был выше в группе комбинированной терапии (отношение рисков 0,39 (0,3–0,5)). Примерно у 36% пациентов был небольшой объем метастазов; 25% больных проводилось местное лечение, а 18% ранее получали доцетаксел. В исследовании ENZAMET первичной конечной точкой была общая выживаемость. Показатель был выше в группе комбинированной терапии (отношение рисков 0,67 (0,52–0,86)). Примерно 50% больных одновременно получали доцетаксел, 40% проводилось местное лечение, и примерно у половины был небольшой объем метастазов [811]. В исследовании TITAN в качестве антагониста андрогеновых рецепторов использовали апалутамид, а комбинированная первичная конечная точка включала выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования и общую выживаемость. В группе комбинированной терапии наблюдалось незначительное увеличение выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования (отношение рисков 0,48 (0,39–0,6)) и повышение общей выживаемости (отношение рисков 0,67 (0,51–0,89)). При этом 11% больных одновременно получали доцетаксел, 16% проводилось местное лечение и у 37% был небольшой объем метастазов [810].

В заключение, дополнительное назначение антагонистов андрогеновых рецепторов способствует повышению эффективности лечения, которая не отличалась в разных подгруппах. У большинства пациентов был изначально диагностирован метастатический РПЖ, и в этой подгруппе получены наиболее убедительные данные. Комбинированную терапию можно также рекомендовать при прогрессировании РПЖ после местной терапии, но пропорция таких пациентов в исследованиях по антагонистам была небольшой (см. табл. 6.4.5). Наконец, к настоящему времени неизвестно, эффективно ли дополнительное использование доцетаксела в комбинации с антагонистом андрогеновых рецепторов, поскольку не получено отдаленных результатов. Учитывая, что доцетаксел повышает токсичность терапии, не рекомендуется назначать его в комбинации с антагонистом андрогеновых рецепторов вне рамок клинических исследований.

В исследовании PEACE-1 показано преимущество в выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования и общей выживаемости при дополнительном применении абиратерона к ГТ и доцетакселу [1176b]. Официальные рекомендации будут пересмотрены после публикации результатов.

Таблица 6.4.4. Результаты группы G исследования STAMPEDE и исследования LATITUDE

	STAMPEDE [James] [35]		LATITUDE [Fizazi] [921]	
	ГТ	ГТ + абиратерона ацетат + преднизон	ГТ + плацебо	ГТ + абиратерона ацетат + преднизон
n	957	960	597	602
Впервые диагностированная стадия N+	20%	19%	0	0
Впервые диагностированная стадия N+	50%	48%	100%	100%
Основные критерии включения	Пациенты, которым планируется длительная ГТ <ul style="list-style-type: none"> РПЖ, впервые диагностированный на стадии M1 или N+ местнораспространенный РПЖ (не менее 2 критериев – cT3–cT4, индекс Глисона ≥ 8, уровень ПСА ≥ 40 нг/мл) рецидив после местного лечения с уровнем ПСА > 4 нг/мл и временем удвоения ПСА < 6 месяцев ИЛИ Уровень ПСА > 20 нг/мл ИЛИ метастазы в ЛУ ИЛИ отдаленные метастазы 		РПЖ, впервые диагностированный на стадии M1 и 2 из 3 факторов риска: индекс Глисона ≥ 8 , ≥ 3 очагов в костях, определяемые висцеральные метастазы	
Основной оцениваемый критерий	Общая выживаемость		Общая выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования	
Медиана наблюдения, месяцы	40		30,4	

Трехлетняя общая выживаемость	83% (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон) 76% (ГТ)	66% (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон) 49% (ГТ + плацебо)
ОР (95% ДИ)	0,63 (0,52–0,76)	0,62 (0,51–0,76)
Только стадия М1		
n	1002	1199
Трехлетняя общая выживаемость	Нет данных	66% (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон) 49% (ГТ + плацебо)
ОР (95% ДИ)	0,61 (0,49–0,75)	0,62 (0,51–0,76)
ОР	Выживаемость без признаков прогрессирования (биохимических, рентгенологических, клинических или летального исхода): 0,29 (0,25–0,34)	Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 0,49 (0,39–0,53)

Таблица 6.4.5. Результаты группы G исследования STAMPEDE и исследования LATITUDE

	ENZAMET [945]		TITAN [944]	
	ГТ + старый антагонист ± доцетаксел (стандартная терапия)	ГТ + энзалутамид ± доцетаксел	ГТ + плацебо	ГТ + апалутамид
n	562	563	527	525
Впервые диагностированная стадия М+	47%	48%	36%	38%
Низкий объем опухоли	47%	48%	36%	38%
Основной оцениваемый критерий	Общая выживаемость		Общая выживаемость Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования	
Медиана наблюдения, мес.	34		30,4	
Трехлетняя общая выживаемость			Двухлетняя выживаемость: 84% (ГТ + апалутамид) 74% (ГТ + плацебо)	
ОР (95% ДИ)			0,67 (0,51–0,89)	

6.4.5. Определение тактики лечения и отбор пациентов

К настоящему времени не проводилось исследований, в которых бы сравнивали 6 циклов доцетаксела и длительную терапию абиратерона ацетатом в комбинации с преднизоном у пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии М1. Тем не менее в исследовании STAMPEDE пациентов рандомизировали в группу абиратерона или доцетаксела, которые назначали в дополнение к стандартной терапии. Авторы проанализировали результаты двух экспериментальных групп, однако такое разделение не было указано в протоколе, поэтому для их сравнения не хватило статистической мощности. Преимущество в выживаемости для обоих препаратов было сопоставимым [1177]. У пациентов, получающих абиратерона ацетат + преднизон в комбинации со стандартным лечением, показатели общего качества жизни на протяжении первых двух лет выше, чем у больных, которым проводится ХТ доцетакселом, хотя различие не достигло статистической значимости [1178]. Кроме того, в метаанализе не выявлено различий в общей выживаемости между двумя препаратами [1179]. Ограничения сетевого метаанализа включают различия в группах пациентов, оцениваемых показателях и длительности наблюдения. В систематическом обзоре и метаанализе STOPCAP показано, что абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном является наиболее эффективной схемой [1180]. Оба режима име-

ют специфические побочные эффекты и требуют строгого наблюдения. По этой причине выбор, скорее всего, зависит от предпочтений пациентов, специфических побочных эффектов, доступности и стоимости.

Авторы ряда сетевых метаанализов пришли к выводу, что комбинированная терапия более эффективна, чем ГТ в режиме монотерапии, но ни один из вариантов комбинированной терапии не превосходит другие [1181, 1182]. Как следствие, при отсутствии явных противопоказаний или в случае бессимптомного процесса, а также при низкой ожидаемой продолжительности жизни из-за сопутствующей патологии рекомендуется проводить комбинированную терапию.

6.4.6. Терапия, направленная на предстательную железу, у пациентов с впервые выявленными метастазами

Исследование HORRAD стало первым, в котором оценивали ЛТ у пациентов с метастатическим андрогенчувствительным РПЖ. Всего 432 больных было рандомизировано в группу ГТ или комбинации ГТ и ЛТ на область ПЖ. Показатели общей выживаемости не отличались (отношение рисков 0,9 (0,7–1,14)). Медиана времени до увеличения уровня ПСА была выше в группе комбинированной терапии (отношение рисков 0,78 (0,63–0,97)) [1183]. В исследовании STAMPEDE пациентов с метастатическим КР РПЖ ($n = 2061$) рандомизировали в группу ГТ и комбинации ГТ и ЛТ на область ПЖ. Результаты подтвердили, что ЛТ на область первичной опухоли не повышает общую выживаемость у неотобранной когорты пациентов [1148]. Однако после результатов исследования CHAARTED и до проведения анализа пациентов разделили в зависимости от объема метастазов (большой и небольшой). В подгруппе небольшого объема ($n = 819$) выявлено преимущество в общей выживаемости для комбинированной терапии. Необходимо подчеркнуть, что оно было достигнуто без повышения дозы облучения. В этой связи следует рассматривать дозу облучения и шаблоны, используемые в исследовании STAMPEDE (55 Гр за 20 ежедневных фракций в течение 4 недель, или 36 Гр за 6 еженедельных фракций, или эквивалентная доза 72 Гр). По этой причине ЛТ на область ПЖ можно проводить только пациентам с метастатическим РПЖ и небольшим объемом очагов. Следует отметить, что только 18% больных дополнительно получали доцетаксел, и ни одному из пациентов не назначали абиратерона ацетат в комбинации с преднизолоном, поэтому нельзя дать рекомендаций по тройной комбинации. Кроме того, неизвестно, можно ли экстраполировать эти данные на ЛТ как на местное лечение. В настоящее время ожидаются результаты новых исследований.

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем два вышеуказанных РКИ, не показано преимущества в общей выживаемости в неотобранной группе пациентов при дополнительном проведении ЛТ на область ПЖ в комбинации с ГТ (отношение рисков 0,92, 95% ДИ 0,81–1,04, $p = 0,195$) [1184]. При этом выявлена связь между количеством метастазов и выживаемостью (абсолютное различие в трехлетней выживаемости при количестве костных метастазов не более четырех составило 7%).

6.4.7. Терапия, направленная на метастазы

Пациентам с рецидивом после местного лечения можно проводить терапию, направленную на метастазы, с целью отсрочки проведения системной терапии. В двух РКИ II фазы сравнивали терапию, направленную на метастазы (удаление \pm стереотаксическая ЛТ), и наблюдение [1185] у пациентов с рецидивным олигометастатическим РПЖ [1098]. Критерием олигометастатического РПЖ было наличие ≤ 3 очагов на ПЭТ/КТ с холином [1185] или стандартных методах визуализации (МРТ и/или остеосцинтиграфии) [1098]. Размер выборки был небольшим ($n = 62$ и 54), и у многих пациентов были поражены только ЛУ [1185]. Первичным оцениваемым критерием была выживаемость без ГТ, и она была выше в группе активного лечения [1185]. В исследовании ORIOLE первичным оцениваемым критерием было прогрессирование через 6 месяцев. Его частота была ниже в группе SBRT, чем наблюдения (19 и 61%, $p = 0,005$) [1098]. В настоящее время отсутствуют данные об улучшении общей выживаемости. В двух систематических обзорах убедительно показано, что в настоящее время направленная на метастазы терапия (SABR) является перспективным подходом к лечению, который по-прежнему остается экспериментальным до получения результатов проходящих в настоящее время РКИ [1186, 1187].

6.4.8. Рекомендации по первой линии терапии метастатического рака предстательной железы

Все рекомендации относятся к метастатическому РПЖ, диагностированному по результатам остеосцинтиграфии и КТ

Рекомендации	СР
Пациентам с симптоматическим РПЖ стадии М1 показана ранняя ГТ для облегчения симптомов и снижения риска потенциально серьезных последствий распространенного рака (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочеочника)	Сильная
Предлагайте антагонисты ЛГРГ, особенно пациентам с угрозой компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкцией	Слабая
Пациентам с РПЖ стадии М1 и угрозой таких осложнений, как компрессия спинного мозга или патологические переломы, показано хирургическое лечение и/или ЛТ	Сильная
Пациентам с бессимптомным РПЖ стадии М1 показана ранняя ГТ	Слабая
Хорошо информированным пациентам с бессимптомным РПЖ стадии М1 можно предлагать позднюю ГТ во избежание побочных эффектов, связанных с лечением, при условии возможности тщательного мониторингирования	Слабая
Кратковременный курс антиандрогенов позволяет снизить риск возникновения эффекта «вспышки» у пациентов с РПЖ стадии М1, которым назначают аналоги ЛГРГ	Слабая
Пациентам с РПЖ стадии М1 не показана монотерапия антиандрогенами	Сильная
Всем пациентам с метастатическим РПЖ показана ГТ в комбинации с системной терапией	Сильная
Пациентам с РПЖ, впервые выявленным на стадии М1, не показана ГТ в режиме монотерапии, если у них нет противопоказаний к комбинированной терапии и достаточная ожидаемая продолжительность жизни, чтобы она могла принести пользу, а больные согласны с более высоким риском побочных эффектов	Сильная
Пациентам с РПЖ, выявленным на стадии М1, показана ГТ в комбинации с ХТ (доцетакселом) при условии отсутствия противопоказаний к ХТ	Сильная
Пациентам с РПЖ, выявленным на стадии М1, показана ГТ в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном или апалутамидом или энзалутамидом, если у них нет противопоказаний к этим препаратам	Сильная
Пациентам с РПЖ, выявленным на стадии М1, и небольшим объемом очагов по критериям исследования СНААТЕД можно предлагать ГТ в комбинации с ЛТ на область ПЖ	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии М1 и большим объемом очагов (по критериям исследования СНААТЕД) не показана комбинация ГТ с любым видом местного лечения (ЛТ/РПЭ) вне рамок клинических исследований (за исключением необходимости паллиативного лечения)	Сильная
Пациентам с РПЖ на стадии М1 можно проводить ГТ в комбинации с хирургическим лечением только в рамках клинических исследований	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии М1 можно проводить направленную на метастазы терапию только в рамках клинических исследований или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная

6.5. Лечение: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

6.5.1. Определение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Кастрационный уровень тестостерона в крови (<50 нг/дл или <1,7 нмоль/л) в сочетании с одним из следующих критериев:

- биохимические признаки прогрессирования: три последовательных повышения уровня ПСА, определенные с интервалом не менее одной недели, в результате чего уровень ПСА увеличился в двух измерениях на 50% выше надира и составляет >2 нг/мл;
- рентгенологические признаки прогрессирования: появление двух и более костных метастазов на остеосцинтиграфии или увеличение очагов в мягких тканях по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) [1188]. Роль одних клинических признаков прогрессирования остается противоречивой и требует дополнительного изучения. Их недостаточно для постановки диагноза КР РПЖ.

6.5.2. Лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы – общие аспекты

Выбор лечения КР РПЖ зависит от многих факторов, включая следующие:

- ранее проводимое лечение метастатического и неметастатического андрогенчувствительного РПЖ;
- ранее проводимое лечение метастатического КР РПЖ;
- эффективность предыдущего лечения и темп прогрессирования РПЖ;
- описанная перекрестная резистентность между препаратами, действующими на рецептор к андрогенам;

- сопутствующие препараты и известные лекарственные взаимодействия (см. утвержденное резюме по характеристикам препаратов);
- известные генетические изменения и высокая степень микросателлитной нестабильности (MSI-H)/ дефицит системы репарации неспаренных оснований (dMMR);
- известные гистологические варианты и нарушения процессов репарации ДНК (рассмотреть препараты платины или таргетную терапию, например ингибиторы PARP);
- одобрение препаратов и покрытие страховкой в отдельных странах;
- доступные клинические исследования.
- пациент и его сопутствующие заболевания.

6.5.2.1. Молекулярная диагностика

Всем пациентам с метастатическим РПЖ показан генетический анализ соматических мутаций репарации гомологичных оснований и MMR, предпочтительно после биопсии метастазов, хотя также можно использовать материал первичной опухоли. Кроме того, в ряде исследований изучали генетический анализ на ДНК циркулирующих опухолевых клеток, хотя он по-прежнему редко применяется. FDA одобрила один из тестов, FoundationOne® Liquid CDx [1189]. Для выявления мутаций MMR проводится ИГХ на MMR-протеины (MSH2, MSH6, MLH1 и PMS2) и/или секвенирование нового поколения [1190]. При наличии клинических показаний при РПЖ высокого риска, особенно при метастатическом, рекомендуется выполнять анализ на герминальные мутации BRCA1/2, ATM и MMR.

Молекулярную диагностику следует проводить в сертифицированных (аккредитованных) центрах с использованием стандартной процедуры мультипликации секвенирования нового поколения с минимальной глубиной покрытия 200 X. Необходимо описывать гены и соответствующие экзоны и оценивать не только мутации ДНК, но также и РНК на предмет слияния и экспрессии протеинов, чтобы получить всю клинически важную информацию. «Критический актив» (critical asset) помогает оценивать мутации в соответствии с их клинической значимостью [1191, 1192].

Опубликованы доказательства 1-го уровня по применению ингибиторов PARP [1193-1195].

Хотя высокая микросателлитная нестабильность и мутации MMR редко встречаются при РПЖ, FDA одобрило к применению пембролизумаб при высоком уровне микросателлитной нестабильности, и он может стать эффективным дополнительным вариантом терапии [1196, 1197].

В разделе 5.1.3 обсуждается анализ герминальных мутаций, а в разделе 5.1.4 представлены соответствующие рекомендации.

6.5.3. Определение тактики лечения и последовательности назначения препаратов

В Европе для лечения метастатического КР РПЖ одобрены доцетаксел, абиратерон/преднизолон, энзалутамид, кабазитаксел, олапариб и радий-223. Как правило, не рекомендуется последовательно назначать препараты, влияющие на андрогеновые рецепторы, например абиратерон/преднизолон и энзалутамид, особенно при быстром прогрессировании на фоне ГТ и первого антагониста андрогеновых рецепторов (≤ 12 месяцев) или высоком риске быстрого прогрессирования [1198, 1199].

Рекомендуется проводить ХТ доцетакселем с последующим ранним назначением кабазитаксела, пока еще нет противопоказаний к ХТ. Доказательства в поддержку этой тактики имеют высокую убедительность [1198].

6.5.4. Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Частое определение уровня ПСА позволяет раньше выявить прогрессирование заболевания. Примерно у 1/3 мужчин с повышением уровня ПСА в течение двух лет развиваются метастазы в кости, выявляемые на остеосцинтиграфии [207].

У пациентов с КР РПЖ и отсутствием отдаленных метастазов на остеосцинтиграфии и КТ исходный уровень, скорость нарастания и время удвоения ПСА связаны со временем до первого метастаза в кости, выживаемостью без метастазов и общей выживаемостью [207, 1200]. Эти факторы можно использовать для отбора пациентов, у которых необходимо исключать развитие метастазов. Группа рентгенологических исследований для выявления распространенного рецидива РПЖ (RADAR) опубликовала консенсус, согласно которому при достижении уровня ПСА 2 нг/мл необходимо выполнить остеосцинтиграфию и КТ. При отрицательном результате и отсутствии клинических проявлений они проводятся повторно при уровне ПСА 5 нг/мл и каждый раз после удвоения уровня ПСА (измеряется каждые три месяца) [1201]. При наличии симптомов обследование проводится вне зависимости от уровня ПСА. С развитием более чувствительных методов визуализации, таких как ПЭТ/КТ с ПСМА или МРТ всего тела, метастатический КР РПЖ будет диагностирован

на ранней стадии у большего количества пациентов [1202]. Остается неясным, позволяет ли применение ПЭТ/КТ с ПСМА улучшить результаты лечения.

В трех крупных РКИ III фазы, PROSPER [1203], SPARTAN [1204] и ARAMIS [1205], первичным оцениваемым критерием была выживаемость без метастазов у пациентов с неметастатическим КР РПЖ, которые получали энзалутамид (PROSPER), апалутамид (SPARTAN) или даролутамид (ARAMIS) и плацебо соответственно (см. таблицу 6.5.1). Отсутствие метастазов было подтверждено на КТ и остеосцинтиграфии. В исследования были включены только больные с высоким риском метастазов и коротким временем удвоения ПСА (10 месяцев и ниже; у 2/3 оно составило <6 месяцев). Во всех исследованиях показано увеличение выживаемости без метастазов. Во всех исследованиях показано преимущество в выживаемости при медиане наблюдения более 30 месяцев. Учитывая длительный характер терапии, направленной на андрогеновые рецепторы, при бессимптомном РПЖ следует учитывать потенциальные нежелательные явления и предоставлять пациентам необходимую информацию.

6.5.5. *Метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы*

Ниже в данном разделе обсуждается лечение пациентов с подтвержденным метастатическим КР РПЖ.

6.5.5.1. *Стандартная гормональная терапия при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы*

В конечном счете у пациентов с РПЖ появляются признаки прогрессирования, несмотря на кастрацию. В двух исследованиях показано недостоверное преимущество в выживаемости у пациентов, получающих аналоги ЛГРГ в рамках второй и третьей линии терапии [1104, 1105]. Тем не менее при отсутствии проспективных данных даже небольшое потенциальное преимущество продолжения кастрационной терапии перевешивает минимальный риск лечения. Кроме того, почти все последующие варианты лечения изучались у пациентов на фоне продолжающейся ГТ, и поэтому ее необходимо продолжать до конца жизни.

Таблица 6.5.1. Рандомизированные контролируемые исследования III фазы – неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Автор, исследование	Исследуемый препарат (n)	Группа сравнения (n)	Критерии отбора	Основные результаты
Доцетаксел				
ARAMIS 2019, 2020 [1205, 1206]	ГТ + даролутамид	ГТ + плацебо	Неметастатический КР РПЖ; исходный уровень ПСА ≥ 2 нг/мл, время удвоения ПСА ≤ 10 месяцев	Снижение риска отдаленных метастазов или смерти на 59% Медиана выживаемости без метастазов: даролутамид 40,4 месяца в группе даролутамида и 18,4 месяца в группе плацебо; снижение риска смерти на 31% Отношение риска 0,69 (95% ДИ: 0,53–0,88), $p = 0,003$
PROSPER 2018, 2020 [1203, 1207]	ГТ + энзалутамид	ГТ + плацебо	Неметастатический КР РПЖ; исходный уровень ПСА ≥ 2 нг/мл, время удвоения ПСА ≤ 10 месяцев	Снижение риска отдаленных метастазов или смерти на 71% Медиана выживаемости без метастазов: 36,6 месяца в группе энзалутамида и 14,7 месяца в группе плацебо; снижение риска смерти на 27% Отношение риска 0,73 (95% ДИ: 0,61–0,89), $p = 0,001$
SPARTAN 2018, 2021 [1204, 1208]	ГТ + апалутамид	ГТ + плацебо	Неметастатический КР РПЖ; исходный уровень ПСА ≥ 2 нг/мл, время удвоения ПСА ≤ 10 месяцев	Снижение риска отдаленных метастазов или смерти на 72% Медиана выживаемости без метастазов: 40,5 месяца в группе апалутамида и 16,2 месяца в группе плацебо; снижение риска смерти на 22% Отношение риска 0,78 (95% ДИ: 0,64–0,96), $p = 0,0161$

6.5.6. *Терапия первой линии метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы*

6.5.6.1. *Абиратерон*

В исследовании III фазы COU-AA-302 рандомизировали 1088 больных с метастатическим КР РПЖ, симптомами легкой степени или без симптомов, которые ранее не получали ХТ, в группу абиратерона ацетата и плацебо (в обоих случаях в комбинации с преднизоном) [1211]. Критерием исключения было наличие висцеральных метастазов. Основными факторами стратификации были общее состояние по шкале ECOG 0 или 1 балл и симптомы легкой степени или их отсутствие. В исследовании были две комбинированные первичные точки: общая выживаемость и выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования. При медиане наблюдения 22,2 месяца показано преимущество в выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования (медиана 16,5 и 8,3 месяца, отношение рисков 0,52, $p < 0,001$), после чего был раскрыт код исследования. Окончательный анализ при медиане наблюдения 49,2 месяца свидетельствует об улучшении общей выживаемости (34,7 и 30,3 месяца, отношение рисков 0,81, 95% ДИ% 0,70–0,93, $p = 0,0033$) [1212]. В группе абиратерона чаще наблюдались побочные эффекты, преимущественно I–II степени, связанные с минералокортикоидной активностью и нарушением функции печени. В анализе подгрупп показана сопоставимая эффективность препарата у пациентов пожилого возраста (>75 лет) [1213].

6.5.6.2. *Энзалутамид*

В исследовании III фазы (PREVAIL) сравнивали энзалутамид и плацебо в аналогичной популяции [1214]. Наличие висцеральных метастазов не было критерием исключения, но пропорция таких пациентов была небольшой. Назначение кортикостероидов допускалось, но не было обязательным. Исследование PREVAIL включало 1717 больных, не получавших ХТ. Результаты свидетельствуют об увеличении времени до рентгенологических признаков прогрессирования (отношение рисков 0,186, ДИ 0,15–0,23, $p < 0,0001$) и общей выживаемости (отношение рисков 0,706, ДИ 0,6–0,84, $p < 0,001$). У 78% пациентов наблюдалось снижение уровня ПСА на 50% и более. Самые частые нежелательные явления включали слабость и артериальную гипертензию. Эффективность и переносимость энзалутамида были сопоставимыми у мужчин в возрасте >75 лет [1215] и не зависели от наличия висцеральных метастазов [1216]. В подгруппе больных с метастазами в печень не наблюдалось преимущества в общей выживаемости [1216, 1218].

В исследовании II фазы TERRAIN, в котором сравнивали энзалутамид и бикалутамид (50 мг), показано улучшение ВВП (15,7 и 5,8 месяца, отношение рисков 0,44, $p < 0,0001$) в группе энзалутамида [1217]. При окончательном анализе отдаленных результатов подтверждено преимущество в общей выживаемости и выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования [1218].

6.5.6.3. *Доцетаксел*

ХТ на основе доцетаксела позволяет увеличить медиану выживаемости на 2–2,9 месяца по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизона [1219, 1220]. Стандарт ХТ первой линии – доцетаксел по 75 мг/м² каждые 3 недели в комбинации с преднизоном по 5 мг 2 р/сут, до 10 циклов. При наличии противопоказаний к преднизону или отсутствии выраженных симптомов его можно не использовать. Независимые прогностические факторы эффективности доцетаксела, которые позволяют стратифицировать пациентов, включают наличие висцеральных метастазов, боль, анемию (гемоглобин <130 г/л), отрицательную динамику на остеосцинтиграфии и применение эстрамустина. Пациентов можно распределить на три группы: низкого (0–1 фактор), промежуточного (2 фактора) и высокого риска (3–4 фактора), которым соответствовали три различные медианы общей выживаемости: 25,7, 18,7 и 12,8 месяца соответственно [1221].

Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела [1222], но следует уделить внимание тщательному мониторингу и сопутствующим заболеваниям, как обсуждалось в разделе 5.4 [1223]. Ранее считалось, что мужчины с метастатическим КР РПЖ не переносят стандартный режим ХТ доцетакселом (50 мг/м² каждые 2 недели), но они хорошо его переносят. При этом отмечается низкая частота нежелательных явлений III–IV степени и длительный интервал времени до рецидива [1224].

6.5.6.4. *Sipuleucel-T*

В 2010 г. в исследовании III фазы по Sipuleucel-T показано преимущество в выживаемости у пациентов с метастатическим КР РПЖ ($n = 512$) [1225]. При медиане наблюдения 34 месяца медиана выживаемости в группе Sipuleucel-T составила 25,8 месяца по сравнению с 21,7 месяца в группе плацебо, со статистически значимым отношением рисков 0,78 ($p = 0,03$). Примечательно, что в обеих группах

не наблюдалось снижения уровня ПСА, а показатели ВБП были сопоставимы. Общая переносимость была приемлемой, но частота нежелательных явлений I–II степени, связанных с цитокинами, была выше в группе Sipuleucel-T при одинаковой частоте нежелательных явлений III–IV степени. В Европе Sipuleucel-T не доступен (отозвана лицензия).

6.5.6.5. Ипатасертиб

У пациентов с метастатическим КР РПЖ без симптомов или с симптомами легкой степени, которые ранее не получали лечения и у которых при ИГХ выявлена делеция PTEN, изучали комбинацию ингибитора АКТ ипатасертиба, преднизона и абиратерона. В РКИ III фазы (IPAtential) показано преимущество по первичному оцениваемому критерию (выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования; 18,5 и 16,5 месяца; $p = 0,0335$, отношение рисков 0,77, 95% ДИ 0,61–0,98). Результаты по общей выживаемости пока не опубликованы. Побочные эффекты ипатасертиба включают сыпь и диарею [818]. В группе комбинированной терапии в два раза чаще встречались нежелательные явления \geq III степени; кроме того, пациенты в 4 раза чаще отказывались от продолжения лечения. Данная комбинация остается экспериментальной [1226].

Таблица 6.5.2. Рандомизированные контролируемые исследования III фазы – первая линия терапии КР РПЖ

Автор, исследование	Изучаемый препарат (n)	Группа сравнения (n)	Критерии отбора	Основные результаты
Доцетаксел				
SWOG 99-16 Petrylak D.P. и соавт., 2004 [1227]	Доцетаксел/ эстрамустин каждые 3 недели 60 мг/кг ² , эстрамустин 3 × 280 мг/сут	Митоксантрон каждые 3 недели 12 мг/м ² , преднизон 5 мг 2 р/сут		Общая выживаемость: 17,52 и 15,6 месяца ($p = 0,02$, ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,97). ВБП: 6,3 и 3,2 месяца ($p < 0,001$)
TAX 327 2008 [1219, 1228]	Доцетаксел каждые 3 недели 75 мг/кг ² , преднизон 5 мг 2 р/сут или доцетаксел 1 раз в неделю 30 мг/ м ² , преднизон 5 мг 2 р/сут	Митоксантрон каждые 3 недели 12 мг/м ² , преднизон 5 мг 2 р/сут		Общая выживаемость: 19,2 месяца для режима 1 раз в 3 недели, 17,8 месяца для режима 1 раз в неделю и 16,3 в контрольной группе ($p = 0,004$, ОР 0,79, 95% ДИ 0,67–0,93)
Абиратерон				
COU-AA-302 Ryan C.J. и соавт., 2013 [1211, 1212, 1229]	Абиратерон + преднизон	Плацебо + пред- низон	<ul style="list-style-type: none"> • Не проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–1 • Биохимические или рентгенологические признаки прогрессирования • Отсутствие симптомов или симптомы легкой степени • Отсутствие висцеральных метастазов 	Общая выживаемость: 34,7 и 30,3 месяца (ОР 0,81, $p = 0,0033$). Наблюдение: 49,2 месяца. ВБП: 16,5 и 8,3 месяца ($p < 0,0001$)
Энзалутамид				
PREVAII Beer T.M. и соавт., 2014 [1214]	Энзалутамид	Плацебо	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–1 • Биохимические или рентгенологические признаки прогрессирования • Отсутствие симптомов или симптомы легкой степени • У 10% пациентов висцеральные метастазы 	Общая выживаемость: 32,4 и 30,2 месяца ($p < 0,001$). Наблюдение: 22 месяца ($p < 0,001$, ОР 0,71, 95% ДИ 0,60–0,84). Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 20,0 и 5,4 месяца. ОР 0,186 (95% ДИ 0,15–0,23), $p < 0,0001$

Sipuleucel-T				
Kantoff P.W. и соавт., 2010 [1225]	Sipuleucel-T [1113]	Плацебо [1113]	<ul style="list-style-type: none"> • Некоторым ранее проводилась ХТ доцетакселом. • Показатель общего состояния ECOG 0–1. • Отсутствие симптомов или небольшая симптоматика 	Общая выживаемость: 25,8 и 21,7 месяца (p = 0,03, ОР 0,78, 95% ДИ 0,61–0,98). Наблюдение: 34,1 месяца. ВБП: 3,7 и 3,6 месяца (нет различий)
Small E.J. и соавт., 2006 [1230]	Sipuleucel-T [1114]	Плацебо [1114]	<ul style="list-style-type: none"> • Показатель общего состояния ECOG 0–1 • Отсутствие висцеральных метастазов • Отсутствие боли, связанной с поражением костей или опухолью • Отсутствие терапии кортикостероидами в анамнезе 	Общая выживаемость: 25,9 и 21,4 месяца (p = 0,01). Наблюдение: 36 месяцев. ВБП: 11,7 и 10,0 недель
IPAtential150 2021 [1226]	Ипатасертиб (400 мг/сут) + абиратерон (1000 мг/сут) + преднизон (5 мг 2 р/сут)	Абиратерон + преднизон + ипатасертиб или абиратерон + преднизон + плацебо	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с метастатическим КР РПЖ, которые ранее не получали лечения, без симптомов или с симптомами легкой степени. При ИГХ определяется делеция PTEN 	Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования в популяции с потерей PTEN: 18,5 и 16,5 месяца (p = 0,0335, отношение рисков 0,77, 95% ДИ 0,61– 0,98)

6.5.7. *Терапия второй линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы и последовательность препаратов*

У всех пациентов с метастатическим КР РПЖ, которые получают лечение, в конечном счете развивается прогрессирование. В таблице 6.5.3 представлены все доступные варианты терапии. Доказательства высокой убедительности получены только для терапии второй линии после первой линии ХТ доцетакселом и для терапии третьей линии.

6.5.7.1. *Кабазитаксел*

Кабазитаксел – это новое производное таксанов, которое обладает активностью при РПЖ, резистентном к доцетакселу. Его изучали в крупном проспективном РКИ III фазы (TROPIC), в котором сравнивали комбинацию кабазитаксела и преднизона с комбинацией митоксантрона и преднизона у 755 пациентов с КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование после или во время ХТ на основе доцетаксела [1231]. Больные получили не менее 10 циклов кабазитаксела (25 мг/м²) или митоксантрона (12 мг/м²) в комбинации с преднизоном (10 мг/сут) соответственно. Основными оцениваемыми критериями были общая выживаемость и ВБП, а дополнительными – ответ на лечение и безопасность. В группе кабазитаксела была выше общая выживаемость: 15,1 месяца по сравнению с 12,7 месяца (p < 0,0001). Также в группе кабазитаксела показано улучшение ВБП (2,8 и 1,4 месяца, p < 0,0001), объективного ответа по критериям RECIST (14,4 и 4,4%, p < 0,005) и частоты снижения уровня ПСА (39,2 и 17,8%, p < 0,0002). В группе кабазитаксела была выше частота нежелательных явлений III–IV степени по критериям ВОЗ, включая гематологическую токсичность (68,2 и 47,3%, p < 0,0002) и другие нежелательные явления (57,4 и 39,8%, p < 0,0002) [1232]. В двух постмаркетинговых РКИ III фазы было показано отсутствие преимущества кабазитаксела перед доцетакселом в рамках терапии первой линии. Кроме того, в рамках второй линии доза кабазитаксела 20 мг/м² не уступает дозе 25 мг/м² по общей выживаемости, но имеет меньшую токсичность. По этой причине рекомендуется использовать более низкую дозу [1233, 1234]. Кабазитаксел предпочтительно назначать в комбинации с Г-КСФ, и его должны использовать только врачи, имеющие опыт лечения нейтропении и сепсиса [1235].

6.5.7.2. *Абиратерона ацетат у пациентов, которые получали доцетаксел*

В крупном исследовании III фазы COU-AA-301 получены предварительные положительные результаты при медиане наблюдения 12,8 месяца [1236]. Позднее опубликованы окончательные результа-

ты [1237]. Всего 1195 пациентов с метастатическим КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование по критериям Рабочей группы клинических исследований по раку предстательной железы (PCWG2) после ХТ доцетакселом (максимум два режима ХТ), были рандомизированы в группу абиратерона ацетата или плацебо в соотношении 2:1. Основной целью исследования была общая выживаемость, с запланированным отношением рисков 0,8 в пользу абиратерона. При медиане наблюдения 20,2 месяца медиана выживаемости в группе абиратерона составила 15,8 месяца по сравнению с 11,2 месяца в группе плацебо (отношение рисков 0,74, $p < 0,001$). Преимущество в выживаемости не зависело от возраста, исходной интенсивности боли и типа прогрессирования. Все дополнительные показатели также были в пользу абиратерона (ПСА, рентгенологический ответ, время до биохимических или объективных признаков прогрессирования). Между двумя группами не наблюдалось различий по основным нежелательным явлениям III–IV степени, но в группе абиратерона чаще встречались осложнения, связанные с минералокортикоидной активностью, преимущественно I–II степени (задержка жидкости, отеки или гипокалиемия).

6.5.7.3. Энзалутамид у пациентов, которые получали доцетаксел

В 2012 г. опубликован запланированный промежуточный анализ исследования AFFIRM [1238], в котором рандомизировали 1199 пациентов с метастатическим КР РПЖ и прогрессированием после ХТ доцетакселом по критериям PCWG2 (соотношение 2:1 в группе энзалутамида и плацебо). В исследовании допускалось назначение кортикостероидов и их получали 30% больных. Основным оцениваемым критерием исследования была общая выживаемость с ожидаемым преимуществом в отношении рисков 0,76 в пользу энзалутамида. При медиане наблюдения 14,4 месяца медиана выживаемости в группе энзалутамида составила 18,4 месяца по сравнению с 13,6 месяца в группе плацебо (отношение рисков 0,63, $p < 0,001$). На основании этих данных в исследовании был раскрыт код протокола. Преимущество в выживаемости не зависело от возраста, исходной интенсивности боли и типа прогрессирования. В окончательном анализе с более длительным периодом наблюдения подтверждено преимущество в выживаемости, несмотря на переход между группами и интенсивное лечение после прогрессирования [1218]. Энзалутамид также эффективен у пациентов с висцеральными метастазами.

Все дополнительные показатели также были в пользу энзалутамида (ПСА, изменение очагов в мягких тканях, качество жизни, время до биохимических или объективных признаков прогрессирования). Между двумя группами не наблюдалось различий по частоте нежелательных явлений, а частота нежелательных явлений III–IV степени была ниже в группе энзалутамида. Следует отметить, что у 0,6% пациентов в группе энзалутамида развились судороги (ни у одного из больных в группе плацебо).

6.5.7.4. Ra-223

Единственным радиоизотопом, специфичным для костной ткани, для которого показано преимущество в выживаемости, остается альфаарадин, Ra-223, дающий альфа-излучение. В крупном исследовании III фазы (ALSYMPCA) 921 пациент с симптоматическим КР РПЖ и неэффективностью или противопоказаниями к ХТ доцетакселом был рандомизирован в группу 6 инъекций альфаарадина в дозе 50 кБк/кг или плацебо. Основным оцениваемым критерием исследования была общая выживаемость. В группе альфаарадина наблюдалось повышение общей выживаемости на 3,6 месяца (отношение рисков 0,70; $p < 0,001$) [1239], а также увеличение времени до первого скелетного явления и улучшение качества жизни. Нежелательные явления были минимальными и, кроме чуть более высокой частоты гематологической токсичности и диареи, не отличались от группы плацебо [1239]. Эффективность и безопасность Ra-223 не зависят от того, получал ли пациент доцетаксел или нет [1240]. По соображениям безопасности показания к Ra-223 ограничены пациентами, получавшими доцетаксел и не менее одного антагониста андрогеновых рецепторов [1241]. Раннее применение Ra-223 в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном повышает риски переломов и летального исхода, особенно у пациентов, которые не получают антирезорбтивные препараты [1242].

6.5.8. Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые получали доцетаксел и одну линию гормональной терапии

Очевидно, что кабазитаксел является самым эффективным препаратом для пациентов с быстрым прогрессированием РПЖ на фоне антагонистов андрогеновых рецепторов (<12 месяцев). В РКИ III фазы с открытым приемом CARD оценивали терапию кабазитакселом после доцетаксела и одной линии антагонистов андрогеновых рецепторов (абиратерон плюс преднизолон или энзалутамид) [1198]. Исследование включало пациентов с прогрессированием метастатического КР РПЖ

в течение менее 12 месяцев на фоне терапии абиратероном или энзалутамидом. В группе кабазитаксела выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования более чем в 2 раза превышала показатели в группе другого антагониста андрогеновых рецепторов. Риск летального исхода был ниже на 36%. Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования на фоне кабазитаксела была выше, вне зависимости от последовательности антагонистов андрогеновых рецепторов и того, назначался ли доцетаксел до или после первого антагониста.

Вопрос терапии после доцетаксела и одной линии ГТ у пациентов с метастатическим КР РПЖ и длительностью ответа на абиратерон или энзалутамид в рамках первой линии терапии >12 месяцев остается открытым. Возможные варианты включают Ra-223 или ХТ второй линии (кабазитаксел) [1243]. Следует отметить, что последующие линии терапии менее эффективны [1244, 1245], и описана перекрестная резистентность между энзалутамидом и абиратероном [1246, 1247].

В этом контексте в течение многих лет сохраняется интерес к терапии радиолигандами. В РКИ II фазы сравнивали ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 с кабазитакселом больных, ранее получавших лечение, тщательно отобранных по результатам ПЭТ/КТ с ПСМА и ФДГ. Первичной конечной точкой было снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ в группе радиолиганда [1248]. Пилотные исследования III фазы по ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 обсуждаются в разделе 6.5.9.2.

По данным первых исследований, ингибиторы PARP дают высокие показатели ответа у мужчин с дефицитом соматической гомологичной рекомбинации. Показатели ответа на олапариб у пациентов, которые получали доцетаксел и не менее одного нового гормонального препарата, в случае гомозиготной делеции или делетирующей мутации генов, опосредующих процессы репарации ДНК, составляют 88% [1249]. В другом исследовании комбинированная частота ответа в когорте больных, получавших препарат в дозе 400 мг, составила 54,3% (95% ДИ 39,0–69,1). Кроме того, ответ наблюдался у 18 из 46 пациентов (39,1%; 25,1–54,6), получавших дозу 300 мг [1250].

6.5.8.1. Ингибиторы PARP для лечения метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

К настоящему времени FDA одобрило два ингибитора PARP – олапариб и рукапариб (EMA одобрило только олапариб), а ряд других ингибиторов изучается в исследованиях (талазопариб, нирапариб).

В РКИ III фазы (PROfound) сравнивали ингибитор PARP олапариб с альтернативным антагонистом андрогеновых рецепторов у пациентов с прогрессированием метастатического КР РПЖ на фоне антагониста и изменением как минимум одного качественного гена, опосредующего процессы репарации ДНК. Большинство пациентов ранее получали одну-две линии ХТ и до двух антагонистов андрогеновых рецепторов [1194, 1195]. Первичным оцениваемым критерием была выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования по данным независимого централизованного анализа с ослеплением. В общей когорте пациентов эффективность была выше в группе олапариба (отношение рисков 0,49, 95% ДИ 0,38–0,63). Результаты свидетельствуют о повышении общей выживаемости у пациентов с мутациями BRCA1/2 или ATM (когорты А) ($p = 0,0175$; отношение рисков 0,69, 95% ДИ 0,50–0,97), однако у больных с другими мутациями генов, опосредующих процессы репарации ДНК, различие было незначимым (когорты В) (отношение рисков 0,96, 95% ДИ 0,63–1,49). Следует отметить, что 66% пациентов (86/131), у которых развилось прогрессирование на фоне энзалутамида/абиратерона, перешли в группу олапариба по решению врача. При анализе пациентов группы В с централизованным пересмотром и ослеплением не выявлено преимуществ в группе олапариба по выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования (отношение рисков 0,88, 95% ДИ 0,58–1,36) или общей выживаемости (отношение рисков 0,73, 95% ДИ 0,45–1,23), однако при оценке выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования исследователем показано преимущество олапариба (отношение рисков 0,60, 95% ДИ >0,39–0,93) [1195, 1251].

Наиболее частые нежелательные явления в группе олапариба и энзалутамида/абиратерона включали анемию (46,1 и 15,4%), тошноту (41,4 и 19,2%), снижение аппетита (30,1 и 17,7%) и усталость (26,2 и 20,8%). При этом 16,4% пациентов, получавших олапариб, прекратили лечение из-за нежелательных явлений по сравнению с 8,5% в группе антагониста андрогеновых рецепторов. Примечательно, что у 4,3% в группе олапариба развилась тромбоэмболия легочной артерии по сравнению с 0,8% в группе энзалутамида/абиратерона, однако ни в одном из случаев она не привела к летальному исходу. Это исследование стало первым, в котором показана эффективность генетического анализа и прецизионной медицины при метастатическом КР РПЖ.

Рукапариб одобрен для пациентов с вредными мутациями гена BRCA (герминальными и/или соматическими), которые получали новые антагонисты андрогеновых рецепторов и ХТ на основе таксанов.

Олапариб одобрен FDA для лечения пациентов с прогрессированием метастатического КР РПЖ после терапии энзалутамидом или абиратероном при наличии или подозрении на вредную мутацию генов гомологичной рекомбинации. EMA одобрила олапариб для пациентов с мутацией BRCA1 и BRCA2 [1252]. Рекомендованная доза составляет 600 мг/сут (300 мг 2 р/сут), вне зависимости от приема пищи.

Рукапариб одобрен для больных с вредными мутациями гена BRCA (герминальными и/или соматическими), которые получали новые антагонисты андрогеновых рецепторов и ХТ на основе таксанов [1253]. При одобрении учитывались результаты исследования с одной группой TRITON2, но не данные по общей выживаемости (NCT02952534). Подтвержденная частота объективного ответа, по данным независимого рентгенологического пересмотра, у 62 пациентов с делетирующей мутацией BRCA составила 43,5% (95% ДИ 31–57) [1254].

6.5.8.2. Последовательность терапии

6.5.8.2.1. Антагонисты андрогеновых рецепторов → антагонисты андрогеновых рецепторов (пациенты, не получавшие ХТ)

В ретроспективных и одном проспективном исследовании показано небольшое преимущество при последовательном назначении новых антагонистов андрогеновых рецепторов [1255–1262]. Данная последовательность не рекомендуется больным метастатическим КР РПЖ с непродолжительным ответом на первый антагонист андрогеновых рецепторов (<12 месяцев), учитывая наличие перекрестной резистентности и доступность ХТ, а также ингибиторов PARP (при выявлении соответствующих мутаций).

У тщательно отобранных пациентов, получавших абиратерон в комбинации с преднизолоном в течение более 24 недель, последующее назначение энзалутамида приводит к некоторому увеличению медианы выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования (95% ДИ 6,1–8,3) при неподтвержденном снижении уровня ПСА у 27% больных [1263]. Если у пациента имеются противопоказания к ХТ и ингибитору PARP, при отсутствии других эффективных вариантов (клиническое исследование: иммунотерапия при высоком уровне микросателлитной нестабильности) показана наилучшая поддерживающая терапия. Ни в одном из клинических сценариев последовательность двух антагонистов андрогеновых рецепторов не является предпочтительной, но ее можно использовать при хорошем общем состоянии и в случае, если можно купировать возможные побочные эффекты.

Результаты первого проспективного исследования с переходом между группами по последовательности двух новых антагонистов андрогеновых рецепторов [1255], а также систематического обзора и метаанализа свидетельствуют, что в отношении влияния на уровень ПСА и выживаемость без биохимических признаков прогрессирования назначение вначале абиратерона, а затем энзалутамида является предпочтительным, несмотря на отсутствие различий в общей выживаемости [1264].

6.5.8.2.2. Новый антагонист андрогеновых рецепторов → ингибитор PARP/олапариб

В РКИ III фазы PROfound показана эффективность данной последовательности у пациентов с метастатическим КР РПЖ с делетирующей герминальной или соматической мутацией генов гомологичной рекомбинации или подозрением на нее [1195]. Эти пациенты ранее получали один или два новых антагониста андрогеновых рецепторов, и им не проводилась ХТ (35%). В настоящее время продолжается изучение последовательности: новый антагонист андрогеновых рецепторов → доцетаксел → ингибитор PARP или новый антагонист андрогеновых рецепторов → ингибитор PARP → доцетаксел.

6.5.8.2.3. Доцетаксел при метастатическом гормон-чувствительном раке предстательной железы → повторное назначение доцетаксела

В литературе представлены единичные публикации по применению доцетаксела в рамках терапии второй или третьей линии у пациентов, получавших его при метастатическом гормон-чувствительном РПЖ. Доцетаксел представляется менее эффективным, чем новые антагонисты андрогеновых рецепторов, при прогрессировании до метастатического КР РПЖ в данной группе пациентов [1265].

6.5.8.2.4. Новый антагонист андрогеновых рецепторов → доцетаксел или доцетаксел → новый антагонист андрогеновых рецепторов с последующим назначением ингибитора PARP

При подборе по биомаркерам олапариб и рукапариб эффективны у больных метастатическим КР РПЖ, получавших антагонист андрогеновых рецепторов и доцетаксел, вне зависимости от их последовательности [1195, 1253].

6.5.8.2.5. Новые антагонисты андрогеновых рецепторов перед или после доцетаксела
По обеим последовательностям получены доказательства 1-го уровня (см. табл. 6.5.3).

6.5.8.2.6. Новые антагонисты андрогеновых рецепторов → доцетаксел → кабазитаксел или доцетаксел → антагонисты андрогеновых рецепторов → кабазитаксел

В литературе представлены доказательства 1-го уровня по обеим последовательностям в рамках третьей линии терапии. Следует отметить, что у больных, получавших доцетаксел и один антагонист андрогеновых рецепторов, убедительно доказано превосходство кабазитаксела над вторым антагонистом андрогеновых рецепторов. CARD – это первое проспективное РКИ III фазы, посвященное изучению данного вопроса (см. табл. 6.5.3) [1198].

Таблица 6.5.3. Рандомизированные контролируемые исследования терапии второй линии метастатического КР РПЖ

Автор	Изучаемый препарат (n)	Группа сравнения (n)	Критерии отбора	Основные результаты
Абиратерон				
COU-AA-301, 2012 [1237]	Абиратерон + преднизон	Плацебо + преднизон	<ul style="list-style-type: none">• Ранее проводилась ХТ доцетакселом• Показатель общего состояния ECOG 0–2• Биохимические или радиологические признаки прогрессирования	Общая выживаемость: 15,8 и 11,2 месяца (p < 0,0001). Наблюдение: 20,2 месяца. Выживаемость без радиологического прогрессирования: без изменений
COU-AA-301, 2011 [1236]				Общая выживаемость: 14,8 и 10,9 месяца (p < 0,001, ОР 0,65, 95% ДИ 0,54–0,77). Наблюдение: 12,8 месяца. Выживаемость без радиологического прогрессирования: 5,6 и 3,6 месяца
Ra-223				
ALSYMPCA 2013 [1129]	Ra-223	Плацебо	<ul style="list-style-type: none">• Ранее проводилась или не проводилась ХТ доцетакселом• Показатель общего состояния ECOG 0–2• Два или более очагов в костях• Отсутствие висцеральных метастазов	Общая выживаемость: 14,9 и 11,3 месяца (p = 0,002, ОР 0,61, 95% ДИ 0,46–0,81). По всем дополнительным критериям эффективности преимущество над наилучшим стандартным лечением
Кабазитаксел				
TROPIC, 2013 [1266]	Кабазитаксел + преднизон	Митоксантрон + преднизон	<ul style="list-style-type: none">• Ранее проводилась ХТ доцетакселом• Показатель общего состояния ECOG 0–2	Общая выживаемость: 318/378 и 346/377 явлений (ОР 2,11; 95% ДИ 1,33–3,33). Наблюдение: 25,5 месяца Общая выживаемость ≥ 2 лет: 27% и 16% ВВП: –
TROPIC, 2010 [1231]				Общая выживаемость: 15,1 и 12,7 месяца (p < 0,0001, ОР 0,70, 95% ДИ 0,59–0,83). Наблюдение: 12,8 месяца. ВВП: 2,8 и 1,4 месяца (p < 0,0001, ОР 0,74, 95% ДИ 0,64–0,86)

CARD, 2019 [1198]	Кабазитаксел (25 мг/м ² Q3W) + преднизон + Г-КСФ	Абиратерон + преднизон ИЛИ Энзалутамид (антагонист андрогеновых рецепторов)	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее проводимая терапия доцетакселом • Прогрессирование в течение ≤ 12 месяцев на фоне других антагонистов андрогеновых рецепторов (до или после доцетаксела) 	Медиана общей выживаемости 13,6 и 11,0 месяца (p = 0,008, ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,89). Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 8,0 и 3,7 месяца (p < 0,001, ОР 0,54, 95% ДИ 0,40–0,73). Наблюдение: 9,2 месяца
Энзалутамид				
AFFIRM, 2012 [1238]	Энзалутамид	Плацебо	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–2 	Общая выживаемость: 18,4 и 13,6 месяца (p < 0,001, ОР 0,63, 95% ДИ 0,53–0,75). Наблюдение: 14,4 месяца. Выживаемость без радиологического прогрессирования: 8,3 и 2,9 месяца (ОР 0,40, 95% ДИ 0,35–0,47, p < 0,0001)
Ингибитор PARP				
PROfound, 2020 [1194, 1195, 1251]	Олапариб	Абиратерон + преднизолон или энзалутамид; при прогрессировании допускался переход между группами	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее проводимая терапия антагонистами андрогеновых рецепторов, изменения в когорте A: BRCA1, BRCA2 или ATM 	Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 7,39 и 3,55 месяца (p < 0,0001; ОР 0,34; 95% ДИ 0,25–0,47). Частота объективного ответа: 33,3% и 2,3% (ОР 20,86, 95% ДИ 4,18–379,18)
Терапия радиолигандами				
VISION 2021 [1267]	177Lu-ПСМА-617	177Lu-ПСМА-617 + стандартная терапия ИЛИ стандартная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Предыдущий прием не менее одного нового ингибитора андрогеновых рецепторов или одной/двух схем с таксанами; • Обязательно: положительный результат ПЭТ с 68Ga-ПСМА 	ВБП по данным визуализации: 8,7 и 3,4 месяца (p < 0,001; отношение риска 0,40; 99,2% ДИ: 0,29–0,57) Общая выживаемость: 15,3 и 11,3 месяца (p < 0,001; отношение риска 0,62; 95% ДИ: 0,5–0,74)
TheraP 2021 [1248]	177Lu-ПСМА-617 (8,5 ГБк в/в каждые 6 недель, со снижением дозы на 0,5 ГБк на цикл; всего до 6 циклов)	Рандомизация в группу 177Lu-ПСМА-617 и кабазитаксела (20 мг/м ² в/в каждые 3 недели, до 10 циклов)	<ul style="list-style-type: none"> • Метастатический КР РПЖ после доцетаксела, отсутствие противопоказаний к кабазитакселу 	Снижение уровня ПСА >50%: при анализе «по намеренному лечению» – 66% и 37%; различие в 29% (95% ДИ: 16–42; p < 0,0001; при анализе по проведенному лечению – 66% по сравнению с 44%; различие в 23% [9–37]; p=0,0016).

* Включены только исследования, в которых показатели выживаемости были первичным оцениваемым критерием.

6.5.9. Терапия простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), меченным галлием

6.5.9.1. Введение

В 1990-х гг. разработан ряд радиофармацевтических препаратов для купирования боли в костях, связанной с метастазами РПЖ, включая фосфор-32, стронций-89, иттрий-90, самарий-153 и рений-186 [1268]. Эти препараты эффективны для паллиативного лечения, уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения качества жизни, особенно при наличии множественных метастазов в костях. Ни один из них не получил широкого применения. Ra-223 стал первым препаратом, для которого показано преимущество в выживаемости (см. раздел 6.5.7.4).

6.5.9.2. Терапия на основе ПСМА

Широкое применение ПСМА в качестве диагностического изотопа для ПЭТ/КТ и понимание того, что он позволяет выявить больше метастатических очагов, привело к попыткам замены изотопа для визуализации на изотоп для лечения РПЖ, который будет накапливаться в местах локализации опухоли (тераностика) [1269]. После выявления мишени у пациентов с метастатическим РПЖ, как правило с помощью ПСМА, меченного ⁶⁸Ga, можно использовать терапевтические радиофармацевтические препараты, меченные изотопами с бета-излучением (лютеций-177 или иттрий-90) или альфа-излучением (актиний-225). В настоящее время все препараты остаются экспериментальными.

Наиболее убедительные данные получены для терапевтического радиофармацевтического препарата Lu- ПСМА-617. В 2014 г. проведено лечение первого пациента. В ранних клинических исследованиях, в которых оценивали безопасность и эффективность терапии Lu-ПСМА, получены перспективные результаты, несмотря на то что у значительной части пациентов РПЖ прогрессировал на фоне множества препаратов [1270]. К настоящему времени опубликованы в основном одноцентровые исследования. РКИ не проводилось [1271]. В проспективных исследованиях II фазы без контрольной группы получены высокие показатели ответа и низкая токсичность [1272, 1273]. В РКИ также получены данные по эффективности [1248].

В РКИ II фазы TheraP пациентам, ранее получавшим доцетаксел, которым можно было назначить кабазитаксел, проводилась ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА-11 и 18ФДГ, после чего их рандомизировали в группу ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 (6,0-8,5 ГБк в/в каждые 6 недель, до 6 циклов) и кабазитаксела (20 мг/м² до 10 циклов). В исследовании достигнута первичная конечная точка, снижение уровня ПСА как минимум $\geq 50\%$ (66% и 37% соответственно в анализе «по намеренному лечению», различие в 29% (95% ДИ: 16–42; $p < 0,0001$; 66% и 44% в анализе по проведенному лечению, различие в 23% [9–37]; $p = 0,0016$). Дополнительные оцениваемые критерии включали частоту объективного ответа, выживаемость без рентгенологических и биохимических признаков прогрессирования, а также качество жизни [1248].

В открытом исследовании III фазы (VISION) сравнивали терапию радиолигандом ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 со стандартным лечением по протоколу у пациентов с метастатическим КР РПЖ, у которых была экспрессия ПСМА на ПЭТ/КТ. Все больные ранее получали не менее ингибитора андрогеновых рецепторов и один (около 53%) или два таксана. Две первичные конечные точки включали ВБП и общую выживаемость. Критерием включения было наличие как минимум одного ПСМА-положительного метастатического очага с захватом ⁶⁸Ga-ПСМА-11, превышающем показатели в паренхиме печени, и отсутствие ПСМА-негативных очагов в любом ЛУ размером по короткой оси не менее 2,5 см, метастазе в солидных органах размером не менее 1,0 см или костях с мягкотканым компонентом и размером по короткой оси не менее 1,0 см.

Всего рандомизировано более 800 пациентов. В группе комбинированной терапии (¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 + стандартное лечение) наблюдалось увеличение выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с группой стандартного лечения (см. табл. 6.5.3). Частота нежелательных явлений была выше в группе комбинированной терапии (52,7% и 38,0%), несмотря на отсутствие различий в качестве жизни. ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 представляется эффективным дополнительным вариантом лечения в данной подгруппе больных метастатическим РПЖ [1267].

6.5.10. Иммунотерапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

FDA одобрило к применению ингибитор PD-1 пембролизумаб при мутациях генов MMR или высокой микросателлитной нестабильности, вне зависимости от типа опухоли [1196]. Его также можно применять при РПЖ, хотя данные мутации встречаются крайне редко [1197]. У других пациентов с РПЖ пембролизумаб в режиме монотерапии остается экспериментальным препаратом, обладающим небольшой противоопухолевой активностью с приемлемым профилем безопасности, опять же в маленькой подгруппе пациентов. В исследовании II фазы, включавшем 258 больных, получавших пембролизумаб [1274], частота объективного ответа составила около 4%, но эффективность быластойкой. В настоящее время проводится изучение комбинированной иммунотерапии.

В плацебоконтролируемом РКИ III фазы изучали ингибитор CTLA-4 ипилимумаб у пациентов с метастатическим КР РПЖ, получавших доцетаксел, после облучения метастазов в кости. Несмотря на отсутствие статистически значимого различия по первичной конечной точке, общей выживаемости, по данным заранее запланированного анализа отдаленных результатов общая выживаемость через 2, 3, 4 и 5 лет была примерно в 2-3 раза выше в группе ипилимумаба (2 года: 25,2% и 16,6%; 3 года: 15,3% и 7,9%; 4 года: 10,1% и 3,3%; и 5 лет: 7,9% и 2,7%). Эти результаты поддерживают гипотезу о том, что у части больных метастатическим КР РПЖ эффективно длительное ингибирование CTLA-4. Необходимо получить проспективные данные, чтобы можно было использовать ипилимумаб в рутинной клинической практике [1275], поскольку в настоящее время он не одобрен для лечения больных РПЖ.

6.5.11. Химиотерапия препаратами платины

До появления доцетаксела в исследованиях была показана низкая эффективность цисплатина или карбоплатина в режиме моно- или комбинированной терапии у неотобранных пациентов с РПЖ [1276]. Позднее в РКИ I/II фазы оценивали комбинацию кабацитаксела и карбоплатина у больных метастатическим КР РПЖ. В группе комбинированной терапии наблюдалось увеличение медианы ВБП с 4,5 месяцев (95% ДИ: 3,5–5,7) до 7,3 месяца (95% ДИ: 5,5–8,2; отношение риска: 0,69, 95% ДИ: 0,50–0,95, $p = 0,018$). Комбинированная терапия хорошо переносилась [1277]. По предварительным морфологическим и молекулярным данным препараты платины повышают эффективность лечения пациентов с агрессивными вариантами молекулярного профиля РПЖ, включая TP53, RB1 и PTEN [1278].

Чувствительность к платиносодержащей ХТ у больных метастатическим КР РПЖ с мутацией генов DDR выше, чем в неотобранной популяции [1279], как и в случае прогрессирования на фоне ингибиторов PARP. Примечательно, что в современных ретроспективных исследованиях у неотобранных пациентов, а также больных без мутаций гена DDR снижение уровня ПСА на 50% наблюдалось в 36% случаев [1280]. Учитывая прекрасную переносимость монотерапии карбоплатином, можно предлагать платиносодержащую ХТ пациентам с метастатическим КР РПЖ и аберрациями гена DDR в случае прогрессирования на фоне стандартной терапии. В настоящее время проводятся проспективные исследования.

6.5.12. Мониторинг терапии

Исходное обследование должно включать анамнез и клиническое исследование, а также анализы крови (уровень ПСА, общий анализ крови, показатели функции почек, печеночные пробы, щелочная фосфатаза), остеосцинтиграфию и КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза [1281, 1282]. Роль ПЭТ/КТ с холином или ПСМА при прогрессировании КР РПЖ не определена, и, по всей видимости, метод не настолько эффективен, как у пациентов с биохимическим рецидивом или больных, не получавших ГТ. В литературе описаны «вспышки», повышение экспрессии ПСМА и несовпадение результатов по сравнению с динамикой ПСА или прогрессированием на фоне антагонистов андрогеновых рецепторов [1283]. Сам по себе уровень ПСА не является достоверным показателем [1284] активности заболевания при распространенном КР РПЖ, поскольку висцеральные метастазы могут развиваться без повышения уровня ПСА [1285]. Вместо этого группа PCWG2 рекомендует использовать для наблюдения мужчин с КР РПЖ комбинацию остеосцинтиграфии и КТ, уровня ПСА и клинического ответа [1220]. Большинство экспертов на последней согласительной конференции 2015 г. (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)) предложили повторять анализы крови и клиническое обследование каждые два-три месяца, а остеосцинтиграфию и КТ как минимум каждые 6 месяцев, даже при отсутствии клинических показаний [1281]. Это отражает тот факт, что препараты, для которых показано преимущество в выживаемости, обладают токсичностью и требуют значительных расходов, поэтому пациентам без объективного ответа необходимо изменять схему лечения. Рабочая группа подчеркивает, что прекращение терапии не должно быть основано только на повышении уровня ПСА. Следует использовать не менее двух из трех критериев (биохимические, рентгенологические или клинические признаки прогрессирования). В целях исследования в обновленных рекомендациях PCWG3 придается больше значения описанию прогрессирования имеющихся очагов и внесена концепция «больше клинически неэффективен», чтобы подчеркнуть различие между первыми признаками прогрессирования и необходимостью изменять или прекращать лечение [1286]. Эти рекомендации представляются целесообразными для клинической практики вне рамок исследований.

6.5.13. Когда необходимо менять терапию

Время изменения терапии метастатического КР РПЖ остается предметом для обсуждения, хотя общепринято, что при появлении симптомов прогрессирования необходимо начинать или менять препараты. Предпочтительно, чтобы изменение терапии предшествовало появлению новых или нарастающим имеющимся симптомам. Поскольку увеличивается число эффективных вариантов, а в литературе

представлены лишь отдельные сравнительные исследования различных последовательностей, непонятно, как правильно выбирать терапию второй линии, например, у пациентов без изменений генов, ответственных за репарацию ДНК, или других биомаркеров. Положительным примером является исследование CARD, в котором убедительно показано, что в рамках третьей линии терапии у пациентов, получавших ранее доцетаксел после антагониста андрогеновых рецепторов, кабазитаксел более эффективен, чем назначение второго антагониста андрогеновых рецепторов [1198].

Для стратификации пациентов используют шкалу общего состояния ECOG. Как правило, пациенты с показателем общего состояния 0–1 балл переносят лечение, а при показателе 2 балла и выше маловероятно, что оно будет эффективным. При этом важно, чтобы тактика лечения была индивидуализированной. Это особенно необходимо, когда общее состояние определяется симптомами прогрессирования заболевания. В таких случаях целесообразно испытывать новые схемы лечения, чтобы определить, могут ли они улучшать общее состояние. Вопросы последовательности терапии обсуждаются в статье, опубликованной по результатам согласительной конференции Св. Галена 2019 г. [1287].

6.5.14. Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

КР РПЖ обычно представляет собой инвалидизирующее заболевание, часто поражающее пожилых мужчин. В лечении зачастую требуется многопрофильный подход с вовлечением урологов, медицинских онкологов, лучевых онкологов, медсестер, психологов и социальных работников [1287, 1288]. При выборе дополнительной системной терапии следует учитывать основные принципы паллиативной помощи, включая купирование боли, запоров, анорексии, тошноты, усталости и депрессии.

6.5.14.1. Частые осложнения, вызванные метастазами в кости

У большинства пациентов с КР РПЖ метастазы в кости сопровождаются выраженным болевым синдромом. В таких случаях высокой эффективностью обладает ДЛТ, даже в виде одной фракции [1289, 1290]. Если ДЛТ не доступна, рекомендуется однократная инфузия бисфосфонатов третьего поколения [1291]. Частые осложнения, вызванные скелетными метастазами, включают боль в костях, коллапс тел позвонков или деформирующие патологические переломы, а также компрессию спинного мозга. При болезненных переломах эффективно применение костного цемента вне зависимости от природы болевого синдрома, и оно позволяет существенно уменьшить болевой синдром и повысить качество жизни [1292]. По-прежнему важно предлагать стандартные паллиативные операции, которые могут быть очень эффективны при остеобластных метастазах [1293, 1294]. Первостепенную опасность представляет угроза компрессии спинного мозга. Поскольку ее необходимо своевременно диагностировать, следует научить пациентов распознавать ее ранние симптомы. При подозрении на компрессию необходимо как можно скорее назначать высокие дозы кортикостероидов и выполнить МРТ. Следует регулярно обсуждать с нейрохирургом возможность декомпрессии с последующей ДЛТ [1295]. При невозможности проведения операции предпочтительным методом лечения считается ДЛТ с системной терапией или без нее.

6.5.14.1. Профилактика скелетных осложнений

6.5.14.1.1. Бисфосфонаты

Для снижения частоты скелетных осложнений при КР РПЖ используют золедроновую кислоту. В литературе опубликованы результаты исследования, проведенного, когда не было доступно активного противоопухолевого лечения, кроме доцетаксела. Всего 643 пациента с КР РПЖ с метастазами в кости были рандомизированы в группу золедроновой кислоты в дозе 8 мг или 4 мг каждые три недели в течение 15 последующих месяцев или группу плацебо [1296]. Доза 8 мг плохо переносилась и была заменена на дозу 4 мг, которая не уступала по эффективности. При среднем периоде наблюдения 15 и 24 месяца у пациентов, которые получали золедроновую кислоту в дозе 4 мг, развилось меньше скелетных осложнений (44 и 33%, $p = 0,021$) и патологических переломов (13,1 и 22,1%, $p = 0,015$), чем в группе плацебо. Кроме того, в группе золедроната отмечалось увеличение интервала времени до первого скелетного осложнения.

6.5.13.2.2. Ингибиторы лиганда RANK

Денозумаб – это полное человеческое моноклональное антитело против RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Карра В – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа В), ключевого медиатора функции, активации и жизнедеятельности остеокластов. При неметастатическом КР РПЖ денозумаб способствует увеличению выживаемости без метастазов в кости по сравнению с плацебо (медиана различия 4,2 месяца, отношение рисков 0,85, $p = 0,028$) [1289]. Следует отметить, что это преимущество не отразилось в увеличении общей выживаемости (43,9 и 44,8 месяца соответственно), и ни FDA, ни EMA не одобрили применение денозумаба по данному показанию [1297].

В исследовании III фазы оценивали эффективность и безопасность денозумаба ($n = 950$) по сравнению с золедроновой кислотой ($n = 950$) у пациентов с метастатическим КР РПЖ. Денозумаб превосходит золедроновую кислоту по профилактике и времени до развития скелетных осложнений (патологического перелома, облучения и хирургического лечения, компрессии спинного мозга). Показатели составили 20,7 и 17,1 месяца соответственно (отношение рисков 0,82; $p = 0,008$). Уровень маркеров активности остеокластов и костного изофермента щелочной фосфатазы в моче был ниже в группе денозумаба по сравнению с золедроновой кислотой ($p < 0,0001$ для обоих показателей). Эти положительные результаты не отразились в преимуществе в выживаемости, а в дополнительном анализе конечных точек показана сопоставимая эффективность денозумаба при сравнении событий, связанных со скелетными осложнениями, и симптоматических скелетных осложнений [1298].

Всегда необходимо помнить о побочных эффектах этих препаратов (например, некрозе нижней челюсти – 5 и 8,2% при неметастатическом и метастатическом КР РПЖ соответственно) [1298-1300]. Перед началом терапии бисфосфонатами пациентам необходимо пройти обследование у стоматолога. Риск некроза нижней челюсти повышается при наличии в анамнезе травмы, операций на зубах или инфекции [1301]. Кроме того, в пилотном исследовании риск остеонекроза был значительно выше при длительной терапии (один и два года) [1302], но не отличался от показателей для золедроновой кислоты [1297]. По данным ЕМА, другой проблемой для пациентов, получающих денозумаб или золедроновую кислоту, остается гипокальциемия. Для ее коррекции важно следить за потреблением достаточного количества кальция и витамина D перед началом терапии [1303]. На фоне терапии препаратами, защищающими костную ткань, необходимо выявлять и профилактировать гипокальциемию (риск тяжелой гипокальциемии составляет 8 и 5% для денозумаба и золедроновой кислоты соответственно) [1189]. Перед началом и на фоне терапии следует измерять уровень кальция, особенно в течение первых недель, а также при наличии факторов риска гипокальциемии и приеме других препаратов, влияющих на уровень кальция. Всем пациентам рекомендуется принимать ежедневно ≥ 500 мг кальция и ≥ 400 МЕ витамина D, за исключением больных с гиперкальциемией [1300, 1304, 1305].

6.5.15. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам лечения, повышающим выживаемость при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Резюме по данным литературы	УД
Первая линия терапии КР РПЖ зависит от того, какой препарат или группу препаратов получал пациент при первичной диагностике	4
В литературе нет убедительных данных по наиболее эффективному препарату для терапии КР РПЖ первой линии (ГТ, ХТ или Ra-223), поскольку не выявлено достоверных прогностических факторов	3

Рекомендации	СР
Перед постановкой диагноза КР РПЖ следует убедиться, что уровень тестостерона составляет >50 нг/дл	Сильная
Консультированием и лечением пациентов с КР РПЖ должна заниматься многопрофильная команда специалистов	Сильная
Пациентам с КР РПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость	Сильная
Пациентам с метастатическим КР РПЖ необходимо проводить анализ соматических и/или герминальных мутаций генов, ответственных за репарацию ДНК, или микросателлитной нестабильности	Сильная

6.5.16. Рекомендации по системной терапии при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Рекомендации	СР
Пациентам с КР РПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость. Выбор препарата для первой линии терапии зависит от общего состояния, симптомов, сопутствующих заболеваний, локализации и распространенности заболевания, а также предпочтений пациента и препаратов, которые назначались для лечения андрогенчувствительного РПЖ (в алфавитном порядке: абиратерон, доцетаксел, кабацитаксел, олапариб, энзалутамид, Ra-223, Sipuleucel-T)	Сильная
Пациентам с метастатическим КР РПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, следует назначить доцетаксел в дозе 75 мг/м ² каждые 3 недели	Сильная

Пациентам с метастатическим КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование на фоне доцетаксела, необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость, включая абиратерон, кабазитаксел, олапариб (в случае мутаций в генах гомологичной рекомбинации), энзалутамид и Ra-223	Сильная
Тактика терапии второй линии метастатического КР РПЖ зависит от исходного общего состояния, эффективности предыдущего лечения, симптомов, сопутствующих заболеваний, генетического профиля, распространенности процесса и предпочтений пациента	Сильная
Пациентам, получавшим одну или две линии ХТ, показан абиратерон или энзалутамид.	Сильная
Не рекомендуется последовательно назначать новые антагонисты андрогеновых рецепторов	Слабая
Пациентам, получавшим абиратерон или энзалутамид, показана ХТ	Сильная
Пациентам, получавшим доцетаксел, показан кабазитаксел	Сильная
Пациентам, ранее получавшим доцетаксел, у которых в течение 12 месяцев после терапии абиратероном или энзалутамидом развивается прогрессирование РПЖ, показан кабазитаксел.	Сильная
Новые препараты	
Пациентам с метастатическим КР РПЖ и мутациями генов, ответственных за репарацию ДНК, которые получали лечение, показаны ингибиторы PARP	Сильная
Пациентам с метастатическим КР РПЖ с одним или более метастазами и высокой экспрессией ПСМА (превышающей показатели захвата в печени) при диагностической ПЭТ/КТ с ПСМА, которым проводилось лечение, показана терапия ¹⁷⁷ Lu-ПСМА-617	Сильная

6.5.17. Рекомендации по паллиативному лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Эти рекомендации дополняют соответствующую системную терапию.

Рекомендации	СР
Для профилактики скелетных осложнений пациентам с метастазами в кости показаны препараты, защищающие костную ткань	Сильная
При использовании денозумаба или бисфосфонатов необходимо дополнительно назначать кальций и витамин D	Сильная
При болезненных метастазах в кости показана паллиативная терапия на раннем этапе, например ДЛТ и адекватное применение анальгетиков	Сильная
При сдавлении спинного мозга следует срочно назначить высокие дозы кортикостероидов и оценить возможность проведения операции на позвоночнике с последующей ЛТ. Если хирургическое лечение невозможно, показана ЛТ в режиме монотерапии	Сильная

6.5.18. Рекомендации по лечению неметастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Рекомендации	СР
Пациентам с КР РПЖ стадии M0 и высоким риском развития метастазов (время удвоения ПСА <10 месяцев) показаны апалутамид, даролутамид или энзалутамид для увеличения времени до появления метастазов	Сильная

6.6 Резюме рекомендаций по лечению рака предстательной железы

Таблица 6.6.1. Группы риска ЕАУ по биохимическому рецидиву локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы

Определение			
Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск	
ПСА < 10 нг/мл, индекс Глисона < 7 (группа ISUP 1), стадия cT1-2a	ПСА 10–20 нг/мл или индекс Глисона = 7 (группа ISUP 2/3) или стадия cT2b	ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона > 7 (группа ISUP 4/5), стадия cT2c	Любой уровень ПСА Любой индекс Глисона (любая группа ISUP) cT3-4 или cN+
Локализованный процесс			Местнораспространенный процесс

6.6.1. Общие рекомендации по активному лечению

Необходимо информировать пациентов, что на основании убедительных данных наблюдения длительностью до 12 лет ни один из методов активного лечения не превосходит другие методы или отсроченное лечение по общей или канцероспецифической выживаемости при клинически локализованном РПЖ	Сильная
ВТ показана пациентам с бессимптомным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет (по причине сопутствующих заболеваний)	Сильная
Информируйте пациентов, что все методы лечения имеют осложнения	Сильная
Хирургическое лечение	
Необходимо информировать пациентов, что ни один из доступов для РПЭ (открытый, лапароскопический и робот-ассистированный) не имеет преимуществ по функциональным или онкологическим результатам	Слабая
Если показана ТЛАЭ, для оптимального стадирования показана расширенная ТЛАЭ	Сильная
Нервосберегающая РПЭ не показана при высоком риске экстракапсулярного распространения на основании стадии сТ, группы ISUP, мпМРТ или номограмм, объединяющих данные показатели	Слабая
Неoadъювантная ГТ перед РПЭ не показана	Сильная
Лучевая терапия	
При радикальном лечении РПЖ методом ЛТ следует использовать ЛТМИ или IGRT	Сильная
Пациентам с локализованным РПЖ показано умеренное гипофракционирование с использованием ЛТМИ в комбинации с IGRT	Сильная
Умеренное гипофракционирование необходимо проводить с соблюдением протоколов исследований, чтобы получить сопоставимую эффективность и токсичность, например, 60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель	Сильная
Низкодозная брахитерапия в режиме монотерапии показана пациентам с нормальными параметрами мочеиспускания, локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска, группой ISUP 2 и ≤33% положительных биоптатов	Сильная
Пациентам с РПЖ промежуточного риска (группа ISUP 3 и/или уровень ПСА 10–20 нг/мл) без нарушений мочеиспускания показана ЛТМИ/VMAT в комбинации с бустом низко- или высокодозной брахитерапии	Сильная
Больным РПЖ высокого риска и/или местно-распространенным РПЖ с нормальными параметрами мочеиспускания показана ЛТМИ и IGRT в комбинации с бустом низко- или высокодозной брахитерапии	Сильная
Методы активного лечения, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии	
Криоабляцию и HIFU следует предлагать только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
Фокальную терапию РПЖ следует предлагать только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная

6.6.2. Рекомендации при различных стадиях заболевания – терапия первой линии

Рекомендации		СР
РПЖ низкого риска		
Тактика активного наблюдения	Отбор пациентов	
	Показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет и РПЖ низкого риска	Сильная
	Пациентам с внутрипротоковой карциномой и крибриформным ростом активное наблюдение не показано	Сильная
	Если перед первичной биопсией не выполнялась мпМРТ, ее необходимо выполнить перед контрольной биопсией	Сильная
	Контрольная биопсия должна включать систематическую и прицельную биопсию (любые очаги PI-RADS ≥ 3)	Сильная
	При недоступности МРТ необходимо выполнить контрольную биопсию, запланированную по протоколу	Слабая
	Если пациенту перед систематической и прицельной биопсией проводилась мпМРТ, контрольная биопсия не показана	Слабая
	Стратегия наблюдения	
	Повторную биопсию следует выполнять как минимум каждые 3 года в течение 10 лет	Слабая
	При увеличении уровня ПСА или изменении картины на ПРИ или МРТ показана повторная биопсия, а не активное лечение	Сильная
Активное лечение	РПЭ и ЛТ являются альтернативой активному наблюдению у пациентов, подходящих для радикального лечения, которые соглашаются на баланс между осложнениями и профилактикой прогрессирования РПЖ	Слабая
ТЛАЭ	ТЛД не показана (рассчитанный риск поражения ЛУ < 5%)	Сильная
ЛТ	Низкодозная брахитерапия показана пациентам с РПЖ низкого риска, хорошим показателем шкалы IPSS и объемом ПЖ < 50 см ³ , которым не проводилась ТУР ПЖ	Сильная
	Предлагайте ЛТМИ с общей дозой 74–80 Гр или с умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель) без ГТ	Сильная
Другие варианты	ГТ в режиме монотерапии не показана пациентам с противопоказаниями к местному лечению, у которых нет клинических проявлений	Слабая
	Другие варианты лечения (криоабляцию, HIFU и др.), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
РПЖ промежуточного риска		
Тактика активного наблюдения	Активное наблюдение показано только в тщательно отобранных случаях (<10% паттерна Gleason 4, уровень ПСА <10 нг/мл, стадия \leq Т2а, небольшой объем опухоли при визуализации и на биопсии [≤ 3 положительных биоптатов и протяженность опухоли в биоптате $\leq 50\%$]) или при наличии любого другого критерия РПЖ промежуточного риска при небольшом объеме опухоли при визуализации и на биопсии, если пациент информирован о более высоком риске развития метастазов.	Слабая
	Пациентов с РПЖ группы ISUP 3 нельзя включать в протокол активного наблюдения.	Сильная
	Если при контрольной систематической биопсии без учета результатов МРТ выявлено более трех положительных биоптатов или протяженность опухоли в биоптате составляет более 50%, следует повторно стадировать пациентов с РПЖ группы ISUP 2 низкого объема, включенных в протокол активного наблюдения.	Слабая
РПЭ	Показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	Сильная
	Нервосберегающая РПЭ показана пациентам с низким риском экстракапсулярного прорастания	Сильная
Расширенная ТЛД	ТЛД показана, если рассчитанный риск поражения ЛУ превышает 5%	Сильная

ЛТ	Низкодозную брахитерапию можно проводить отдельным пациентам с РПЖ промежуточного риска группы ISUP 2 при поражении $\leq 33\%$ биоптатов, которым не выполняли в ближайшее время ТУР ПЖ, с хорошим показателем шкалы IPSS	Сильная
	ДЛТ с общей дозой 76–78 Гр или умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель) в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев)	Сильная
	Если пациенты отказываются от ГТ, необходимо проводить ДЛТ с эскалацией дозы (76–80 Гр) или умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель) либо в комбинации с брахитерапией	Слабая
Другие варианты	Другие варианты лечения (криоабляцию и HIFU), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
	ГТ в режиме монотерапии не показана пациентам с противопоказаниями к местному лечению, у которых нет клинических проявлений	Слабая
ЛТ	Пациентам с РПЖ промежуточного риска благоприятного прогноза и хорошими параметрами мочеиспускания можно проводить низкодозную брахитерапию.	Сильная
	ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT с общей дозой 76–78 Гр или умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель) в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев).	Сильная
	Больным РПЖ промежуточного риска неблагоприятного прогноза без нарушений мочеиспускания показана низкодозная брахитерапия в комбинации с ЛТМИ/VMAT и IGRT в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев).	Слабая
	Пациентам с РПЖ промежуточного риска неблагоприятного прогноза без нарушений мочеиспускания показана высокодозная брахитерапия в комбинации с ЛТМИ/VMAT и IGRT в комбинации с коротким курсом ГТ (4–6 месяцев).	Слабая
	Если пациенты отказываются от ГТ, необходимо проводить ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT с эскалацией дозы (76–80 Гр) или умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель), либо в комбинации с бустом низко- или высокодозной брахитерапии.	Слабая
Другие варианты	Другие варианты лечения (криоабляцию и HIFU), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований.	Слабая
	ГТ в режиме монотерапии не показана пациентам с противопоказаниями к местному лечению, у которых нет клинических проявлений.	Слабая
Локализованный рак предстательной железы высокого риска		
РПЭ	РПЭ показана отдельным пациентам с локализованным РПЖ высокого риска только в рамках мультимодального лечения.	Сильная
Расширенная ТЛАЭ	При РПЖ высокого риска показана расширенная ТЛАЭ.	Сильная
	Во время РПЖ не рекомендуется выполнять исследование замороженных срезов, чтобы определить, продолжать или прекратить операцию (см. раздел 6.2.4.1).	Сильная

ЛТ	ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT с дозой облучения 76–78 Гр в комбинации с длительным курсом ГТ (2–3 года)	Сильная
	При локализованном РПЖ высокого риска показана ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT и бустом брахитерапии (высокодозной или низкодозной) и длительным курсом ГТ (2–3 года)	Слабая
Другие варианты	При РПЖ высокого риска не показаны другие варианты лечения, в том числе фокальная терапия	Сильная
	ГТ в режиме монотерапии показана пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение при времени удвоения ПСА <12 месяцев, уровне ПСА <50 нг/мл или низкодифференцированном РПЖ	Сильная
Местно-распространенный рак предстательной железы		
РПЭ	РПЭ показана тщательно отобранным пациентам с местно-распространенным РПЖ только в рамках мультимодального лечения	Сильная
Расширенная ТЛАЭ	При РПЖ высокого риска показана расширенная ТЛАЭ	Сильная
ЛТ	При местно-распространенном РПЖ стадии N0 показана ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT и длительным курсом ГТ	Сильная
	Пациентам с местнораспространенным РПЖ без нарушений мочеиспускания показана ЛТМИ/VMAT и IGRT с бустом брахитерапии (высоко- или низкодозной) в комбинации с длительной ГТ	Слабая
	Показана длительная ГТ в течение не менее чем двух лет	Сильная
	При проведении ЛТМИ/VMAT и IGRT пациентам с РПЖ стадии M0 cN1 или двумя и более факторами риска (сТ3-4, индекс Gleason ≥8 баллов или уровень ПСА ≥40 нг/мл) на область ПЖ и малого таза (при стадии cN1) необходимо назначить абиратерон на 2 года	Сильная
Другие варианты	При РПЖ высокого риска не показаны другие варианты лечения, в том числе фокальная терапия	Сильная
	ГТ в режиме монотерапии показана пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение при времени удвоения ПСА <12 месяцев, уровне ПСА <50 нг/мл, низкодифференцированном РПЖ или местных симптомах, связанных с ростом опухоли	Сильная
	Пациентам с РПЖ стадии cN1 показано местное лечение (РПЭ или ЛТМИ в комбинации с IGRT) в комбинации с длительной ГТ	Слабая
Адъювантная терапия после РПЭ		
	При стадии pN0 адъювантная ГТ не показана	Сильная
	Адъювантная ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT показана только пациентам группы высокого риска (pN0) при наличии не менее двух из трех факторов высокого риска (группа ISUP 4-5, стадия pT3 ± ПХК)	Сильная
	При РПЖ стадии pN+ после расширенной ТЛАЭ можно предлагать три варианта лечения в зависимости от характера поражения ЛУ: 1. Только адъювантная ГТ. 2. Адъювантная ГТ с дополнительной ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT. 3. ВТ можно предлагать пациентам при микроскопическом поражении не более двух ЛУ, выявленном при расширенной ТЛАЭ, уровне ПСА <0,1 нг/мл и отсутствии экстранодального прорастания.	Слабая

Нерадикальное или паллиативное лечение		
Локализованный рак предстательной железы		
ВТ	ВТ показана пациентам с бессимптомным РПЖ при наличии противопоказаний к местному радикальному лечению или низкой ожидаемой продолжительности жизни.	Сильная
Местно-распространенный рак предстательной железы		
ВТ	Пациентам с РПЖ стадии M0 без клинических проявлений со временем удвоения ПСА >12 месяцев, уровнем ПСА <50 нг/мл и высокодифференцированным РПЖ при наличии противопоказаний или отказе от местного лечения показана отсроченная ГТ в режиме монотерапии.	Слабая
Сохранение определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии		
	При уровне ПСА >0,2 нг/мл после РПЭ показано выполнение ПЭТ/КТ с ПСМА для исключения отдаленных метастазов, если результаты повлияют на тактику лечения.	Слабая
	При отсутствии отдаленных метастазов показана спасительная ЛТ в комбинации с ГТ.	Слабая

6.6.3. Рекомендации по метастатическому раку, терапии второй линии и паллиативному лечению

Рекомендации	СР
Метастатический РПЖ – первая линия терапия	
Пациенты с РПЖ стадии M1	
Пациентам с симптоматическим РПЖ стадии M1 показана ранняя ГТ для облегчения симптомов и снижения риска потенциально серьезных последствий распространенного рака (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочевого пузыря)	Сильная
Перед началом ГТ предлагайте антагонисты ЛГРГ или орхидэктомия, особенно в случае угрозы компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкции	Слабая
Пациентам с бессимптомным РПЖ стадии M1 показана ранняя ГТ	Сильная
Кратковременный курс антиандрогенов позволяет снизить риск возникновения эффекта «вспышки» у пациентов с РПЖ стадии M1, которым назначают аналоги ЛГРГ	Слабая
Пациентам с РПЖ стадии M1 не показана монотерапия антиандрогенами	Слабая
Всем пациентам с метастатическим РПЖ показана ГТ в комбинации с системной терапией	Слабая
Пациентам с РПЖ, впервые выявленным на стадии M1, не показана ГТ в режиме монотерапии, если у них нет противопоказаний к комбинированной терапии и достаточная ожидаемая продолжительность жизни (≥ 1 года), чтобы она могла принести пользу, а больные согласны с более высоким риском побочных эффектов	Сильная
Пациентам с РПЖ, выявленным на стадии M1, показана ГТ в комбинации с ХТ (доцетакселом) при условии отсутствия противопоказаний к ХТ	Сильная
Пациентам с РПЖ, выявленным на стадии M1, показана ГТ в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном или апалутамидом или энзалутамидом, если у них нет противопоказаний к этим препаратам	Сильная
Пациентам с РПЖ, выявленным на стадии M1, и небольшим объемом очагов по критериям исследования CHAARTED можно предлагать ГТ в комбинации с ЛТ на область ПЖ	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии M1 и большим объемом очагов (по критериям исследования CHAARTED) не показана комбинация ГТ с любым видом местного лечения (ЛТ/РПЭ) вне рамок клинических исследований (за исключением необходимости паллиативного лечения)	Сильная
Пациентам с РПЖ на стадии M1 можно проводить ГТ в комбинации с хирургическим лечением только в рамках клинических исследований	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии M1 можно проводить направленную на метастазы терапию только в рамках клинических исследований или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
Пациентам с РПЖ на стадии M1 можно проводить ГТ в комбинации с хирургическим лечением только в рамках клинических исследований	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии M1 можно проводить направленную на метастазы терапию только в рамках клинических исследований или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная

Биохимический рецидив после радикального лечения		
Биохимический рецидив после РПЭ	Пациентам с биохимическим рецидивом и критериями низкого риска ЕАУ можно предлагать наблюдение, включая оценку уровня ПСА	Слабая
	Пациентам с двумя последовательными повышениями уровня ПСА показана ранняя спасительная ЛТМИ/VMAT + IGRT	Сильная
	При отрицательном результате ПЭТ/КТ не следует откладывать проведение спасительной ЛТ, если не показаны другие методы	Сильная
	Пациентам с подъемом уровня ПСА, выходящим за пределы неопределяемого, показана спасительная ЛТ. Общая доза должна составлять не менее 64 Гр, и ее необходимо проводить в максимально ранние сроки	Сильная
	Пациентам с биохимическим рецидивом, которым проводится спасительная ЛТ, показана ГТ	Слабая
Биохимический рецидив после ЛТ	Пациентам с биохимическим рецидивом и критериями низкого риска ЕАУ можно предлагать наблюдение, включая оценку уровня ПСА	Слабая
	Пациентам с гистологически подтвержденным местным рецидивом можно проводить спасительную РПЭ, брахитерапию, HIFU и криоабляцию в специализированных центрах только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
	Спасительную РПЭ следует проводить только в специализированных центрах	Слабая
Системная спасительная терапия	При отсутствии метастазов и времени удвоения ПСА >12 месяцев ГТ не показана	Сильная
Методы лечения, повышающие выживаемость при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы		
	Перед постановкой диагноза КР РПЖ следует убедиться, что уровень тестостерона составляет >50 нг/дл	Сильная
	Консультированием и лечением пациентов с КР РПЖ должна заниматься многопрофильная команда специалистов	Сильная
	Пациентам с КР РПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость.	Сильная
	Пациентам с метастатическим КР РПЖ необходимо проводить анализ соматических и/или герминальных мутаций генов, ответственных за репарацию ДНК, или микросателлитной нестабильности	Сильная
Системная терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы		
	Пациентам с КР РПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость. Выбор препарата для первой линии терапии зависит от общего состояния, симптомов, сопутствующих заболеваний, локализации и распространенности заболевания, а также предпочтений пациента и препаратов, которые назначались для лечения андрогенчувствительного РПЖ (в алфавитном порядке: абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел, олапариб, энзалутамид, Ra-223, Sipuleucel-T)	Сильная
	Пациентам с метастатическим КР РПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, следует назначить доцетаксел в дозе 75 мг/м ² каждые 3 недели	Сильная
	Пациентам с метастатическим КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование на фоне доцетаксела, необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость, включая абиратерон, кабазитаксел, энзалутамид, Ra-223 и олапариб (в случае мутаций в генах гомологичной рекомбинации)	Сильная
	Тактика терапии второй линии метастатического КР РПЖ зависит от исходного общего состояния, эффективности предыдущего лечения, симптомов, сопутствующих заболеваний, генетического профиля, распространенности процесса и предпочтений пациента	Сильная
	Пациентам, получавшим одну или две линии ХТ, показан абиратерон или энзалутамид	Сильная
	Не рекомендуется последовательно назначать новые антагонисты андрогеновых рецепторов	Слабая
	Пациентам, получавшим абиратерон или энзалутамид, показана ХТ	Сильная
	Пациентам, получавшим доцетаксел, показан кабазитаксел	Сильная
	Пациентам, ранее получавшим доцетаксел, у которых в течение 12 месяцев после терапии абиратероном или энзалутамидом развивается прогрессирование РПЖ, показан кабазитаксел	Сильная

Новые препараты		
	Пациентам с метастатическим КР РПЖ и мутациями генов, ответственных за репарацию ДНК, которые получали лечение, показаны ингибиторы PARP	Сильная
	Пациентам с метастатическим КР РПЖ с одним или более метастазами и высокой экспрессией ПСМА (превышающей показатели захвата в печени) при диагностической ПЭТ/КТ с ПСМА, которым проводилось лечение, показана терапия ¹⁷⁷ Lu-ПСМА-617	Сильная
Паллиативное лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы		
	Для профилактики скелетных осложнений пациентам с метастазами в кости показаны препараты, защищающие костную ткань	Сильная
	При использовании деносуида или бисфосфонатов необходимо дополнительно назначать кальций и витамин D	Сильная
	При метастазах в кости с болевым синдромом показана паллиативная терапия на раннем этапе, например ЛТМИ в комбинации с IGRT и адекватное применение анальгетиков	Сильная
	При компрессии спинного мозга следует срочно назначить высокие дозы кортикостероидов и оценить возможность проведения операции на позвоночнике с последующей ЛТ. Если хирургическое лечение невозможно, показана ЛТ в режиме монотерапии	Сильная
Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы		
	Пациентам с КР РПЖ стадии M0 и высоким риском развития метастазов (время удвоения ПСА <10 месяцев) показаны апалутамид, даролутамид или энзалутамид для увеличения времени до появления метастазов	Сильная

7. Наблюдение

Наблюдение пациентов проводится с целью оценки средне- и долгосрочных онкологических результатов, комплаентности и необходимости проведения дальнейшего лечения по показаниям. Кроме того, при наблюдении можно оценить побочные эффекты или осложнения терапии, функциональные результаты и оказать психологическую поддержку пациентам, пережившим РПЖ. Данные аспекты описаны в главе 8.

7.1. Наблюдение: после местного лечения

7.1.1. Определение

Местное лечение определяется как РПЭ или ЛТ в виде ДЛТ, низко- и высокодозной брахитерапии, а также их комбинации. Для альтернативных методов лечения, эффективность которых полностью не изучена, включая HIFU, криоабляцию или фокальную терапию, не определено порогового значения уровня ПСА для диагностики биохимического рецидива, но, как правило, используются общие принципы, представленные в данном разделе. Повышение уровня ПСА считается признаком рецидива заболевания.

7.1.2. Для чего необходимо наблюдение

Цель первого клинического посещения – определить осложнения, связанные с лечением, и помочь пациенту адаптироваться после лечения, а также обсудить результаты морфологического заключения. У пациентов с РПЖ повышен риск депрессии, и им показана оценка психического статуса [1306, 1307]. Схему наблюдения можно корректировать с учетом характеристик опухоли и состояния больного. Наблюдение пациентов с диагнозом РПЖ позволяет проводить раннее лечение как самого заболевания, так и осложнений на фоне терапии. Показания к спасительному лечению следует определять с учетом ожидаемой продолжительности жизни, особенно если она не превышает 10 лет.

7.1.3. Как проводить наблюдение

Методы диагностики зависят от клинической ситуации. При каждом посещении пациента необходимо обязательно собирать анамнез заболевания, который должен включать психологические аспекты, признаки прогрессирования и осложнения, связанные с лечением. Методы оценки осложнений после лечения представлены в разделах 6.1.2.4, 6.1.2.4.3, 6.3.9.2, 6.3.10.2.2, 6.3.11.2 и 8.2. Ниже обсуждаются наиболее часто применяемые методы исследования после РПЭ или ДЛТ.

7.1.3.1. Мониторирование уровня ПСА

Измерение уровня ПСА – это краеугольный камень наблюдения после радикального лечения. Существуют различия в уровне ПСА, которого можно ожидать после РПЭ и ДЛТ, но биохимический рецидив после лечения почти всегда предшествует развитию клинического рецидива [1003, 1008]. К настоящему времени не существует официального консенсуса по оптимальному порогу ПСА для диагностики рецидива после местного лечения. Прежде всего необходимо определить, имеет ли повышение уровня ПСА клиническое значение, поскольку лечение показано не во всех случаях (см. раздел 6.3) [1005].

7.1.3.1.1. Мониторинг при выборе тактики активного наблюдения

При выборе тактики активного наблюдения схема мониторинга должна быть основана на рекомендациях, представленных в разделе 6.2.2.

7.1.3.1.2. Мониторирование уровня ПСА после радикальной простатэктомии

После РПЭ уровень ПСА должен стать неопределяемым ($<0,01$ нг/мл). Биохимический рецидив представляет собой повышение уровня ПСА после операции, соответствующее критериям, представленным в главе 6. Обычно уровень ПСА оценивают каждые 3 месяца в течение первого года, далее каждые 6 месяцев в течение 3 лет, а затем ежегодно, хотя в литературе нет убедительных данных по таким интервалам [1309] и они выбраны на основе наблюдения, что ранние рецидивы связаны с риском быстрого прогрессирования [1005, 1310, 1311]. Увеличение уровня ПСА может происходить в сроки более 20 лет после лечения и зависит от исходной группы риска [932]. Ежегодное определение уровня ПСА после 3 лет представляется целесообразным, учитывая, что длительный интервал до биохимического рецидива коррелирует с низким риском прогрессирования по шкале ЕАУ, хотя примерно в 50% случаев рецидив выявляется в сроки более 3 лет. Как указано в разделе 6.3.2, после РПЭ нет точного порогового показателя, который наиболее точно прогнозирует развитие рецидива. В разделе 6.2.6 обсуждается сохранение определяемого уровня ПСА после РПЭ.

Использование для рутинного наблюдения после РПЭ ультрачувствительного метода определения уровня ПСА остается противоречивым. У мужчин с надиром ПСА менее $0,01$ нг/мл, подтвержденным ультрачувствительным методом, вероятность биохимического рецидива в течение двух лет составляет 4% [1312]. Уровень ПСА $>0,01$ нг/мл, определенный ультрачувствительным методом, в сочетании с клиническими характеристиками (группа ISUP и ПХК) позволяет прогнозировать биохимический рецидив, и с его помощью можно определять схему наблюдения [1311]. Тем не менее, у 86% пациентов уровень ПСА через 5 лет составляет $<0,2$ нг/мл при исходном надире $<0,1$ нг/мл в течение 6 месяцев после РПЭ [1313]. Наконец, уровень ПСА и время удвоения [1314] с использованием первого показателя до $0,2$ нг/мл позволит отбирать подходящих пациентов для ранней адъювантной терапии [1315]. Мониторинг уровня ПСА после спасительной ЛТ на область ложа ПЖ проводится с аналогичными интервалами, а ранний подъем уровня ПСА также связан с быстрым прогрессированием [1310] и коррелирует с выживаемостью без метастазов и канцероспецифической выживаемостью [1316].

7.1.3.1.3. Мониторирование уровня ПСА после лучевой терапии

Уровень ПСА после ЛТ снижается медленнее, чем после РПЭ. Достижение надира ПСА $<0,5$ нг/мл связано с благоприятным прогнозом, хотя оптимальный порог не определен [1317]. Интервал до достижения надира ПСА иногда бывает очень длинным, до трех лет и более. На согласительной конференции RTOG-ASTRO в 2006 г. принято новое определение рецидива после ДЛТ с целью усилить корреляцию между уровнем ПСА и клиническими результатами (в основном с развитием метастазов). Новый критерий рецидива после ДЛТ Phoenix определяется как подъем уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира, достигнутого после лечения [915]. Этот критерий применим к пациентам независимо от того, проводили им ГТ или нет [1004].

7.1.3.1.4. Пальцевое ректальное исследование

Местный рецидив РПЖ после радикального лечения может развиваться без подъема уровня ПСА [1318], однако это описано только у пациентов с неблагоприятными гистологическими характеристиками, например с недифференцированным РПЖ. Уровень ПСА и ПРИ остаются наиболее эффективными методами первичной диагностики после ЛТ, но роль ПРИ противоречива, поскольку в серии из 899 пациентов метод не позволил выявить ни одного местного рецидива при отсутствии повышения уровня ПСА [1319]. В исследовании, включавшем 1118 больных после РПЭ, по результатам ПРИ не удалось выявить ни одного гистологически подтвержденного местного рецидива, поэтому после РПЭ единственным необходимым методом является оценка уровня ПСА [1320, 1321].

7.1.3.1.5. ТРУЗИ, остеосцинтиграфия, КТ, МРТ и ПЭТ/КТ

Методы визуализации не показаны в рамках рутинного наблюдения пациентов с локализованным РПЖ, если не наблюдается роста уровня ПСА. Их применение целесообразно только у пациентов с биохимическим рецидивом или при наличии симптомов, если подтверждение рецидива повлияет на тактику лечения (более подробная информация представлена в разделе 6.3.4).

7.1.4. Когда проводить наблюдение

В большинстве случаев рецидив развивается в течение первых семи лет после местного лечения [534]. По этой причине в первые годы требуется более пристальное наблюдение, учитывая максимальный риск рецидива. После РПЭ рекомендуется измерять уровень ПСА, проводить ПРИ и собирать анамнез заболевания со следующими интервалами: через 3, 6 и 12 месяцев, затем каждые 6 месяцев до трех лет, далее – ежегодно. В настоящее время неизвестно, можно ли прекращать наблюдение, если уровень ПСА остается неопределяемым (после РПЭ) или стабильным (после ЛТ).

Оценка риска для прогнозирования выживаемости без метастазов и канцероспецифической выживаемости при рецидиве после первичного лечения позволяет определить необходимость более длительного наблюдения [937, 1005, 1322]. Даже у пациентов со временем удвоения ПСА менее 10 месяцев после РПЭ, которые выбирают отсроченное лечение, медиана выживаемости без метастазов и общей выживаемости составляет 192 и 204 месяца, свидетельствуя об относительно длительном интервале без клинического рецидива, несмотря на рост уровня ПСА после местного лечения [1323].

Симптоматический рецидив без повышения уровня ПСА встречается крайне редко, однако симптомы, характерные для рецидива, плохо описаны в литературе и могут варьировать. Для исключения рецидива у пациентов, не проходящих регулярное наблюдение, рекомендуется определять уровень ПСА при появлении следующих симптомов: боль в костях, гематурия, прогрессирующие расстройства мочеиспускания, нарастание отеков нижних конечностей, нарушений функции кишечника или слабости, саркопении или необъяснимое снижение веса [1324].

7.1.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикального лечения

Резюме по данным литературы	УД
Необходимо дифференцировать подъем уровня ПСА от клинически значимого рецидива. Наиболее точно прогнозирует развитие метастазов после РПЭ уровень ПСА >0,4 нг/мл, а после ЛТМИ + IGRT (± ГТ) – повышение на 2 нг/мл выше надира	3
Пальпируемые узелки в сочетании с подъемом уровня ПСА могут свидетельствовать о местном рецидиве	2а

Рекомендации	СР
Рекомендуемый объем рутинного обследования пациентов без симптомов заболевания включает сбор анамнеза и измерение уровня ПСА через 3, 6 и 12 месяцев после РПЭ, затем каждые 6 месяцев до трех лет, далее – ежегодно	Сильная
Применение методов визуализации для выявления местного рецидива рекомендуется только в том случае, если это повлияет на тактику лечения	Сильная

7.2. Наблюдение во время гормональной терапии (период чувствительности опухоли к андрогенам)

7.2.1. Введение

ГТ применяется по различным показаниям: в комбинации с ЛТ при локализованном или местно-распространенном РПЖ, в качестве монотерапии при рецидиве после местного лечения или при метастатическом РПЖ, часто в комбинации с другими препаратами. Во всех случаях цель лечения заключается в снижении уровня тестостерона за счет препаратов (аналоги или антагонисты ЛГРГ) или орхидэктомии. В конечном счете РПЖ прогрессирует до кастрационно-рефрактерного, несмотря на продолжение ГТ.

В данном разделе представлены основные принципы наблюдения пациентов, получающих ГТ в режиме монотерапии. Поскольку лечение КР РПЖ и наблюдение тесно связаны, в разделе 6.5.7 представлена дополнительная информация по другим препаратам. В настоящих рекомендациях не описаны особенности наблюдения для каждого препарата по отдельности.

Пациентам необходимо проводить регулярное клиническое обследование, которое не заменяют методы визуализации или лабораторные анализы. Полноценное обследование показано только в том случае, если оно принесет клиническую пользу, чтобы избежать избыточной диагностики и расходов.

7.2.2. Цели наблюдения

Основные цели наблюдения включают обеспечение комплаентности, оценку эффективности лечения и потенциальных осложнений и определение схемы терапии КР РПЖ. После начала ГТ рекомендуется проводить обследование каждые 3–6 месяцев. Схему наблюдения следует определять на индивидуальной основе, и каждый пациент должен обращаться к своему врачу при появлении проблемных симптомов.

7.2.3. Общее наблюдение пациентов, получающих гормональную терапию

Пациентам показано регулярное наблюдение, включая мониторинг уровня тестостерона, креатинина, печеночных ферментов и метаболических параметров, с интервалом 3–6 месяцев. Вне зависимости от стадии РПЖ на фоне ГТ могут развиваться побочные явления.

7.2.3.1. Мониторирование уровня тестостерона

Измерение уровня тестостерона должно входить в стандарт обследования пациентов, которые получают препараты ЛГРГ. У многих пациентов с РПЖ, получающих аналоги ЛГРГ, уровень тестостерона достигает кастрационного (<20 нг/дл), а у большинства – <50 нг/дл. Тем не менее примерно у 13–38% пациентов не удается достичь такого уровня, а у 24% больных могут отмечаться волны тестостерона (>50 нг/дл) на фоне длительной ГТ [1309], что описано как «острый эффект на фоне хронического» или «прорывное повышение» [1325]. При использовании порогового показателя <20 нг/дл частота «прорывного повышения» выше и достигает 41,3%. Предполагается, что оно связано с неблагоприятными клиническими показателями [1325].

Интервалы между измерениями четко не определены. Оценку снижения уровня тестостерона и сохранения кастрационного уровня следует проводить каждые 3–6 месяцев (особенно при медикаментозной кастрации). Если уровень тестостерона выше кастрационного, можно попробовать перейти на другой аналог ЛГРГ или хирургическую орхидэктомия. При повышении уровня ПСА и/или появлении клинических признаков прогрессирования необходимо определять уровень тестостерона для подтверждения кастрационно-рефрактерного состояния. В идеале необходимо подтверждать, что уровень тестостерона выше кастрационного, с помощью масс-спектрометрии или иммуноферментного анализа [1326, 1327]. Восстановление тестостерона после прекращения ГТ (при интермиттирующей терапии или завершения курса на фоне ДЛТ) зависит от возраста пациента и длительности ГТ [1328, 1329].

7.2.3.2. Оценка функции печени

Анализ печеночных проб позволяет выявить токсичность ГТ (особенно нестероидных антиандрогенов) или, в редких случаях, прогрессирование заболевания. Рекомендуется определять уровень трансаминаз у пациентов, получающих комбинированную ГТ, как минимум ежегодно, но особенно в первые 6 месяцев, поскольку по данным крупных исследований в большинстве случаев нарушения функции печени развиваются в относительно ранние сроки [1330]. Учитывая гепатотоксичность комбинированной ГТ, при приеме некоторых препаратов (например, абиратерона ацетата) требуется более частое обследование [1331]. Уровень щелочной фосфатазы может повышаться вторично к метастазам в кости и остеопорозу, вызванному ГТ. В этом случае полезно определять уровень костных изоферментов щелочной фосфатазы, на который ГТ не оказывает прямого влияния [1332].

7.2.3.3. Креатинин и гемоглобин

Скорость клубочковой фильтрации является хорошим маркером, поскольку ее повышение может быть связано с двусторонней обструкцией мочеточников или инфравезикальной обструкцией. Снижение уровня гемоглобина является известным осложнением ГТ. Снижение уровня гемоглобина после трех месяцев ГТ независимо коррелирует с более короткой ВБП и общей выживаемостью и может объяснять выраженную усталость, хотя следует учитывать и другие факторы [1333]. Анемия часто имеет многофакторную этиологию, и необходимо исключать иные причины. По данным исследования SPCG-5 раннее снижение уровня гемоглобина через 3 месяца после начала ГТ связано с более высокой выживаемостью, а снижение после 6 месяцев является плохим прогностическим признаком [1334]. ЛТ при более обширных метастазах в кости может приводить к миелосупрессии и гематологической токсичности [1335, 1336].

7.2.3.4. Оценка метаболических осложнений

Наиболее серьезные побочные эффекты включают метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, психические нарушения и резорбцию костной ткани (см. раздел 8.2.4.5).

Всем пациентам необходимо проводить скрининг для выявления сахарного диабета, включая уровень глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (до начала терапии и далее на регулярной основе), наряду с липидограммой. Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и/или сахарным диабетом необходимо направлять на консультацию к эндокринологу. Перед началом ГТ мужчинам старше 65 лет и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе рекомендуется консультация кардиолога. На фоне ГТ увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений и артериальной гипертензии, поэтому необходимо проводить регулярное обследование [1337]. Более интенсивная ГТ связана с увеличением тяжести сердечно-сосудистых осложнений [1338], вследствие чего даже через 6 месяцев снижаются показатели сердечно-сосудистой и дыхательной системы [1339]. Хотя антагонисты ЛГРГ имеют более благоприятный профиль сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с аналогами ЛГРГ, в преждевременно завершенном исследовании PRONOUNCE не выявлено различий через 12 месяцев по серьезным сердечно-сосудистым осложнениям между дегареликсом и лейпрорелином [1340].

7.2.3.5. Мониторинг состояния костной ткани

ГТ повышает риск остеопороза. Риск остеопороза увеличивается при проведении ГТ в течение более года по сравнению с более коротким курсом (отношение рисков 1,77 и 1,38 соответственно) [1341]. Разработано несколько шкал (Fracture Risk Assessment Tool (FRAX score), Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST), Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI), Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS), Osteoporosis Risk Estimation (SCORE)), которые используют для выявления пациентов с высоким риском остеопоротических осложнений, однако их необходимо валидировать в условиях ГТ (см. раздел 8.3.2.2) [1342–1344].

С целью рутинного обследования для исключения остеопороза показано выполнение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) [1345–1347]. При выявлении остеопороза необходимо своевременно назначать препараты, защищающие костную ткань. Критерии для начала терапии описаны в разделе 8.3.2.2. Если не проводится терапия для защиты костной ткани, необходимо на регулярной основе выполнять ДРА как минимум каждые 2 года [1348].

В обзоре литературы показано почти двукратное повышение риска переломов на фоне ГТ, в зависимости от возраста, длительности и типа препаратов. Среди всех вариантов РПЖ самый высокий риск у мужчин пожилого возраста, получающих дополнительно новый антагонист андрогеновых рецепторов [1349]. При развитии остеопоротического перелома обязательно назначаются препараты, защищающие костную ткань. Кроме того, следует регулярно определять уровень витамина D и кальция и при необходимости назначать их дополнительно (см. раздел 8.3.2.2).

7.2.3.6. Мониторинг образа жизни и когнитивной функции

Образ жизни (диета, физическая нагрузка, прекращение курения и т.д.) влияет на качество жизни и результаты лечения [1332, 1333]. Необходимо информировать пациентов о положительном влиянии физической нагрузки на уменьшение риска осложнений ГТ [1350]. ГТ влияет на психический статус, и на ее фоне в три раза чаще встречается депрессия [1351]. Важнейшей частью схемы наблюдения является оценка психического статуса. На фоне ГТ может появляться слабость, вероятно связанная с системным воспалением [1352]. Нарушения когнитивной функции и слабость развиваются в течение 6 месяцев после начала ГТ, но со временем их выраженность может увеличиться [1353]. Эти осложнения влияют на пациента и его партнершу, в связи с чем рекомендуется консультировать пары соответствующим образом [1354].

7.2.4. Методы наблюдения пациентов без метастазов, получающих гормональную терапию

7.2.4.1. Мониторинг уровня ПСА

Уровень ПСА – это ключевой маркер для наблюдения пациентов с андрогенчувствительным РПЖ. При повышении уровня ПСА >2 нг/мл или появлении симптомов метастазов показаны методы визуализации.

7.2.4.2. Методы визуализации

Пациентам без симптомов заболевания со стабильным уровнем ПСА не следует проводить методы визуализации на рутинной основе, хотя следует проявлять осторожность у пациентов с агрессивными вариантами, поскольку уровень ПСА может не отражать прогрессирование [1355]. При

появлении нового симптоматического поражения костей требуется выполнить как минимум один метод визуализации и, возможно, остеосцинтиграфию. При повышении уровня ПСА, свидетельствующем о развитии КР РПЖ, необходимо выполнить остеосцинтиграфию и КТ для повторного стадирования, если планируется изменение стратегии лечения. Выявление метастазов в значительной степени зависит от метода визуализации (см. раздел 6.3.4).

7.2.5. Методы визуализации для оценки эффективности лечения метастатического гормонально-чувствительного рака предстательной железы

У пациентов с метастатическим РПЖ важнейшее значение имеют обсуждение ранних признаков компрессии спинного мозга, исключение бессимптомной компрессии, осложнений со стороны мочевыводящих путей (обструкции мочеточников, инфравезикальной обструкции) и диагностики метастазов в кости, которые повышают риск переломов. Интервалы для наблюдения пациентов с РПЖ стадии М1 могут варьировать и зависят от жалоб пациента. Поскольку в большинстве случаев помимо ГТ больные получают другую противоопухолевую терапию, включая антагонисты андрогеновых рецепторов, ХТ и локальную ЛТ, интенсивность наблюдения зависит от проводимого лечения.

7.2.5.1. Мониторирование уровня ПСА

Снижение уровня ПСА на фоне ГТ <4 нг/мл связано со стойким ответом, поэтому рекомендуется проводить наблюдение каждые 3–6 месяцев при отсутствии симптомов или уменьшении выраженности клинических проявлений. Это относится к пациентам, получающим ГТ как в режиме монотерапии, так и в комбинации с доцетакселом [1151]. В зависимости от симптомов и оценки риска может потребоваться более частое обследование. Ответ на лечение можно оценить с помощью изменения уровня ПСА [1150, 1151], остеосцинтиграфии и КТ, хотя не достигнут консенсус о частоте их выполнения [1287]. Подъем уровня ПСА обычно на несколько месяцев предшествует появлению клинических симптомов заболевания. Повышение уровня ПСА требует определения уровня тестостерона с целью установить диагноз КР РПЖ и рестадирования с помощью методов визуализации. При этом показано, что стабильный уровень ПСА на фоне ГТ не гарантирует отсутствие прогрессирования [1356].

7.2.5.2. Методы визуализации в качестве маркера ответа у пациентов с метастатическим раком предстательной железы

Ответ на лечение у пациентов с метастазами в мягкие ткани оценивают с помощью морфологических методов визуализации (КТ или МРТ), используя критерии RECIST. Эти критерии нельзя использовать при метастазах в кости, при которых затруднена оценка эффективности терапии [1357, 1358].

Количественная оценка накопления радиоизотопа при остеосцинтиграфии проводится автоматическим методом, например по индексу сканирования костей (Bone Scan Index) [1359]. Ограничением остеосцинтиграфии является так называемый феномен «вспышки», который определяется как появление новых очагов, вызванное лечением, при первом контрольном исследовании. При длительном наблюдении феномен «вспышки» связан с благоприятным ответом. «Вспышки» наблюдаются в течение 8–12 недель терапии и могут приводить к ложноположительной диагностике прогрессирования. Поскольку при эффективном лечении может развиваться склероз, который свидетельствует о восстановлении костной ткани, не рекомендуется использовать КТ для динамической оценки склеротических костных очагов. МРТ позволяет напрямую оценить костный мозг и прогрессирование на основании морфологических критериев или изменений внешнего коэффициента диффузии. К настоящему времени проведена стандартизация описания результатов [1360]. В ряде исследований изучали возможности ПЭТ/КТ в оценке ответа на лечение, однако пока не будут получены новые результаты, выполнение ПЭТ/КТ и МРТ пациентам с метастатическим РПЖ вне рамок клинических исследований не показано [1361].

Поскольку в исследовании ECOG3805 CHAARTED у 25% больных появились рентгенологические признаки прогрессирования без повышения уровня ПСА, на фоне ГТ пациентам с РПЖ стадии М1 показано регулярное выполнение методов визуализации [1356]. Клинические признаки прогрессирования наблюдаются у 1 из 8 пациентов с уровнем ПСА <2 нг/мл [1356]. По данным исследования CHAARTED, добавление доцетаксела к ГТ не приводит к снижению риска появления клинических признаков прогрессирования при низком уровне ПСА, и показатель был сопоставим у пациентов с небольшим и большим объемом метастазов по критериям CHAARTED [1356]. Оптимальное время проведения и методы визуализации остаются под вопросом, как и клиническая польза полученных результатов.

7.2.6. Рекомендации по наблюдению после гормональной терапии

Рекомендации	СР
Схема наблюдения в каждом конкретном случае зависит от стадии и симптомов заболевания, прогностических факторов и проводимой терапии	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии М0 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые 6 месяцев. Оно должно включать как минимум сбор анамнеза заболевания, определение уровня ПСА и оценку функции печени и почек	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии М1 необходимо проводить обследование каждые 3–6 месяцев	Сильная
Перед назначением длительной ГТ необходимо определять МПКТ для оценки риска переломов	Сильная
Во время наблюдения пациентов, получающих ГТ, следует определять уровень ПСА и тестостерона, а также оценивать симптомы и компоненты метаболического синдрома как осложнения ГТ	Сильная
Минимальный объем обследования включает сбор анамнеза, определение уровня гемоглобина, креатинина, щелочной фосфатазы, липидного профиля и гликированного гемоглобина	Сильная
Необходимо информировать пациентов (особенно со стадией М1b) о клинических признаках компрессии спинного мозга	Сильная
При развитии прогрессирования заболевания необходимо провести повторное стадирование и наблюдать пациента по индивидуальной схеме	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии М1 показано регулярное выполнение методов визуализации (КТ и остеосцинтиграфии), даже при отсутствии повышения уровня ПСА	Слабая
При подозрении на прогрессирование необходимо определять уровень тестостерона. Условием постановки диагноза КР РПЖ является уровень тестостерона как минимум <50 нг/мл (<1,7 нмоль/л)	Сильная

8. Качество жизни у пациентов с раком предстательной железы

Данный раздел состоит из двух частей. В первой части (8.2) кратко описаны отдаленные последствия лечения РПЖ (≥ 12 месяцев). Вторая часть (8.3) составлена на основании двух систематических обзоров, и в ней даны рекомендации, помогающие пациентам выбрать метод лечения локализованного РПЖ, а также рекомендации по поддерживающим мероприятиям, направленным на улучшение болезнь-специфического качества жизни на всех стадиях заболевания.

8.1. Введение

Качество жизни и персонифицированная помощь идут рука об руку. Лечение РПЖ может влиять физически и психологически как на самого пациента, так и на его близких родственников, работу или устремления. Эти многосторонние проблемы определяют восприятие пациентом качества жизни [1362]. Оказание помощи с холистической точки зрения требует вмешательства уролога, онколога, специалиста по ЛТ, онкологической медсестры, психолога и многих других. Внимание к психологическим проблемам мужчин с РПЖ является интегральным звеном качественного оказания помощи и включает необходимость в ухаживающих лицах и партнерах [1363]. Оказание помощи при РПЖ не должно ограничиваться только ПЖ: побочные эффекты или отдаленные нежелательные явления могут проявляться системно и оказывать серьезное влияние на качество жизни пациента. Психологический стресс может быть вызван самим онкологическим диагнозом, симптомами и/или осложнениями лечения [1364]. Оценка качества жизни основана на понимании желаний и предпочтений больного, чтобы можно было сформулировать и обсудить оптимальный вариант лечения. По данным срезовых исследований общей популяции больных РПЖ по исходам, сообщаемым пациентами, влияние лечения на общее и болезнь-специфическое качество жизни выражено в большей степени, чем описывалось в клинических исследованиях, включавших пациентов с менее выраженной сопутствующей патологией, которые принадлежат к более высокой социально-экономической группе. У больных, которым проводится два и более вида лечения, как правило больше симптомов и сильнее снижено качество жизни [1365, 1366].

8.2. Нежелательные явления различных методов лечения рака предстательной железы

8.2.1. Радикальная простатэктомия

Отсутствие стандартизации в описании хирургических осложнений РПЖ, включая недержание мочи и стриктур, а также появление новых методик привели к широким различиям в характере и частоте осложнений [1367–1370]. Самой частой послеоперационной проблемой является ЭД, хотя следует учитывать и другие последствия, включая отсутствие эякуляции, изменение качества оргазма

ма и боль при оргазме. Пациенты также предъявляют жалобы на уменьшение длины полового члена (3,73%, 19/510 мужчин) [1371]. Вторым наиболее частым осложнением остается недержание мочи в отдаленном периоде [1367-1370], хотя проблемы при мочеиспускании могут быть также связаны со склерозом пузырно-уретральной анастомоза (1,1% после робот-ассистированной РПЭ) [1372].

Частота развития вентральных грыж после малоинвазивной РПЭ при установке 12-миллиметрового безножевого троакара составляет 0,66%. Для снижения риска можно использовать 8- и 5-миллиметровые троакары [1373]. Основным вопросом является то, позволяют ли новые методики, такие как робот-ассистированная РПЭ, уменьшить риск осложнений. В систематических обзорах описаны осложнения робот-ассистированной РПЭ [555, 645-648], и их можно сравнивать с современными результатами позадилоновой РПЭ [649]. Средние показатели удержания мочи через 12 месяцев после робот-ассистированной РПЭ составляют 89–100%, после позадилоновой РПЭ – 80–97%. Недавно опубликованы результаты проспективного контролируемого нерандомизированного исследования, включавшего пациентов после РПЭ (робот-ассистированной и позадилоновой) из 14 центров. Через 12 месяцев после робот-ассистированной РПЭ недержание мочи сохранялось у 21,3% пациентов по сравнению с 20,2% после позадилоновой РПЭ со скорректированным ОШ 1,08 (95% ДИ 0,87–1,34). Частота ЭД составила 70,4 и 74,7% соответственно со скорректированным ОШ 0,81 (95% ДИ 0,66–0,98) [650, 1374]. При более длительном наблюдении (24 месяца) функциональные результаты обоих методов сопоставимы [1374, 1375]. В одноцентровом РКИ III фазы, в котором сравнивали робот-ассистированную и позадилоновую РПЭ ($n = 326$), также не выявлено различий в функциональных результатах через 24 месяца [550]. РПЭ повышает риск развития симптоматической паховой грыжи, который более выражен при открытом доступе, чем малоинвазивном [1376, 1377].

8.2.2. Лучевая терапия

8.2.2.1. Осложнения дистанционной лучевой терапии

Анализ осложнений в исследовании ProtecT показал, что после ДЛТ и 6-месячного курса ГТ развиваются осложнения со стороны ЖКТ, включая персистирующую диарею, urgency и/или недержание кала, а также ректальное кровотечение (подробная информация представлена ниже, в разделе 8.3.1.1) [1244]. В исследовании ProtecT проводилась 3D-КЛТ, и в более поздних исследованиях с использованием ЛТМИ показатели осложнений со стороны ЖКТ были ниже [1379].

По данным систематического обзора и метаанализа обсервационных исследований, после ЛТ в ходе лечения РПЖ повышен риск развития второго рака мочевого пузыря (ОШ 1,39), колоректального рака (ОШ 1,68) и рака прямой кишки (ОШ 1,62) с сопоставимыми рисками при промежутке во времени 5 и 10 лет по сравнению с контрольной группой. Хотя абсолютный риск в течение 10 лет небольшой (1–4%), о нем необходимо информировать пациентов, особенно молодого возраста [1380].

8.2.2.2. Осложнения брахитерапии

У некоторых больных после имплантации зерен развиваются серьезные осложнения со стороны МПС, включая острую задержку мочеиспускания (1,5–22%), необходимость выполнения ТУР (до 8,7%) и недержание мочи (0–19%) [1381]. Хронические осложнения со стороны МПС могут развиваться у 20% пациентов в зависимости от тяжести симптоматики до брахитерапии. Стриктуры уретры составляют не менее 50% осложнений со стороны МПС. Бужирование эффективно в большинстве случаев [763, 769]. Профилактика осложнений зависит от тщательного отбора пациентов и экспертной оценки показателей шкалы IPSS с выполнением при необходимости уродинамического исследования.

8.2.3. Методы местной терапии, кроме радикальной простатэктомии или лучевой терапии

8.2.3.1. Осложнения криоабляции

По данным систематического обзора, проведенного Ramsay и соавт., и метаанализа, показатели недержания мочи через год после криоабляции ниже, чем после РПЭ, но при более длительном наблюдении выраженность различия снижается [827]. При этом частота недержания мочи после криоабляции и ДЛТ через год сопоставима (<1%), так же как и частота ЭД через год после криоабляции и РПЭ (0–40%). В настоящее время получено недостаточно данных, чтобы сравнить влияние криоабляции и ДЛТ на ЭД.

8.2.3.2. Осложнения HIFU

В литературе опубликовано недостаточно информации по недержанию мочи, ЭД или нарушению функции кишечника после HIFU, хотя через год показатели ниже, чем после РПЭ (ОШ 0,06, 95% ДИ 0,01–0,48) [827].

8.2.4. Гормональная терапия

В двух клинических обзорах представлены данные по влиянию ГТ на психологические факторы, включая сексуальную функцию, настроение, депрессию, когнитивную функцию и партнера [1382, 1383].

В небольшом РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев оценивали качество жизни у пациентов с нелокализованным РПЖ, которые получали различные виды ГТ или которым не проводилось лечение. У больных, которые получали ГТ, снижены пространственное ориентирование, пространственное восприятие и рабочая память, а также чаще встречаются депрессия, тревожность, усталость и раздражительность на фоне лечения [1384]. Напротив, в проспективном обсервационном исследовании с длительностью наблюдения до трех лет не выявлено снижения когнитивной функции после ГТ по сравнению с наблюдением или показателями у здоровых лиц [1385]. По данным проспективного обсервационного исследования неметастатического РПЖ, при проведении ранней ГТ качество жизни ниже, чем при поздней ГТ [1386]. Результаты другого ретроспективного нерандомизированного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, получавших аналоги ЛГРГ, выше эмоциональный и физический дискомфорт, ниже общее состояние здоровья и меньше уверенность в эффективности лечения, чем у больных, которым выполнена орхидэктомия. Стадия РПЖ при диагностике не оказывает независимого влияния на состояние здоровья [1387].

При использовании специфических невалидированных анкет показано преимущество монотерапии бикалутамидом перед кастрацией в отношении физических способностей и либидо (не сексуальной функции) через 12 месяцев наблюдения [1388]. При дополнительном анализе, в который вошли только пациенты с исходно нормальным либидо, установлено, что в группе бикалутамида лучше сохранилась сексуальная функция, включая интерес к половой жизни, уверенность в том, что они по-прежнему сексуально привлекательны [1389], а также либидо и эректильная функция [1390]. ИГТ обсуждается в других разделах (см. раздел 6.4.3.2).

8.2.4.1. Сексуальная функция

Потеря либидо и ЭД встречаются очень часто; показатели могут достигать 93% [1257]. ГТ снижает либидо и возможность достичь и сохранить эрекцию. Лечение приобретенной ЭД, как правило, не отличается от общепринятого [1392].

8.2.4.2. Приливы

Приливы, возможно, относятся к наиболее частым побочным эффектам ГТ (установленная частота составляет 44–80%) [1391]. Они появляются через три месяца после начала лечения, длительно сохраняются у большинства пациентов и существенно снижают качество жизни.

Для лечения приливов у мужчин можно использовать антидепрессанты, например селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (венлафаксин или сертралин). Они уступают по эффективности гормональным препаратам, по данным проспективного исследования ($n = 919$), в котором сравнивали венлафаксин (75 мг/сут), медроксипрогестерон (20 мг/сут) и ЦПА (100 мг/сут) [1393]. После 6 месяцев терапии аналогом ЛГРГ было рандомизировано 311 пациентов с выраженными приливами. На основании медианы дневных показателей горячих приливов, венлафаксин уступает по эффективности (-47,2% (межквартильный диапазон от -74,3 до -2,5)) ЦПА (-94,5% (от -100,0 до -74,5)) и медроксипрогестерону (-83,7% (от -98,9 до -64,3)). Поскольку у 30% пациентов может развиваться эффект плацебо [1394], необходимо провести проспективные РКИ, посвященные сравнению клонидина, вералиприда, габапентина [1395] и акупунктуры [1396].

8.2.4.3. Переломы костей, не связанные с метастазами

На фоне ГТ усиливается ремоделирование костной ткани и снижается МПКТ и при этом наблюдается временная зависимость. Относительный риск спонтанных переломов при длительной ГТ возрастает на 45% [1397]. Перелом бедра связан с увеличением риска смерти [1398]. Для точной оценки МПКТ перед началом длительной ГТ рекомендуется проводить ДРА. Исходно низкая МПКТ (Т-показатель $< -2,5$ или < -1 , при наличии других факторов риска) свидетельствует о высоком риске последующих переломов, не связанных с метастазами, и требует оценки этиологии. Другие факторы риска включают возраст, $\text{ИМТ} \leq 19$, переломы в анамнезе или перелом бедренной кости у родителей, курение в настоящее время, прием глюкокортикоидов, ревматоидный артрит, употребление более двух алкогольных напитков в день, падения в анамнезе и различные другие сопутствующие заболевания [1399]. Для определения тактики лечения можно использовать алгоритм оценки риска переломов с комбинацией МПКТ и клинических факторов риска, например шкалу FRAX, однако неизвестен оптимальный порог для начала лечения, поэтому нельзя рекомендовать специфический алгоритм для пациентов с РПЖ, получающих ГТ. В течение первого года ГТ часто развиваются ожирение (повышение массы жировой ткани $> 10\%$ и/или $\text{ИМТ} > 30$), саркопения (снижение массы мышечной ткани $< 3\%$) [1400] или снижение массы тела, что также повышает риск развития переломов [1401].

Монотерапия бикалутамидом оказывает менее выраженное влияние на костную ткань [1402, 1403] (см. раздел 6.1.4.1.1.5.2.3), как и ИГТ [1404].

8.2.4.4. Метаболические изменения

Нарушение обмена липидов встречается часто и может возникать уже в течение первых трех месяцев терапии [1400]. На фоне ГТ также снижается чувствительность к инсулину и повышается уровень инсулина натощак, что считается маркером инсулинорезистентности. По данным ретроспективного анализа, метформин выглядит привлекательным препаратом для профилактики метаболических изменений у пациентов с сахарным диабетом [1405], но к настоящему времени получено недостаточно данных по его применению у мужчин без сахарного диабета.

Метаболический синдром объединяет независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как правило связанные с инсулинорезистентностью. Для постановки диагноза требуется не менее трех критериев [1406]:

- окружность талии >102 см;
- уровень триглицеридов в крови >1,7 ммоль/л;
- АД >130/80 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов;
- холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1 ммоль/л;
- гипергликемия >5,6 ммоль/л или прием гипогликемических препаратов.

У пациентов, получающих ГТ, выше частота метаболического синдрома по сравнению с мужчинами, не получающими лечения [1407]. Масса скелетных мышц оказывает сильное влияние на скорость основного обмена и в свою очередь сильно зависит от действия гормонов [1408]. Гипогонадизм на фоне ГТ отрицательно влияет на состояние скелетных мышц. В проспективном продольном исследовании пациентов, получавших ГТ (n = 252), описано прогрессивное снижение сухой мышечной массы в течение трех лет при медиане наблюдения 20,4 месяца: на 1,0% через год, 2,1% через два года и 2,4% через три года. Снижение было более выраженным у мужчин в возрасте ≥70 лет [1409].

8.2.4.5. Сердечно-сосудистые заболевания

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с РПЖ, превышая показатели смертности от самого РПЖ [1140, 1410, 1411]. В ряде исследований показано, что ГТ на протяжении 6 месяцев и более коррелирует с повышенным риском развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда [1412]. Анализ данных исследований RTOG 92-02 [1413] и 94-08 [1414] подтвердил повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний независимо от длительности ГТ. В систематическом метаанализе исследований RTOG 8531, 8610, 9202, EORTC 3089 и EORTC 22863 не показано повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1415]. При этом имеются серьезные опасения относительно выводов метаанализа вследствие плохой оценки неточностей во включенных исследованиях [1416, 1417]. В метаанализе обсервационных данных показана связь между ГТ и риском сердечно-сосудистых заболеваний у больных РПЖ, например приемом аналогов ЛПРГ и нелетальным или летальным инфарктом миокарда или инсультом (ОР 1,57, 95% ДИ 1,26–1,94 и ОР 1,51, 95% ДИ 1,24–1,84) соответственно [1418]. В ретроспективном анализе базы данных обнаружено увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или инфарктом миокарда в анамнезе [1419], а в другом исследовании – у больных с метаболическим синдромом [1420]. Считается, что антагонисты ЛПРГ реже вызывают сердечно-сосудистые осложнения, чем аналоги, хотя данные литературы неубедительны [1340]. В РКИ III фазы при длительности наблюдения 48 недель показано, что релуголикс, пероральный антагонист ЛПРГ, реже вызывает серьезные сердечно-сосудистые явления, чем лейпролид, инъекционный аналог ЛПРГ (2,9 и 6,2% соответственно) (отношение рисков 0,46, 95% ДИ 0,24–0,88) [795].

Эти данные стали основанием для FDA сделать предупреждение и опубликовать согласительный документ Американской ассоциации сердца, рака и ассоциации урологов [1139]. Превентивные неспецифические мероприятия включают снижение массы тела, повышение физических нагрузок, минимизацию приема алкоголя, улучшение питания и отказ от курения [71, 1421].

8.2.4.6. Слабость

Слабость – это частое осложнение ГТ. Регулярная физическая нагрузка считается лучшим профилактическим мероприятием. Клинически значимая слабость связана с тяжелым психологическим стрессом, в связи с чем рекомендуется исключать тревожность и/или депрессию [1422]. Причиной слабости может быть анемия [1391, 1423], при которой необходимо выявлять этиологию (инвазия костного мозга, почечная недостаточность, дефицит железа, хроническая кровопотеря) и проводить индивидуализированное лечение. При дефиците железа обязательно систематически проводится заместительная терапия

(с применением только инъекционных препаратов). При сохранении тяжелой анемии показаны регулярные гемотрансфузии. В сложных случаях можно использовать препараты, стимулирующие эритропоэз, но при этом следует помнить о повышении риска тромбоэмболических осложнений [1424].

8.2.4.7. Побочные эффекты со стороны нервной системы

Кастрация повышает риск инсульта [1425] и, возможно, увеличивает риск депрессии и снижения когнитивной функции, например болезни Альцгеймера [1426].

8.3. Общее качество жизни у мужчин с раком предстательной железы

Жить дольше с РПЖ не обязательно означает жить хорошо [1362, 1363]. В литературе убедительно показаны неудовлетворенные потребности и необходимость в постоянной поддержке ряда пациентов после диагностики и лечения РПЖ [1427]. РПЖ оказывает влияние на членов семьи, и когнитивная поведенческая терапия позволяет уменьшить выраженность депрессии, тревожности и стресса у лиц, оказывающих помощь пациенту [1428]. Радикальное лечение РПЖ может оказывать негативное влияние на качество жизни в отдаленном периоде (сексуальную функцию, функцию мочеиспускания и кишечника), так же как и ГТ, назначаемая коротким или длительным курсом, может вызывать снижение мышечной массы, сексуальную дисфункцию, усталость, психологическую травму, неблагоприятные метаболические последствия и повышать риск сердечно-сосудистых осложнений и переломов костей [1382, 1429]. На состоянии здоровья также отрицательно сказываются симптомы местно-распространенного или метастатического рака, включая боль, гиперкальциемию, компрессию спинного мозга и патологические переломы [1430, 1431]. Качество жизни пациентов с РПЖ после лечения ниже по сравнению со здоровыми лицами, включая сексуальную функцию, функцию мочеиспускания и кишечника [1432, 1433].

Концепция качества жизни является субъективной и может подразумевать различные понятия для разных мужчин, но практически у всех больных существует ряд общих характеристик. На их основе для больных РПЖ разработаны и валидированы «исходы, описываемые пациентами» (PROMs). Эти опросники позволяют оценить основные проблемы, которые возникают у больных после диагностики и лечения РПЖ, и создать шкалы, чтобы охарактеризовать влияние на восприятие КЖСЗ. При проведении двух систематических обзоров по болезням-специфическим показателям КЖСЗ в качестве основы для рекомендаций группа экспертов нашла следующие валидированные PROMs для мужчин с РПЖ (см. табл. 8.3.1).

Таблица 8.3.1. PROMs для оценки качества жизни у онкологических больных

Опросник	Домен/показатель
Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) [1435]	Психологическое самочувствие, социальное/ семейное самочувствие, эмоциональное самочувствие и функциональные возможности
Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) [1436]	12 канцероспецифических показателей для оценки симптомов, связанных с ПЖ. Можно объединять со шкалой FACT-G или описывать отдельно
European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) [1437]	5 функциональных доменов (физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное функционирование); 3 домена симптомов (слабость, боль, тошнота и рвота); общее здоровье/шкала качества жизни и несколько отдельных показателей для оценки дополнительных симптомов, часто описываемых онкологическими больными (одышка, снижение аппетита, нарушение сна, запоры и диарея), и финансовые затруднения, связанные с заболеванием
European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-PR 25 (EORTC QLQ-PR 25) [1438]	Функция мочеиспускания, кишечника и симптомы, связанные с лечением, а также сексуальная активность и сексуальная функция
Expanded prostate cancer index composite (EPIC) [1439]	Функция мочеиспускания, кишечника, сексуальная функция и гормональные симптомы
Expanded prostate cancer index composite short form 26 (EPIC 26) [1440]	Функция мочеиспускания, кишечника, сексуальная функция и гормональные симптомы
UCLA Prostate Cancer Index (UCLA PCI) [1441]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция
Prostate Cancer Quality of Life Instrument (PCQoL) [1442]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция, с дополнительной шкалой для оценки тревожности
Prostate Cancer Outcome Study Instrument [1443]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция

8.3.1. Показатели качества жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде (>12 месяцев)

8.3.1.1. Пациенты после местного лечения

В исследовании ProtecT ($n = 1643$) не выявлено различий в общем качестве жизни, оцениваемом по шкале EORTC QLQ-C30, через 5 лет наблюдения у мужчин в возрасте 50–69 лет с РПЖ стадии T1-T2, которых рандомизировали в группу активного наблюдения, РПЭ или ЛТ в комбинации с 6-месячным курсом ГТ [1378]. Показатель функции мочеиспускания по шкале EPIC (через 6 лет) после РПЭ был хуже по сравнению с активным наблюдением или ЛТ (88,7, 89,0 и 91,4 соответственно), так же как и недержания мочи (80,9, 85,8 и 89,4 соответственно), общей сексуальной функции (32,3, 40,6 и 41,3 соответственно), сексуальной функции (23,7, 32,5 и 32,7 соответственно) и беспокойности сексуальной функцией (51,4, 57,9 и 60,1 соответственно). Для 50 показателей шкалы EPIC не доступны минимальные клинически важные различия. Показатели функции кишечника по шкале EPIC через 6 лет наблюдения в исследовании ProtecT были ниже по всем доменам в группе ЛТ, чем группе активного наблюдения и РПЭ: функции (90,8, 92,3 и 92,3 соответственно), беспокойности (91,7, 94,2 и 93,7 соответственно) и общему показателю (91,2, 93,2 и 93,0 соответственно).

Эти результаты по РПЭ и ЛТ соответствуют другим обсервационным исследованиям [1370, 1444]. В исследование The Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS) [1370] входила когорта из 1655 мужчин (1164 в группе РПЭ и 491 в группе ЛТ). После 5 лет наблюдения частота недержания мочи и ЭД была выше в группе РПЭ, а нарушения функции кишечника – в группе ЛТ. Несмотря на различия через 5 лет, при наблюдении в течение 15 лет скорректированные показатели недержания мочи, нарушения функции кишечника или ЭД становятся сопоставимыми. Хотя ДЛТ оказывает отрицательное влияние на функцию кишечника, через 12 месяцев после лечения различие в показателях не превышает порога клинической значимости [1379]. Поскольку 81% больных в группе ДЛТ получили ЛТМИ, риск осложнений современных методов ЛТ может быть несколько ниже по сравнению с 3D-КЛТ. Эти данные подтверждены в пятилетнем проспективном популяционном когортном исследовании, в котором сравнивали PROMs у 1386 пациентов с локализованным РПЖ благоприятного и неблагоприятного риска [1444], которым проводилось активное наблюдение, нервосберегающая РПЭ, ДЛТ и низкодозная брахитерапия. Согласно результатам, РПЭ связана с более выраженным недержанием мочи через 5 лет и сексуальной дисфункцией через 3 года по сравнению с активным наблюдением. Изменения после ДЛТ сопоставимы с таковыми при активном наблюдении, а низкодозная брахитерапия связана с более низкими показателями функции мочеиспускания, кишечника и сексуальной функции через 1 год. У 619 пациентов с РПЖ неблагоприятного риска показатели недержания мочи и сексуальной дисфункции после РПЭ без нервосбережения были выше на протяжении 5 лет, чем после ДЛТ в комбинации с ГТ.

В небольшом РКИ ($n = 200$) сравнивали канцероспецифическое качество жизни после РПЭ с двусторонним нервосбережением и брахитерапией у больных локализованным РПЖ (до стадии T2a). У 20% пациентов через год наблюдения снизились показатели физического функционирования и усилилась ирритативная симптоматика, однако через 5 лет отсутствовали различия в показателях шкалы EORTC QLQ-C30/PR-25 по сравнению с исходным уровнем [1445]. Следует отметить, что в этом исследовании описаны только групповые тесты. В последующем исследовании этой же группы авторов, посвященном сравнению робот-ассистированной РПЭ с двусторонним нервосбережением и брахитерапией ($n = 165$), в группе брахитерапии были выше показатели удержания мочи через 6 месяцев, но хуже эректильная функция через два года [1446]. Нижеприведенные рекомендации основаны на этих данных и синтезе результатов 18 рандомизированных и нерандомизированных исследований, включенных в систематический обзор ($n = 13\,604$) [1447].

8.3.1.2. Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится местное лечение

Рекомендации	СР
Необходимо информировать пациентов, которым предлагают активное наблюдение, что общее качество жизни через 5 лет будет сопоставимым с показателями после РПЭ или ЛТ	Сильная
Следует обсуждать с больными отрицательное влияние РПЭ на функцию мочеиспускания и сексуальную функцию, а также негативное влияние ЛТ на функцию кишечника	Сильная
Необходимо информировать пациентов, которым проводится брахитерапия, об усилении выраженности симптомов накопления через год, с восстановлением показателей через 5 лет	Слабая

8.3.2. Улучшение качества жизни у мужчин с диагностированным раком предстательной железы

8.3.2.1. После местного лечения

Многопрофильная реабилитация больных локализованным РПЖ под контролем медсестры, направленная на сексуальную функцию, переживания по поводу рака, депрессию в отношениях, коррекцию функции кишечника и мочеиспускания, оказывает положительное влияние при ближайшем наблюдении на сексуальную функцию (4 месяца; размер эффекта 0,45), а при длительном наблюдении – на сексуальные ограничения (12 месяцев; размер эффекта 0,5) и переживания по поводу рака (размер эффекта 0,51) [1448].

Программы тренировки во время ЛТ в комбинации с ГТ способствуют улучшению тонуса сердечно-сосудистой системы (стандартизированное среднее различие 0,83; 95% ДИ: 0,31–1,36; $p < 0,01$) и функции мышц (стандартизированное среднее различие 1,30; 95% ДИ: 0,53–2,07; $p < 0,01$), а также уменьшению выраженности осложнений со стороны МПС (стандартизированное среднее различие -0,71; 95% ДИ: -1,25 – (-0,18); $p < 0,01$) [1449].

Консервативные методы лечения пациентов с недержанием мочи после РПЭ включают тренировку мышц тазового дна, в том числе с биологической обратной связью, электрическую стимуляцию, экстракорпоральную магнитную иннервацию, компрессионные устройства (пенильные зажимы), изменение образа жизни или комбинацию методов. Эффективность и важность консервативного лечения не определены [1451]. Хирургические методы, включая установку слингов и искусственного мочевого сфинктера, позволяют снизить количество прокладок в день и повысить качество жизни. Показатели устранения недержания мочи составляют около 60%, а у 25% больных уменьшается его выраженность [1452].

Использование ингибиторов ФДЭ-5 для реабилитации полового члена остается противоречивым. В одноцентровом двойном слепом РКИ, в которое входили 100 мужчин после нервосберегающей РПЭ, не выявлено эффективности приема силденафила на ночь (50 мг) по сравнению с приемом в режиме «по требованию» [1453]. При этом в многоцентровом двойном слепом РКИ, включавшем 423 мужчины в возрасте < 68 лет с нормальной исходной эректильной функцией, которым проводилась открытая, лапароскопическая или робот-ассистированная РПЭ, в группе тадалафила (5 мг) 1 р/сут показатели домена сексуальной функции по шкале EРIS через 9 месяцев наблюдения были выше по сравнению с дозой 20 мг в режиме «по требованию» или плацебо (наименьшее квадратичное среднее отклонение +9,6, 95% ДИ 3,1–16,0) [678]. Учитывая противоречивые результаты, нельзя дать точные рекомендации, несмотря на тенденцию к раннему назначению ингибиторов ФДЭ-5 после РПЭ для реабилитации полового члена [1454]. Этот вопрос подробно обсуждается в рекомендациях ЕАУ по сексуальной функции и репродуктивному здоровью [1455].

8.3.2.2. После системной терапии

Как и у мужчин, которым проводится радикальное лечение (см. выше) при РПЖ стадии T1-T3, комбинированная психологическая поддержка пациентов после ЛТ и ГТ под контролем медсестры и многопрофильная реабилитация под контролем физиотерапевта улучшают качество жизни. Проводимые мероприятия включают планирование действий по потребностям пациента, связанным с изменением образа жизни, контролем веса, режимом мочеиспусканий, сексуальной функцией и психологическими проблемами. Они дополняются упражнениями для мышц тазового дна. Через 22 недели отмечается улучшение показателей домена функции мочеиспускания (скорректированный средний показатель 4,5, 95% ДИ 0,6–8,4), ирритативной симптоматики (скорректированный средний показатель 5,8, 95% ДИ 1,4–10,3) и гормональных расстройств (скорректированный средний показатель 4,8, 95% ДИ 0,8–8,8) шкалы EРIS [1456]. При длительности наблюдения 3 года и частоте ответа 92% у меньшего количества пациентов в лечебной группе развивались нарушения функции кишечника умеренной/тяжелой степени ($n = 2$; 3%) по сравнению с контрольной группой ($n = 10$; 14%) ($p = 0,016$), хотя улучшение функции мочеиспускания сохранялось только у больных с исходными нарушениями умеренной/тяжелой степени [1457].

Проведение аэробных и силовых упражнений умеренной интенсивности у пациентов, получающих ГТ, улучшает показатель домена ролевого функционирования шкалы EORTC QLQ-C30 (скорректированный средний показатель 15,8, 95% ДИ 6,6–24,9) и когнитивного функционирования (скорректированный средний показатель 11,4, 95% ДИ 3,3–19,6), а также показатель шкалы симптомов для усталости (скорректированный средний показатель 11,0, 95% ДИ 20,2–1,7), тошноты (скорректированный средний показатель 4,0, 95% ДИ 7,4–0,25) и одышки (скорректированный средний показатель -12,4, 95% ДИ 22,5–2,3) через три месяца наблюдения [1459]. Кроме того, упражнения позволяют клинически значимо улучшить показатель шкалы FАСТ-P (среднее различие 8,9, 95% ДИ 3,7–14,2) у больных, длительно получающих ГТ [1459, 1460]. Эти данные подтверждены в си-

стематическом обзоре и метаанализе исследований высокого качества, в котором описано улучшение канцероспецифического качества жизни через 12 недель (стандартное отклонение 0,33, 95% ДИ 0,08–0,58) [1423]. Упражнения в течение 12 месяцев под контролем специалиста эффективны в уменьшении психологического стресса, особенно у пациентов с высокой тревожностью и депрессией [1461]. По данным систематического обзора, программы тренировки умеренной/высокой интенсивности у нетренированных пожилых мужчин имеют сопоставимую эффективность с более объемными тренировками выносливости в отношении пропорции мышечной и жировой ткани, функциональных возможностей, мышечной силы. Кроме того, они позволяют преодолеть препятствия на пути к тренировкам и способствуют увеличению приверженности [1462].

При недостаточном употреблении с пищей кальция и витамина D необходимо назначить их дополнительно, поскольку они оказывают положительное влияние на костную ткань у мужчин, получающих ГТ [1324]. Разработаны онлайн-приложения для расчета ежедневного потребления кальция. При дефиците витамина D рекомендуется прием холекальциферола в дозе не менее 800 МЕ/сут. Для оценки уровня витамина D можно использовать анализ на 25(ОН) [1325, 1326].

Антирезорбтивная терапия рекомендуется при длительности ГТ >6 месяцев и Т-показателе МПКТ <-2,5 или дополнительных факторах риска остеопороза, подтвержденной ежегодной потере костной массы >5% или тяжелом переломе. В сложных случаях с тяжелыми переломами и/или множественными факторами риска показана консультация ортопеда. Алендронат, ризедронат, золедронат и деносуабы позволяют предотвратить потерю костной ткани у пациентов с местно-распространенным РПЖ, получающих ГТ [1466–1469]. Необходимо предупреждать, что риск остеонекроза нижней челюсти и/или атипичных переломов бедренной кости на фоне этих препаратов составляет <5%. Бисфосфонаты повышают МПКТ бедра и позвоночника до 7% в течение года [1468, 1470]. Оптимальный режим применения золедроновой кислоты – каждые три месяца [1471] или раз в год [1472] – не определен. Выбор оптимального режима имеет важное значение из-за риска развития остеонекроза нижней челюсти, который может зависеть как от дозы, так и от времени [1473]. При МПКТ ≤2,5 рекомендуется режим один раз в три месяца, поскольку инъекции один раз в год в таком случае, вероятно, оказывают недостаточное защитное действие [1474, 1475]. При отмене терапии следует проводить тщательное наблюдение, поскольку может происходить усиленная резорбция костной ткани.

У пациентов с РПЖ стадии M0 деносуабы (60 мг п/к каждые 6 месяцев) через два года повышает МПКТ поясничного отдела позвоночника на 5,6% по сравнению со снижением на 1% в группе плацебо [1476]. Кроме того, в группе деносуабы была ниже частота переломов позвоночника (1,5 и 3,9%, $p = 0,006$). Эффективность не зависит от возрастной группы (<70 или >70 лет), продолжительности и типа ГТ, исходного уровня МПКТ, веса и исходного ИМТ. Кроме того, преимущество деносуабы не было связано с какими-либо значимыми побочными эффектами, включая остеонекроз челюсти или замедление сращения переломов позвоночника. У пациентов с РПЖ стадии M0, которые получали более высокую дозу деносуабы (120 мг каждые 4 недели), наблюдалась задержка в развитии костных метастазов на 4,2 месяца [1289]. Повышение дозы не влияло на общую выживаемость, но сопровождалось увеличением частоты побочных эффектов. По этой причине данный режим не рекомендуется.

8.3.2.3. *Сожаление о принятии решения*

В настоящее время доступно несколько вариантов радикального лечения локализованного РПЖ с сопоставимыми показателями десятилетней общей выживаемости [516]. Они отличаются по частоте серьезных осложнений, включая нарушения мочеиспускания, расстройства функции кишечника и сексуальную дисфункцию [1378, 1379, 1477]. По этой причине центральное место в процессе определения тактики лечения и принятия информированного согласия должны занимать предпочтения пациента в том, как он оценивает возможные преимущества и осложнения [1478–1480].

При этом сложно определить, можно ли считать процесс выбора тактики лечения успешным, то есть отражает ли он предпочтения и ожидания пациента [1481, 1482]. Согласно теории обоснования решения (Decision Justification Theory), информация о том, какой метод лечения вызывает сожаление, является более специфичной, и необходимо лучше понимать сожаление о решении и минимизировать его у последующих пациентов [1483]. Maguire и соавт. показали, что примерно у 25% больных РПЖ, получивших один или несколько методов лечения, нежелательные явления были выражены в большей степени, чем они ожидали [1484]. По данным Schroeck и соавт., недержание мочи сильнее всего коррелирует с сожалением после РПЭ [1485].

Неоправданные ожидания не зависят от метода лечения, за исключением усталости, которая реже описывается как более выраженная, чем ожидалось, после брахитерапии, чем после РПЭ

или ДЛТ. Это может быть связано с менее инвазивным характером лечения по сравнению с ДЛТ, в том числе в комбинации с ГТ, и РПЭ [1486]. Неоправданные ожидания чаще описывают пациенты с ПХК, больные, занимающие пассивную роль в определении тактики лечения, а также мужчины с более высоким показателем шкалы конфликта решений (больше неопределенности по выбору метода). Примечательно, что ПХК не связан напрямую с повышением риска смерти от РПЖ [1064]. Активное участие и поддержка в процессе формирования предпочтений повышает вероятность выбора метода, который будет соответствовать ожиданиям пациента [1480, 1487–1489].

Хотя представляется целесообразным определять роль пациента в принятии решения в зависимости от его исходных предпочтений, и особенно от предпочтений полагаться на совет врача, это не приводит к уменьшению конфликта решений или сожаления. На самом деле рекомендуется повышать информированность пациента вне зависимости от исходных предпочтений [1485].

8.3.2.4. Помощь больным раком предстательной железы в принятии решения

Совместное принятие решения может сделать процесс более комфортным для пациента, когда ему необходимо определиться с тактикой, но также это способствует улучшению результатов [1490], в связи с чем необходимо уделять больше внимания обучению врачей в этом направлении [1491]. Обучение пациентов приводит к более редкому выполнению анализа ПСА [1492] и повышению приверженности к протоколу активного наблюдения [1493, 1494]. Независимое активное принятие решения пациентом связано с меньшим сожалением после РПЭ, вне зависимости от хирургического доступа, и помощь в принятии решения может уменьшить конфликт [1495]. По-прежнему необходимы рекомендации, чтобы оптимизировать понимание вариантов лечения [1496]. При выборе метода лечения метастатического РПЖ пациенты отдают предпочтение эффективности и купированию болевого синдрома перед режимом введения препарата или риском хронической усталости [1497]. При принятии решения необходимо тщательно оценивать и различать клиническую эффективность и практичность [1498]. Помогая в принятии решения, следует обучать пациентов, а также способствовать совместному выбору тактики для повышения эффективности [1499], при этом обращая внимание на коммуникативные аспекты [1500].

8.3.2.5. Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится системное лечение

Рекомендации	СР
Пациентам, получающим ГТ, показаны комбинированные аэробные и анаэробные упражнения под наблюдением опытного специалиста в течение 12 недель	Сильная
Пациентам, получающим ГТ, необходимо поддерживать нормальный вес и здоровую диету, отказаться от курения, снизить потребление алкоголя (не более двух напитков в день) и проходить ежегодный скрининг на сахарный диабет и гиперхолестеринемию. Кроме того, рекомендуется дополнительный прием кальция и витамина D	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии T1-T3 после любого радикального лечения показана многопрофильная реабилитация под контролем медсестры, основанная на личных предпочтениях пациента и направленная на недержание мочи, сексуальную функцию, депрессию и страх рецидива, социальную поддержку и положительные изменения образа жизни	Сильная
Перед назначением длительной ГТ показано выполнение ДРА для оценки МПКТ	Сильная
Пациентам, получающим длительную ГТ, показана антирезорбтивная терапия, если Т-показатель составляет <-2,5, имеются дополнительные факторы риска остеопороза или подтвержденная ежегодная потеря костной массы превышает 5%	Сильная

9. Литература

1. Mottet, N., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol, 2021. 79: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172724/>
2. Cornford, P., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol, 2021. 79: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039206/>
3. Presti, J.C., Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? Urol Oncol, 2003. 21: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12856642/>
4. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>

5. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
6. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date March 2022].
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/>
7. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
8. Culp, M.B., et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*, 2020. 77: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493960/>
9. IARC, Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. [Access date March 2022].
<https://gco.iarc.fr/today/home>
10. Haas, G.P., et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 2008. 15: 3866.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18304396/>
11. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821151/>
12. Kimura, T., et al. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel)*, 2021. 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33478075/>
13. Fleshner, K., et al. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995937/>
14. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22116601/>
15. Jansson, K.F., et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386193/>
16. Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a populationbased study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 2016. 117: 576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26332304/>
17. Beebe-Dimmer, J.L., et al. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1807.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208047/>
18. Bratt, O., et al. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400876/>
19. Amin Al Olama, A., et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by finemapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet*, 2015. 24: 5589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025378/>
20. Eeles, R.A., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, 2013. 45: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23535732/>
21. Schumacher, F.R., et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*, 2018. 50: 928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892016/>
22. Giri, V.N., et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*, 2019. 79: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450585/>
23. Nicolosi, P., et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730552/>
24. Castro, E., et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625039/>

25. Pritchard, C.C., et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433846/>
26. Ewing, C.M., et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*, 2012. 366: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236224/>
27. Lynch, H.T., et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*, 2016. 138: 2579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26638190/>
28. Nyberg, T., et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*, 2020. 77: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31495749/>
29. Castro, E., et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 1748.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569316/>
30. Castro, E., et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454609/>
31. Na, R., et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol*, 2017. 71: 740.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27989354/>
32. Page, E.C., et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*, 2019. 76: 831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537406/>
33. Mano, R., et al. Malignant Abnormalities in Male BRCA Mutation Carriers: Results From a Prospectively Screened Cohort. *JAMA Oncol*, 2018. 4: 872.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710070/>
34. Leitzmann, M.F., et al. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, 2012. 4: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291478/>
35. Breslow, N., et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*, 1977. 20: 680.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/924691/>
36. Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481613/>
37. Blanc-Lapierre, A., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based casecontrol study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: 913.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385727/>
38. Preston, M.A., et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*, 2014. 66: 1012.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857538/>
39. Freedland, S.J., et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013. 16: 254.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567655/>
40. James, N.D., et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017. 377: 338.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578639/>
41. Vidal, A.C., et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 2936.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261967/>
42. Davies, N.M., et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*, 2015. 26: 1603.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26387087/>
43. Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016. 27: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351919/>
44. Zhao, J., et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2016. 16: 845.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842506/>

45. Chen, X., et al. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open*, 2021. 11: e038902.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431520/>
46. Key, T.J. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*, 2014. 202: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531775/>
47. Alexander, D.D., et al. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer*, 2015. 67: 543.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826711/>
48. Lippi, G., et al. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*, 2015. 66: 587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114920/>
49. Chen, P., et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94: e1260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287411/>
50. Rowles, J.L., 3rd, et al. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29317772/>
51. Ilic, D., et al. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*, 2012. 72: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633187/>
52. Bylsma, L.C., et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*, 2015. 14: 125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26689289/>
53. Zhang, M., et al. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*, 2016. 4: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27260185/>
54. Applegate, C.C., et al. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2018. 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300347/>
55. Kristal, A.R., et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732629/>
56. Nyame, Y.A., et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903577/>
57. Cui, Z., et al. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96: e5944.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151881/>
58. Allen, N.E., et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27385803/>
59. Lippman, S.M., et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2009. 301: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066370/>
60. Hu, X., et al. Association of 5-alpha-reductase inhibitor and prostate cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: 2519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33457226/>
61. Kramer, B.S., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 1502.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19252137/>
62. Andriole, G.L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362: 1192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20357281/>
63. Thompson, I.M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824459/>

64. Haider, A., et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*, 2015. 193: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980615/>
65. Watts, E.L., et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol*, 2018. 74: 585.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077399/>
66. Burns, J.A., et al. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 75: 846.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528221/>
67. Zhou, C.K., et al. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*, 2016. 183: 210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764224/>
68. Lian, W.Q., et al. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit*, 2015. 21: 1902.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126881/>
69. Rao, D., et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 2015. 8: 2817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26491356/>
70. Islami, F., et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*, 2014. 66: 1054.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242554/>
71. Brookman-May, S.D., et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576530/>
72. Ju-Kun, S., et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMACompliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e2708.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871808/>
73. Russo, G.I., et al. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Aging Male*, 2018: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571270/>
74. Multigner, L., et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 3457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566993/>
75. Bhindi, B., et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2017. 177: 1273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715534/>
76. Cremers, R.G., et al. Self-reported acne is not associated with prostate cancer. *Urol Oncol*, 2014. 32: 941.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011577/>
77. Huang, T.B., et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 1715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687637/>
78. Bhindi, B., et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. *Urology*, 2014. 84: 1073.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443907/>
79. Lin, S.W., et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*, 2012. 131: E1015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539073/>
80. Pabalan, N., et al. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215783/>
81. Rider, J.R., et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*, 2016. 70: 974.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033442/>
82. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
<https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>

83. Cooperberg, M.R., et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 1938.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879786/>
84. Ploussard, G., et al. Decreased accuracy of the prostate cancer EAU risk group classification in the era of imaging-guided diagnostic pathway: proposal for a new classification based on MRI-targeted biopsies and early oncologic outcomes after surgery. *World J Urol*, 2020. 38: 2493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838560/>
85. Ceci, F., et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. 48: 1626.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33604691/>
86. van den Bergh, R.C.N., et al. Re: Andrew Vickers, Sigrid V. Carlsson, Matthew Cooperberg. Routine Use of Magnetic Resonance Imaging for Early Detection of Prostate Cancer Is Not Justified by the Clinical Trial Evidence. *Eur Urol* 2020;78:304-6: Prebiopsy MRI: Through the Looking Glass. *Eur Urol*, 2020. 78: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660749/>
87. Epstein, J.I., et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29: 1228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096414/>
88. Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40: 244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/>
89. van Leenders, G., et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459716/>
90. Epstein, J.I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*, 2016. 69: 428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166626/>
91. Preisser, F., et al. Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303478/>
92. Moyer, V.A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2012. 157: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801674/>
93. Anderson, B.B., et al. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 72: 455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986368/>
94. Ross, H.M., et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) <6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol*, 2012. 36: 1346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531173/>
95. Goel, S., et al. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492650/>
96. Inoue, L.Y., et al. Modeling grade progression in an active surveillance study. *Stat Med*, 2014. 33: 930.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123208/>
97. Van der Kwast, T.H., et al. Defining the threshold for significant versus insignificant prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 2013. 10: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23712205/>
98. Overland, M.R., et al. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer: yes, but for whom? *Curr Opin Urol*, 2019. 29: 605.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436567/>
99. Kasivisvanathan, V., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1767.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552975/>
100. Rouviere, O., et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470502/>

101. van der Leest, M., et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*, 2019. 75: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477981/>
102. Emmett, L., et al. The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol*, 2021. 80: 682.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34465492/>
103. Ahmed, H.U., et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 2017. 389: 815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110982/>
104. Thompson, J.E., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol*, 2014. 192: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518762/>
105. Kane, C.J., et al. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753804/>
106. Zumsteg, Z.S., et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int*, 2017. 120: E87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464446/>
107. IARC France All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. [Access date March 2022].
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/40-All-cancers-excluding-non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf>
108. Etzioni, R., et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*, 2013. 51: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23269114/>
109. Loeb, S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int*, 2014. 114: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24981126/>
110. Carter, H.B., et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*, 2013. 190: 419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23659877/>
111. Drazer, M.W., et al. National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 2416.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26056181/>
112. Hu, J.C., et al. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 705.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28033446/>
113. Jemal, A., et al. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *Jama*, 2015. 314: 2054.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26575061/>
114. Gaylis, F.D., et al. Change in prostate cancer presentation coinciding with USPSTF screening recommendations at a community-based urology practice. *Urol Oncol*, 2017. 35: 663.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736250/>
115. Shah, N., et al. Prostate Biopsy Characteristics: A Comparison Between the Pre- and Post-2012 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Prostate Cancer Screening Guidelines. *Rev Urol*, 2018. 20: 77.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288144/>
116. Siegel, R.L., et al. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 2019. 69: 7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620402/>
117. Kelly, S.P., et al. Past, Current, and Future Incidence Rates and Burden of Metastatic Prostate Cancer in the United States. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29162421/>
118. Fenton, J.J., et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 2018. 319: 1914.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801018/>
119. Ilic, D., et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 2018. 362: k3519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185521/>

120. Grossman, D.C., et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2018. 319: 1901.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801017/>
121. Bibbins-Domingo, K., et al. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer: An Invitation to Review and Comment. *JAMA*, 2017. 317: 1949.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397958/>
122. U.S. Preventive Services Task Force. Prostate Cancer Screening Draft Recommendations. 2017. [Access date March 2022].
<https://screeningforprostatecancer.org/>
123. Arnsrud Godtman, R., et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*, 2015. 68: 354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556937/>
124. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD004720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440794/>
125. Hayes, J.H., et al. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*, 2014. 311: 1143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643604/>
126. Borghesi, M., et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 2017. 71: 353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543165/>
127. Booth, N., et al. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *Eur Urol*, 2014. 65: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265387/>
128. Vasarainen, H., et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol*, 2013. 52: 1615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786174/>
129. Heijnsdijk, E.A., et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*, 2012. 367: 595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894572/>
130. Martin, R.M., et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018. 319: 883.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509864/>
131. Hugosson, J., et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824296/>
132. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 2012. 380: 1778.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23117178/>
133. Pinsky, P.F., et al. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int*, 2019. 123: 854.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288918/>
134. Eklund, M., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*, 2021. 385: 908.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237810/>
135. Eldred-Evans, D., et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA Oncol*, 2021. 7: 395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570542/>
136. Brandt, A., et al. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol*, 2010. 58: 275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171779/>
137. Carlsson, S., et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*, 2017. 71: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084245/>
138. Albright, F., et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*, 2015. 75: 390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408531/>
139. Kamangar, F., et al. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 2137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682732/>

140. Chornokur, G., et al. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate*, 2011. 71: 985.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21541975/>
141. Karami, S., et al. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev*, 2007. 31: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303347/>
142. Sanchez-Ortiz, R.F., et al. African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. *Cancer*, 2006. 107: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736511/>
143. Bancroft, E.K., et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol*, 2014. 66: 489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484606/>
144. Gulati, R., et al. Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. 26: 222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742670/>
145. Vickers, A.J., et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*, 2013. 346: f2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23596126/>
146. Carlsson, S., et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*, 2014. 348: g2296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682399/>
147. Loeb, S., et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*, 2006. 175: 902.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469576/>
148. Naji, L., et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 2018. 16: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531107/>
149. Gelfond, J., et al. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. *J Urol*, 2015. 194: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25686543/>
150. Roobol, M.J., et al. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology*, 2005. 65: 343.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708050/>
151. Boyle, H.J., et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*, 2019. 116: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195356/>
152. Roobol, M.J., et al. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *Eur Urol*, 2017. 72: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28162815/>
153. Oerther, B., et al. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34230616/>
154. Padhani, A.R., et al. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRIdirected Biopsy Pathway. *Radiology*, 2019: 182946.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184561/>
155. Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: CD012663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/>
156. Schoots, I.G., et al. Analysis of Magnetic Resonance Imaging-directed Biopsy Strategies for Changing the Paradigm of Prostate Cancer Diagnosis. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706946/>
157. Schoots, I.G., et al. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*, 2021. 127: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33089586/>
158. Deniffel, D., et al. Avoiding Unnecessary Biopsy: MRI-based Risk Models versus a PI-RADS and PSA Density Strategy for Clinically Significant Prostate Cancer. *Radiology*, 2021: 204112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34032510/>

159. Boesen, L., et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200846/>
160. Falagario, U.G., et al. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. *Eur Urol Oncol*, 2019. 3: 700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548130/>
161. Knaapila, J., et al. Prebiopsy IMPROD Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-Specific Antigen Density in the Diagnosis of Prostate Cancer: An External Validation Study. *Eur Urol Oncol*, 2019. 6: 30134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501082/>
162. Hansen, N.L., et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int*, 2017. 120: 631.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862869/>
163. Kretschmer, A., et al. Biomarkers in prostate cancer-Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 120: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198331/>
164. Mark, J.R., et al. Genetic Testing Guidelines and Education of Health Care Providers Involved in Prostate Cancer Care. *Urol Clin North Am*, 2021. 48: 311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34210487/>
165. Giri, V.N., et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 2798.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32516092/>
166. John, E.M., et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *Jama*, 2007. 298: 2869.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18159056/>
167. Edwards, S.M., et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet*, 2003. 72: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12474142/>
168. van Asperen, C.J., et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet*, 2005. 42: 711.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16141007/>
169. Agalliu, I., et al. Rare germline mutations in the BRCA2 gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer*, 2007. 97: 826.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17700570/>
170. Leongamornlert, D., et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer*, 2014. 110: 1663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556621/>
171. Wang, Y., et al. CHEK2 mutation and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8: 15708.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629066/>
172. Zhen, J.T., et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*, 2018. 124: 3105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669169/>
173. Leongamornlert, D., et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*, 2012. 106: 1697.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516946/>
174. Thompson, D., et al. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94: 1358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12237281/>
175. Karlsson, R., et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol*, 2014. 65: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22841674/>
176. Storebjerg, T.M., et al. Prevalence of the HOXB13 G84E mutation in Danish men undergoing radical prostatectomy and its correlations with prostate cancer risk and aggressiveness. *BJU Int*, 2016. 118: 646.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779768/>
177. Ryan, S., et al. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24425144/>

178. Rosty, C., et al. High prevalence of mismatch repair deficiency in prostate cancers diagnosed in mismatch repair gene mutation carriers from the colon cancer family registry. *Fam Cancer*, 2014. 13: 573.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25117503/>
179. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostatespecific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692657/>
180. Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022696/>
181. Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423977/>
182. Herrera-Caceres, J.O., et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J*, 2020. 14: E453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223879/>
183. Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70: 1117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158030/>
184. Prebay, Z.J., et al. The prognostic value of digital rectal exam for the existence of advanced pathologic features after prostatectomy. *Prostate*, 2021. 81: 1064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297858/>
185. Stamey, T.A., et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 1987. 317: 909.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442609/>
186. Catalona, W.J., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 1994. 151: 1283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7512659/>
187. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostatespecific antigen values. *Prostate Suppl*, 1996. 7: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8950358/>
188. Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15163773/>
189. Wagaskar, V.G., et al. A 4K score/MRI-based nomogram for predicting prostate cancer, clinically significant prostate cancer, and unfavorable prostate cancer. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2021. 4: e1357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33661541/>
190. Hendriks, R.J., et al. Clinical use of the SelectMDx urinary-biomarker test with or without mpMRI in prostate cancer diagnosis: a prospective, multicenter study in biopsy-na ve men. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021. 24: 1110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941866/>
191. Nordstr m, T., et al. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418620/>
192. Rosario, D.J., et al. Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from the ProtecT study. *Eur Urol*, 2008. 53: 777.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18079051/>
193. De Nunzio, C., et al. Repeat prostate-specific antigen (PSA) test before prostate biopsy: a 20% decrease in PSA values is associated with a reduced risk of cancer and particularly of high-grade cancer. *BJU Int*, 2018. 122: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29533522/>
194. Omri, N., et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*, 2020. 80: 1444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970856/>
195. Maggi, M., et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279677/>
196. Nordstr m, T., et al. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259293/>

197. Yusim, I., et al. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Sci Rep*, 2020. 10: 20015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203873/>
198. Cuocolo, R., et al. PSA-density does not improve bi-parametric prostate MR detection of prostate cancer in a biopsy naive patient population. *Eur J Radiol*, 2018. 104: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857868/>
199. Carter, H.B., et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 1992. 267: 2215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1372942/>
200. Schmid, H.P., et al. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostatespecific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*, 1993. 71: 2031.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7680277/>
201. Arlen, P.M., et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*, 2008. 179: 2181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423743/>
202. Vickers, A.J., et al. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol*, 2012. 5: 162.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22712027/>
203. O'Brien, M.F., et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 3591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506163/>
204. Heidenreich, A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*, 2008. 54: 976.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640768/>
205. Ramirez, M.L., et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol*, 2008. 54: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439749/>
206. Vickers, A.J., et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19064972/>
207. Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2918.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860850/>
208. Stephan, C., et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*, 1997. 79: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8988733/>
209. Catalona, W.J., et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 1998. 279: 1542.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605898/>
210. Huang, Y., et al. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97: e0249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595681/>
211. Bryant, R.J., et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863334/>
212. Loeb, S., et al. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*, 2014. 6: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688603/>
213. de la Calle, C., et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. *J Urol*, 2015. 194: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636659/>
214. Catalona, W.J., et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*, 2011. 185: 1650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419439/>

215. Nordstrom, T., et al. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151013/>
216. Klein, E.A., et al. The Single-parameter, Structure-based IsoPSA Assay Demonstrates Improved Diagnostic Accuracy for Detection of Any Prostate Cancer and High-grade Prostate Cancer Compared to a Concentration-based Assay of Total Prostate-specific Antigen: A Preliminary Report. *Eur Urol*, 2017. 72: 942.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396176/>
217. Stovsky, M., et al. Clinical Validation of IsoPSA™, a Single Parameter, Structure Based Assay for Improved Detection of High Grade Prostate Cancer. *J Urol*, 2019. 201: 1115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810464/>
218. Wagaskar, V.G., et al. Clinical Utility of Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer and Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci*, 2021. 28: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337520/>
219. Deras, I.L., et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*, 2008. 179: 1587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295257/>
220. Hessels, D., et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*, 2003. 44: 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814669/>
221. Nakanishi, H., et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*, 2008. 179: 1804.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353398/>
222. Hessels, D., et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*, 2010. 70: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19708043/>
223. Auprich, M., et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 1045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871709/>
224. Nicholson, A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507078/>
225. Wei, J.T., et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol*, 2014. 32: 4066.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25385735/>
226. Van Neste, L., et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker- Based Risk Score. *Eur Urol*, 2016. 70: 740.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108162/>
227. Maggi, M., et al. SelectMDx and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate for Men Undergoing Primary Prostate Biopsy: A Prospective Assessment in a Multi-Institutional Study. *Cancers (Basel)*, 2021. 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922626/>
228. Lend nez-Cano, G., et al. Prospective study of diagnostic accuracy in the detection of high-grade prostate cancer in biopsy-na ve patients with clinical suspicion of prostate cancer who underwent the Select MDx test. *Prostate*, 2021. 81: 857.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34184761/>
229. Tomlins, S.A., et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 2005. 310: 644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16254181/>
230. Tomlins, S.A., et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*, 2016. 70: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25985884/>
231. Donovan, M.J., et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 370.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26345389/>
232. McKiernan, J., et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol*, 2016. 2: 882.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032035/>

233. Seisen, T., et al. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate*, 2015. 75: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327361/>
234. Russo, G.I., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111174/>
235. Vedder, M.M., et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *Eur Urol*, 2014. 66: 1109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168616/>
236. Lamy, P.J., et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 790.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753865/>
237. Partin, A.W., et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*, 2014. 192: 1081.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24747657/>
238. Smeenge, M., et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 2012. 110: 942.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462566/>
239. Wysock, J.S., et al. HistoScanning(TM) to Detect and Characterize Prostate Cancer-a Review of Existing Literature. *Curr Urol Rep*, 2017. 18: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29064054/>
240. Correias, J.M., et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*, 2021. 39: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306060/>
241. Lughezzani, G., et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200848/>
242. Cornud, F., et al. MRI-directed high-frequency (29MhZ) TRUS-guided biopsies: initial results of a single-center study. *Eur Radiol*, 2020. 30: 4838.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350662/>
243. Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 2013. 23: 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494494/>
244. Borofsky, S., et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*, 2018. 286: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053402/>
245. Johnson, D.C., et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*, 2019. 75: 712.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509763/>
246. Dickinson, L., et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*, 2011. 59: 477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195536/>
247. Weinreb, J.C., et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*, 2016. 69: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26427566/>
248. Turkbey, B., et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*, 2019. 76: 340.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406/>
249. Barkovich, E.J., et al. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol*, 2019. 212: 847.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30807218/>
250. Wegelin, O., et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*, 2019. 75: 582.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522912/>

251. Exterkate, L., et al. Is There Still a Need for Repeated Systematic Biopsies in Patients with Previous Negative Biopsies in the Era of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies of the Prostate? *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239236/>
252. Stabile, A., et al. Factors Influencing Variability in the Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192942/>
253. Farrell, C., et al. Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Program Implementation and Impact: Initial Clinical Experience in a Community Based Health System. *Urology Practice*, 2018. 5: 165.
<https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.urpr.2017.03.009>
254. Meng, X., et al. The Institutional Learning Curve of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy: Temporal Improvements in Cancer Detection in 4 Years. *J Urol*, 2018. 200: 1022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886090/>
255. Raeside, M., et al. Prostate MRI evolution in clinical practice: Audit of tumour detection and staging versus prostatectomy with staged introduction of multiparametric MRI and Prostate Imaging Reporting and Data System v2 reporting. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2019. 63: 487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30951248/>
256. Shaish, H., et al. Impact of a Structured Reporting Template on Adherence to Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 and on the Diagnostic Performance of Prostate MRI for Clinically Significant Prostate Cancer. *J Am Coll Radiol*, 2018. 15: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506919/>
257. Penzkofer, T., et al. ESUR/ESUI position paper: developing artificial intelligence for precision diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2021. 31: 9567.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991226/>
258. de Rooij, M., et al. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. *Eur Radiol*, 2020. 30: 5404.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424596/>
259. Barrett, T., et al. Certification in reporting multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate: recommendations of a UK consensus meeting. *BJU Int*, 2021. 127: 304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113258/>
260. Giganti, F., et al. Prostate Imaging Quality (PI-QUAL): A New Quality Control Scoring System for Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate from the PRECISION trial. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646850/>
261. Bryk, D.J., et al. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. *Urology*, 2017. 102: 178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871829/>
262. Freifeld, Y., et al. Optimal sampling scheme in men with abnormal multiparametric MRI undergoing MRI-TRUS fusion prostate biopsy. *Urol Oncol*, 2019. 37: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446460/>
263. Kenigsberg, A.P., et al. Optimizing the Number of Cores Targeted During Prostate Magnetic Resonance Imaging Fusion Target Biopsy. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31158081/>
264. Zhang, M., et al. Value of Increasing Biopsy Cores per Target with Cognitive MRI-targeted Transrectal US Prostate Biopsy. *Radiology*, 2019. 291: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694165/>
265. Lu, A.J., et al. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging- Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 2019. 76: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047733/>
266. Distler, F.A., et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol*, 2017. 198: 575.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28373135/>
267. Washino, S., et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. *BJU Int*, 2017. 119: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935594/>

268. Pagniez, M.A., et al. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967522/>
269. Hansen, N.L., et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. *BJU Int*, 2017. 119: 724. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488931/>
270. Hansen, N.L., et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int*, 2018. 122: 40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024425/>
271. Oishi, M., et al. Which Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging Can Safely Avoid Biopsy for Prostate Cancer? *J Urol*, 2019. 201: 268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30189186/>
272. Stevens, E., et al. Clinical utility of PSAD combined with PI-RADS category for the detection of clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol*, 2020. 38: 846.e9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576527/>
273. Ploussard, G., et al. The role of prostate cancer antigen 3 (PCA3) in prostate cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018. 18: 1013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016891/>
274. Schoots, I.G., et al. Multivariate risk prediction tools including MRI for individualized biopsy decision in prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *World J Urol*, 2020. 38: 517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30868240/>
275. Saba, K., et al. External Validation and Comparison of Prostate Cancer Risk Calculators Incorporating Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prediction of Clinically Significant Prostate Cancer. *J Urol*, 2020. 203: 719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31651228/>
276. Radtke, J.P., et al. Prediction of significant prostate cancer in biopsy-naïve men: Validation of a novel risk model combining MRI and clinical parameters and comparison to an ERSPC risk calculator and PI-RADS. *PLoS One*, 2019. 14: e0221350. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31450235/>
277. Mannaerts, C.K., et al. Prostate Cancer Risk Assessment in Biopsy-naïve Patients: The Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator in Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound (TRUS) Fusion Biopsy and Systematic TRUS Biopsy. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100233/>
278. Kim, L., et al. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: the PRIM (Phi to Refine MRI) study. *BMC Med*, 2020. 18: 95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299423/>
279. Gronberg, H., et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*, 2018. 74: 722. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001824/>
280. Dell'Oglio, P., et al. Impact of multiparametric MRI and MRI-targeted biopsy on pre-therapeutic risk assessment in prostate cancer patients candidate for radical prostatectomy. *World J Urol*, 2019. 37: 221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948044/>
281. Woo, S., et al. Prognostic Value of Pretreatment MRI in Patients With Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 2020. 214: 597. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31799874/>
282. Faiena, I., et al. PI-RADS Version 2 Category on 3 Tesla Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging Predicts Oncologic Outcomes in Gleason 3 + 4 Prostate Cancer on Biopsy. *J Urol*, 2019. 201: 91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30142318/>
283. Houlahan, K.E., et al. Molecular Hallmarks of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Visibility in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685078/>
284. Lam, T.B.L., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*, 2019. 76: 790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587989/>
285. Roobol, M.J., et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733959/>

286. Eastham, J.A., et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*, 2003. 289: 2695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771116/>
287. Stephan, C., et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*, 2006. 52: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391327/>
288. Eggener, S.E., et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int*, 2013. 112: 925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890317/>
289. Roberts, M.J., et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*, 2017. 104: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007492/>
290. Pilatz, A., et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503175/>
291. Zigeuner, R., et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*, 2003. 62: 883.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624913/>
292. Guo, C.C., et al. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*, 2006. 19: 1528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16980940/>
293. Ericson, K.J., et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*, 2017. 24: 8714.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436357/>
294. Wiener, S., et al. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. *Urology*, 2017. 110: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28888752/>
295. Walz, J., et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*, 2006. 50: 498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631303/>
296. Moran, B.J., et al. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol*, 2006. 176: 1376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952636/>
297. Nakai, Y., et al. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. *BMC Urol*, 2017. 17: 28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381267/>
298. Ekwueme, K., et al. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique: outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. *BJU Int*, 2013. 111: E365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23714648/>
299. Pepdjonovic, L., et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol*, 2017. 35: 1199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987032/>
300. Eichler, K., et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*, 2006. 175: 1605.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600713/>
301. Shariat, S.F., et al. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*, 2008. 10: 262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19145270/>
302. Wegelin, O., et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*, 2017. 71: 517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568655/>
303. Hamid, S., et al. The SmartTarget Biopsy Trial: A Prospective, Within-person Randomised, Blinded Trial Comparing the Accuracy of Visual-registration and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Image-fusion Targeted Biopsies for Prostate Cancer Risk Stratification. *Eur Urol*, 2019. 75: 733.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527787/>
304. Simmons, L.A.M., et al. Accuracy of Transperineal Targeted Prostate Biopsies, Visual Estimation and Image Fusion in Men Needing Repeat Biopsy in the PICTURE Trial. *J Urol*, 2018. 200: 1227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017964/>

305. Watts, K.L., et al. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol*, 2020. 38: 734.e19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321689/>
306. Tu, X., et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e860.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31281065/>
307. Tschirdewahn, S., et al. Detection of Significant Prostate Cancer Using Target Saturation in Transperineal Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasonography-fusion Biopsy. *Eur Urol Focus*, 2021. 7: 1300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660838/>
308. Raman, A.G., et al. Optimizing Spatial Biopsy Sampling for the Detection of Prostate Cancer. *J Urol*, 2021. 206: 595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33908801/>
309. Park, M.Y., et al. Comparison of biopsy strategies for prostate biopsy according to lesion size and PSA density in MRI-directed biopsy pathway. *Abdom Radiol (NY)*, 2020. 45: 4166.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737545/>
310. Hansen, N.L., et al. Optimising the number of cores for magnetic resonance imaging-guided targeted and systematic transperineal prostate biopsy. *BJU Int*, 2020. 125: 260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306539/>
311. Cerruto, M.A., et al. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. *Arch Ital Urol Androl*, 2014. 86: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641452/>
312. Chae, Y., et al. The comparison between transperineal and transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy. *Korean J Urol*, 2009. 50: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/CN-00753703/>
313. Guo, L.H., et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Sci Rep*, 2015. 5: 16089.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526558/>
314. Hara, R., et al. Prostatic biopsy at Kawasaki Medical School: A prospective study of the results of transperineal biopsy over the past 13 years and the results of systematic 12-site biopsy using the transperineal and transrectal methods. *Nishinihon J Urol*, 2006. 68: 403.
<https://www.researchgate.net/publication/289682762>
315. Singh, S., et al. Comparison of infective complications in Transperineal versus Transrectal Ultrasound Guided Prostatic Biopsy in patients suspected to have prostate cancer. *Indian J Urol*, 2017. 33: S43.
316. Udeh, E.I., et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy: our findings in a tertiary health institution. *Niger J Clin Pract*, 2015. 18: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511354/>
317. Wegelin, O., et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 617.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519516/>
318. Pradere, B., et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026903/>
319. Bennett, H.Y., et al. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*, 2016. 144: 1784.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645476/>
320. Tamhankar, A.S., et al. The clinical and financial implications of a decade of prostate biopsies in the NHS: analysis of Hospital Episode Statistics data 2008-2019. *BJU Int*, 2020. 126: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232966/>
321. Pepe, P., et al. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology*, 2013. 81: 1142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726443/>
322. Stefanova, V., et al. Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *J Urol*, 2019. 201: 1121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835607/>
323. Baba, K., et al. Assessment of antimicrobial prophylaxis in transperineal prostate biopsy: A singlecenter retrospective study of 485 cases. *J Infect Chemother*, 2018. 24: 637.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685852/>

324. Abughosh, Z., et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*, 2013. 189: 1326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23041343/>
325. Ghafoori, M., et al. Decrease in infection rate following use of povidone-iodine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a double blind randomized clinical trial. *Iran J Radiol*, 2012. 9: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23329966/>
326. Kanjanawongdeengam, P., et al. Reduction in bacteremia rates after rectum sterilization before transrectal, ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai*, 2009. 92: 1621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20043564/>
327. Melekos, M.D. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. *Int Urol Nephrol*, 1990. 22: 257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2210982/>
328. Sharpe, J.R., et al. Urinary tract infection after transrectal needle biopsy of the prostate. *J Urol*, 1982. 127: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7062377/>
329. Brown, R.W., et al. Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. *Urology*, 1981. 18: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7269016/>
330. Taher, Y., et al. Prospective randomized controlled study to assess the effect of perineal region cleansing with povidone iodine before transrectal needle biopsy of the prostate on infectious complications. *Urology* 2014. 84: S171.
<https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2015.02.1685>
331. Yu, L., et al. [Impact of insertion timing of iodophor cotton ball on the control of infection complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014. 94: 609.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762693/>
332. Tekdo an, ., et al. The efficiency of prophylactic antibiotic treatment in patients without risk factor who underwent transrectal. *Turk Uroloji Dergisi*, 2006. 32: 261.
<https://www.researchgate.net/publication/289651865>
333. Wang, H., et al. [Investigation of infection risk and the value of antibiotic prophylaxis during transrectal biopsy of the prostate by endotoxin determination]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2004. 10: 496.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15354517/>
334. Lindert, K.A., et al. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*, 2000. 164: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840428/>
335. Pilatz, A., et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105195/>
336. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2018 EMA/175398/2019. [Access date March 2022].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/disabling-potentially-permanent-sideeffects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone_en.pdf
337. Carignan, A., et al. Effectiveness of fosfomycin tromethamine prophylaxis in preventing infection following transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Results from a large Canadian cohort. *J Glob Antimicrob Resist*, 2019. 17: 112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553114/>
338. Pilatz, A., et al. European Association of Urology Position Paper on the Prevention of Infectious Complications Following Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 2021. 79: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172721/>
339. von Knobloch, R., et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol*, 2002. 41: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074792/>
340. Adamakis, I., et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol*, 2004. 22: 281.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14689224/>
341. Bass, E.J., et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017. 20: 311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485391/>

342. Xiang, J., et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 2019. 17: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760274/>
343. Iremashvili, V.V., et al. Periprostic local anesthesia with pudendal block for transperineal ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized trial. *Urology*, 2010. 75: 1023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20080288/>
344. Meyer, A.R., et al. Initial Experience Performing In-office Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System. *Urology*, 2018. 115: 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29409845/>
345. Kum, F., et al. Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting. *BJU Int*, 2020. 125: 244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30431694/>
346. Giannarini, G., et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*, 2007. 70: 501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17688919/>
347. Garcia C., et al. Does transperineal prostate biopsy reduce complications compared with transrectal biopsy? a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Urol*, 2016. 195: e328.
<https://www.researchgate.net/publication/299479974>
348. Xue, J., et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 23322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28177897/>
349. Linzer, D.G., et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology*, 1996. 48: 757.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911521/>
350. Pelzer, A.E., et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*, 2005. 48: 916.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126324/>
351. Iczkowski, K.A., et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology*, 2002. 59: 698.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992843/>
352. Van der Kwast, T., et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch*, 2013. 463: 367.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23918245/>
353. Rogatsch, H., et al. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol*, 2000. 31: 1102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11014578/>
354. Novis, D.A., et al. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med*, 1999. 123: 687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10420224/>
355. Iczkowski, K.A. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med*, 2006. 130: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16740037/>
356. Reyes, A.O., et al. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*, 1998. 109: 416.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9535395/>
357. Kweldam, C.F., et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol*, 2016. 29: 630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26939875/>
358. Kweldam, C.F., et al. On cribriform prostate cancer. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594028/>
359. van der Kwast, T.H., et al. ISUP Consensus Definition of Cribriform Pattern Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol*, 2021. 45: 1118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999555/>
360. Zhou, M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*, 2018. 31: S71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297491/>

361. Saeter, T., et al. Intraductal Carcinoma of the Prostate on Diagnostic Needle Biopsy Predicts Prostate Cancer Mortality: A Population-Based Study. *Prostate*, 2017. 77: 859.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240424/>
362. Miura, N., et al. The Prognostic Impact of Intraductal Carcinoma of the Prostate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 204: 909.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698712/>
363. Gordetsky, J.B., et al. Histologic findings associated with false-positive multiparametric magnetic resonance imaging performed for prostate cancer detection. *Hum Pathol*, 2019. 83: 159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30179687/>
364. Sauter, G., et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*, 2016. 69: 592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26542947/>
365. Cole, A.I., et al. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. *J Urol*, 2016. 196: 405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920466/>
366. Str m, P., et al. Prognostic value of perineural invasion in prostate needle biopsies: a populationbased study of patients treated by radical prostatectomy. *J Clin Pathol*, 2020. 73: 630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32034057/>
367. Delahunt, B., et al. Perineural invasion by prostate adenocarcinoma in needle biopsies predicts bone metastasis: Ten year data from the TROG 03.04 RADAR Trial. *Histopathology*, 2020. 77: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285460/>
368. Fleshner, K., et al. Clinical Findings and Treatment Outcomes in Patients with Extraprostatic Extension Identified on Prostate Biopsy. *J Urol*, 2016. 196: 703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049874/>
369. Sebo, T.J., et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer*, 2001. 91: 2196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391602/>
370. Grossklaus, D.J., et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol*, 2002. 167: 2032.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956432/>
371. Freedland, S.J., et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol*, 2004. 171: 2215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126788/>
372. Brimo, F., et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology*, 2008. 53: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18752501/>
373. Bangma, C.H., et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013. 85: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22878262/>
374. Eggener, S.E., et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 2019: JCO1902768.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829902/>
375. Iremashvili, V., et al. Partial sampling of radical prostatectomy specimens: detection of positive margins and extraprostatic extension. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095506/>
376. Ruijter, E.T., et al. Rapid microwave-stimulated fixation of entire prostatectomy specimens. Biomed- II MPC Study Group. *J Pathol*, 1997. 183: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9422995/>
377. Chan, N.G., et al. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. *Can J Surg*, 2008. 51: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18815652/>
378. Partin, A.W., et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 2001. 58: 843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744442/>
379. Harnden, P., et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007. 8: 411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466898/>

380. Magi-Galluzzi, C., et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol*, 2011. 24: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802467/>
381. Epstein, J.I., et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol*, 1993. 150: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7685422/>
382. Marks, R.A., et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*, 2007. 38: 1207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17490720/>
383. Sung, M.T., et al. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31: 311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17255778/>
384. Aydin, H., et al. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology*, 2004. 64: 551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351591/>
385. Ploussard, G., et al. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? *BJU Int*, 2010. 105: 776.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863529/>
386. Hoedemaeker, R.F., et al. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech*, 2000. 51: 423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074612/>
387. Stamey, T.A., et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 2000. 163: 1155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737486/>
388. Epstein, J.I., et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2005: 34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16019758/>
389. Kikuchi, E., et al. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol*, 2004. 172: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247716/>
390. van Oort, I.M., et al. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol*, 2008. 26: 237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18265988/>
391. van der Kwast, T.H., et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol*, 2011. 24: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818340/>
392. Evans, A.J., et al. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32: 1503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708939/>
393. Chuang, A.Y., et al. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organconfined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32: 1201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580493/>
394. Hollemans, E., et al. Prostate Carcinoma Grade and Length But Not Cribriform Architecture at Positive Surgical Margins Are Predictive for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: 191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31592799/>
395. Cao, D., et al. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology*, 2011. 77: 1409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256540/>
396. Sammon, J.D., et al. Risk factors for biochemical recurrence following radical perineal prostatectomy in a large contemporary series: a detailed assessment of margin extent and location. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534086/>
397. Chapin, B.F., et al. Positive margin length and highest Gleason grade of tumor at the margin predict for biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with organ-confined prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29230008/>

398. Paner, G.P., et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*, 2018. 73: 560.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325693/>
399. Smith, J.A., Jr., et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*, 1997. 157: 902.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072596/>
400. Mitterberger, M., et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int*, 2007. 100: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433033/>
401. Sauvain, J.L., et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol*, 2003. 44: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814671/>
402. de Rooij, M., et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215604/>
403. Christophe, C., et al. Prostate cancer local staging using biparametric MRI: assessment and comparison with multiparametric MRI. *Eur J Radiol*, 2020. 132: 109350.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080549/>
404. Soeterik, T.F.W., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Should Be Preferred Over Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Local Staging and Disease Risk Classification. *Urology*, 2021. 147: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129868/>
405. Barentsz, J.O., et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 2012. 22: 746.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322308/>
406. Heijmink, S.W., et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*, 2007. 244: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495178/>
407. Futterer, J.J., et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology*, 2005. 237: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16244263/>
408. Kim, T.H., et al. The Diagnostic Performance of the Length of Tumor Capsular Contact on MRI for Detecting Prostate Cancer Extraprostatic Extension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol*, 2020. 21: 684.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410407/>
409. Park, K.J., et al. Extraprostatic Tumor Extension: Comparison of Preoperative Multiparametric MRI Criteria and Histopathologic Correlation after Radical Prostatectomy. *Radiology*, 2020. 296: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368959/>
410. Morlacco, A., et al. Nomograms in Urologic Oncology: Lights and Shadows. *J Clin Med*, 2021. 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33801184/>
411. Leyh-Bannurah, S.R., et al. Combined systematic versus stand-alone multiparametric MRI-guided targeted fusion biopsy: nomogram prediction of non-organ-confined prostate cancer. *World J Urol*, 2021. 39: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248363/>
412. Diamand, R., et al. External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-based Nomogram for the Prediction of Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2021. 79: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023770/>
413. Alves, J.R., et al. Independent external validation of nomogram to predict extracapsular extension in patients with prostate cancer. *Eur Radiol*, 2020. 30: 5004.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307562/>
414. Wang, L., et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*, 2004. 232: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166321/>
415. D'Amico, A.V., et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2000. 164: 759.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953141/>
416. Engelbrecht, M.R., et al. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol*, 2001. 40: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11684846/>

417. Abuzallouf, S., et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*, 2004. 171: 2122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126770/>
418. Kiss, B., et al. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology*, 2016. 96: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966038/>
419. Harisinghani, M.G., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 348: 2491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815134/>
420. Hovels, A.M., et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 2008. 63: 387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325358/>
421. Flanigan, R.C., et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology*, 1996. 48: 428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804497/>
422. Tiguert, R., et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology*, 1999. 53: 367.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933056/>
423. Spevack, L., et al. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 34: 543.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8621276/>
424. Lebastchi, A.H., et al. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: 1415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676426/>
425. M.S.K.C. Dynamic Prostate Cancer Nomogram: Coefficients. [Access date March 2022].
https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op/coefficients
426. Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012. 61: 480.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078338/>
427. Gandaglia, G., et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 72: 632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412062/>
428. Draulans, C., et al. Development and External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and International Society of Urological Pathology Based Add-On Prediction Tool to Identify Prostate Cancer Candidates for Pelvic Lymph Node Dissection. *J Urol*, 2020. 203: 713.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718396/>
429. Gandaglia, G., et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol*, 2019. 75: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342844/>
430. Gandaglia, G., et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol*, 2020. 78: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268944/>
431. von Eyben, F.E., et al. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*, 2014. 35: 221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240194/>
432. Van den Bergh, L., et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol*, 2015. 33: 109 e23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655681/>
433. Schiavina, R., et al. Preoperative Staging With (11)C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859737/>
434. Pinaquy, J.B., et al. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate*, 2015. 75: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393215/>
435. Heck, M.M., et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 694.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24297503/>

436. Budiharto, T., et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol*, 2011. 60: 125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292388/>
437. Maurer, T., et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*, 2016. 13: 226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902337/>
438. Dias, A.H., et al. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis. *Clin Nucl Med*, 2017. 42: e175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28045734/>
439. Froehner, M., et al. PSMA-PET/CT-Positive Paget Disease in a Patient with Newly Diagnosed Prostate Cancer: Imaging and Bone Biopsy Findings. *Case Rep Urol*, 2017. 2017: 1654231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396816/>
440. Jochumsen, M.R., et al. Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*, 2018. 43: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076907/>
441. Werner, R.A., et al. (18)F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics*, 2020. 10: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903102/>
442. van Kalmthout, L.W.M., et al. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Primary Staging of Patients with Prostate Cancer. *J Urol*, 2020. 203: 537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487220/>
443. Jansen, B.H.E., et al. Pelvic lymph-node staging with (18)F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer-the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. 48: 509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789599/>
444. Pienta, K.J., et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY). *J Urol*, 2021. 206: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634707/>
445. Perera, M., et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2020. 77: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773328/>
446. Uprimny, C., et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. 44: 941.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28138747/>
447. Wu, H., et al. Diagnostic Performance of (6)(8)Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health*, 2020. 38: 208.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081294/>
448. Tulsyan, S., et al. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer 68Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. *Nucl Med Commun*, 2017. 38: 1094.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28957842/>
449. Meijer, D., et al. External Validation and Addition of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography to the Most Frequently Used Nomograms for the Prediction of Pelvic Lymphnode Metastases: an International Multicenter Study. *Eur Urol*, 2021. 80: 234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024652/>
450. Shen, G., et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*, 2014. 43: 1503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841276/>
451. Briganti, A., et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol*, 2010. 57: 551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034730/>

452. Lin, Y., et al. When to perform bone scintigraphy in patients with newly diagnosed prostate cancer? a retrospective study. *BMC Urol*, 2017. 17: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606069/>
453. O'Sullivan, J.M., et al. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. *BJU Int*, 2003. 92: 685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14616446/>
454. Ayyathurai, R., et al. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int*, 2006. 76: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601380/>
455. Tateishi, U., et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med*, 2010. 24: 523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559896/>
456. Evangelista, L., et al. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43: 1546.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956538/>
457. Zacho, H.D., et al. No Added Value of (18)F-Sodium Fluoride PET/CT for the Detection of Bone Metastases in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer with Normal Bone Scintigraphy. *J Nucl Med*, 2019. 60: 1713.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147402/>
458. Zacho, H.D., et al. Observer Agreement and Accuracy of (18)F-Sodium Fluoride PET/CT in the Diagnosis of Bone Metastases in Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 2020. 61: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31481577/>
459. Brogsitter, C., et al. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. 40 Suppl 1: S18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579863/>
460. Picchio, M., et al. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012. 39: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21932120/>
461. Van Nieuwenhove, S., et al. Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382151/>
462. Corfield, J., et al. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*, 2018. 36: 519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344682/>
463. Roach, P.J., et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med*, 2018. 59: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646014/>
464. Yaxley, J.W., et al. Risk of metastatic disease on (68) gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int*, 2019. 124: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141284/>
465. Hofman, M.S., et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*, 2020. 395: 1208.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/>
466. Anttinen, M., et al. A Prospective Comparison of (18)F-prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging, and Single-photon Emission Computed Tomography/ Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 635.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675047/>
467. Cornford, P., et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Scans Before Curative Treatment: Ready for Prime Time? *Eur Urol*, 2020. 78: e125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624287/>
468. Hicks, R.J., et al. Seduction by Sensitivity: Reality, Illusion, or Delusion? The Challenge of Assessing Outcomes after PSMA Imaging Selection of Patients for Treatment. *J Nucl Med*, 2017. 58: 1969.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935839/>

469. Hofman, M.S., et al. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int*, 2018. 122: 783.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726071/>
470. Smith, B.D., et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2758.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403886/>
471. Arnold, M., et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*, 2015. 51: 1164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120180/>
472. Liu, D., et al. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol*, 2012. 187: 1241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335873/>
473. Bill-Axelson, A., et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014. 370: 932.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24597866/>
474. Kupelian, P.A., et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 3376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177097/>
475. Bubolz, T., et al. Treatments for prostate cancer in older men: 1984-1997. *Urology*, 2001. 58: 977.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744472/>
476. Houterman, S., et al. Impact of comorbidity on treatment and prognosis of prostate cancer patients: a population-based study. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006. 58: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213153/>
477. Ries L.A.G., et al. SEER cancer Statistics Review, 1975-2005. [Access date March 2022].
https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/
478. Scosyrev, E., et al. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. *Cancer*, 2012. 118: 3062.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22006014/>
479. Richstone, L., et al. Radical prostatectomy in men aged ≥ 70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int*, 2008. 101: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18257855/>
480. Sun, L., et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol*, 2009. 182: 2242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758616/>
481. Hamilton, A.S., et al. Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. *BJU Int*, 2011. 107: 576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20735387/>
482. Studenski, S., et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, 2011. 305: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205966/>
483. Ethun, C.G., et al. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67: 362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731537/>
484. Bellera, C.A., et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*, 2012. 23: 2166.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250183/>
485. Hamaker, M.E., et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients-A systematic review. *J Geriatr Oncol*, 2018. 9: 430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631898/>
486. Rockwood, K., et al. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J*, 2020. 23: 210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32904824/>
487. McIsaac, D.I., et al. Frailty as a Predictor of Death or New Disability After Surgery: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg*, 2020. 271: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048320/>

488. van Walree, I.C., et al. Clinical judgment versus geriatric assessment for frailty in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*, 2020. 11: 1138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576520/>
489. Albertsen, P.C., et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 1335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21357791/>
490. Tewari, A., et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol*, 2004. 171: 1513.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017210/>
491. Parmelee, P.A., et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*, 1995. 43: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7836636/>
492. Groome, P.A., et al. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer*, 2011. 117: 3943.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858801/>
493. Charlson, M.E., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40: 373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
494. Blanc-Bisson, C., et al. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008. 67: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554922/>
495. Sachs, G.A., et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2011. 155: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21893623/>
496. Robinson, T.N., et al. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *J Am Coll Surg*, 2012. 215: 12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626912/>
497. Borson, S., et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc*, 2003. 51: 1451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14511167/>
498. Korc-Grodzicki, B., et al. Prevention of post-operative delirium in older patients with cancer undergoing surgery. *J Geriatr Oncol*, 2015. 6: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454768/>
499. Oken, M.M., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982. 5: 649.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/>
500. Katz, S., et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. *JAMA*, 1963. 185: 914.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14044222/>
501. Lawton, M.P., et al. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 1969. 9: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5349366/>
502. Stineman, M.G., et al. All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. *J Am Geriatr Soc*, 2012. 60: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22352414/>
503. Paladino, J., et al. Communication Strategies for Sharing Prognostic Information With Patients: Beyond Survival Statistics. *JAMA*, 2019. 322: 1345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31415085/>
504. Rostoft, S., et al. Shared decision-making in older patients with cancer-What does the patient want? *J Geriatr Oncol*, 2021. 12: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839118/>
505. Soubeyran, P., et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*, 2014. 9: e115060.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503576/>
506. Chodak, G.W., et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 1994. 330: 242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8272085/>

507. Sandblom, G., et al. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology*, 2000. 56: 442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10962312/>
508. Johansson, J.E., et al. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet*, 1989. 1: 799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2564901/>
509. Bill-Axelson, A., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*, 2005. 352: 1977.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888698/>
510. Adolfsson, J., et al. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol*, 2007. 52: 1028.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467883/>
511. Jonsson, E., et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916765/>
512. Lu-Yao, G.L., et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*, 2009. 302: 1202.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755699/>
513. Hayes, J.H., et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*, 2013. 158: 853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778902/>
514. Albertsen, P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2015. 25: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25692723/>
515. Bruinsma, S.M., et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer-results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 312.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290462/>
516. Hamdy, F.C., et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626136/>
517. Thomsen, F.B., et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*, 2014. 109: 830.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610744/>
518. Tosoian, J.J., et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 3379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324359/>
519. van As, N.J., et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol*, 2008. 54: 1297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342430/>
520. Carter, H.B., et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol*, 2007. 178: 2359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936806/>
521. Adamy, A., et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*, 2011. 185: 477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167529/>
522. Soloway, M.S., et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*, 2010. 58: 831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800964/>
523. Roemeling, S., et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol*, 2007. 51: 1244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161520/>
524. Khatami, A., et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screeningdetected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer*, 2007. 120: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17013897/>

525. Klotz, L., et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512465/>
526. Bill-Axelson, A., et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer-29-Year Follow-up. *N Engl J Med*, 2018. 379: 2319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575473/>
527. Wilt, T.J., et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol*, 2020. 77: 713.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089359/>
528. Steineck, G., et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*, 2002. 347: 790.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12226149/>
529. Vernooij, R.W., et al. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 6: CD006590.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495338/>
530. Graverson, P.H., et al. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology*, 1990. 36: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2247914/>
531. Bryant, R.J., et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU Int*, 2020. 125: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900963/>
532. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008. 102: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422774/>
533. Hatzinger, M., et al. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*, 2012. 43: 228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035261/>
534. Wilt, T.J., et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377: 132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700844/>
535. Kretschmer, A., et al. Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of lowrisk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *World J Urol*, 2017. 35: 1205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093628/>
536. Gyomber, D., et al. Improving informed consent for patients undergoing radical prostatectomy using multimedia techniques: a prospective randomized crossover study. *BJU Int*, 2010. 106: 1152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20346048/>
537. Huber, J., et al. Multimedia support for improving preoperative patient education: a randomized controlled trial using the example of radical prostatectomy. *Ann Surg Oncol*, 2013. 20: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851045/>
538. Wake, N., et al. Patient-specific 3D printed and augmented reality kidney and prostate cancer models: impact on patient education. *3D Print Med*, 2019. 5: 4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783869/>
539. De Nunzio, C., et al. The EORTC quality of life questionnaire predicts early and long-term incontinence in patients treated with robotic assisted radical prostatectomy: Analysis of a large single center cohort. *Urol Oncol*, 2019. 37: 1006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326315/>
540. Chang, J.I., et al. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 69: 460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610857/>
541. Bonkat, G., et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam 2022. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
542. Kumar, S., et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: CD006019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054269/>
543. Efsthathiou, E., et al. Clinical and Biological Characterisation of Localised High-risk Prostate Cancer: Results of a Randomised Preoperative Study of a Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonist with or Without Abiraterone Acetate plus Prednisone. *Eur Urol*, 2019. 76: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176622/>

544. McKay, R.R., et al. Outcomes of Post-Neoadjuvant Intense Hormone Therapy and Surgery for High Risk Localized Prostate Cancer: Results of a Pooled Analysis of Contemporary Clinical Trials. *J Urol*, 2021. 205: 1689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502237/>
545. Eastham, J.A., et al. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3042. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706639/>
546. Walsh, P.C., et al. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*, 1982. 128: 492. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7120554/>
547. Schuessler, W.W., et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*, 1997. 50: 854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9426713/>
548. Binder, J., et al. [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. *Urologe A*, 2002. 41: 144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11993092/>
549. Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*, 2016. 388: 1057. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474375/>
550. Coughlin, G.D., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol*, 2018. 19: 1051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017351/>
551. Albertsen, P.C., et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama*, 1998. 280: 975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9749479/>
552. Albertsen, P.C., et al. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol*, 1999. 162: 439. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411053/>
553. Iversen, P., et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol*, 2004. 172: 1871. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540741/>
554. Jacobs, B.L., et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. *Jama*, 2013. 309: 2587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800935/>
555. Ramsay, C., et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess*, 2012. 16: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23127367/>
556. Allan, C., et al. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int*, 2016. 96: 373. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201500/>
557. Ilic, D., et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 9: CD009625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895658/>
558. Begg, C.B., et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med*, 2002. 346: 1138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948274/>
559. Gershman, B., et al. Redefining and Contextualizing the Hospital Volume-Outcome Relationship for Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Implications for Centralization of Care. *J Urol*, 2017. 198: 92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153509/>
560. Galfano, A., et al. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. *Eur Urol*, 2010. 58: 457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566236/>
561. Checcucci, E., et al. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy vs the standard approach: a systematic review and analysis of comparative outcomes. *BJU Int*, 2020. 125: 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373142/>
562. Phukan, C., et al. Retzius sparing robotic assisted radical prostatectomy vs. conventional robotic assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2020. 38: 1123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089802/>

563. Tai, T.E., et al. Effects of Retzius sparing on robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc*, 2020. 34: 4020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31617093/>
564. Rosenberg, J.E., et al. Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 8: CD013641.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32813279/>
565. Lee, J., et al. Retzius Sparing Robot-Assisted Radical Prostatectomy Conveys Early Regain of Continence over Conventional Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Propensity Score Matched Analysis of 1,863 Patients. *J Urol*, 2020. 203: 137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31347951/>
566. Stonier, T., et al. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy (RS-RARP) vs standard RARP: it's time for critical appraisal. *BJU Int*, 2019. 123: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959814/>
567. Fossati, N., et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126351/>
568. Lestingi, J.F.P., et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*, 2021. 79: 595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293077/>
569. Touijer, K.A., et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865797/>
570. Mattei, A., et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*, 2008. 53: 118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17709171/>
571. Roach, M., 3rd, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7505775/>
572. Cimino, S., et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol*, 2017. 51: 345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644701/>
573. Abdollah, F., et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: 624.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099031/>
574. Dell'Oglio, P., et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol*, 2014. 28: 416.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188052/>
575. Hinev, A.I., et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int*, 2014. 92: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480972/>
576. van der Poel, H.G., et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int*, 2017. 120: 204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188689/>
577. Harke, N.N., et al. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. *World J Urol*, 2018. 36: 1817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767326/>
578. Wit, E.M.K., et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *Eur Urol*, 2017. 71: 596.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639533/>
579. Weng, W.C., et al. Impact of prostatic anterior fat pads with lymph node staging in prostate cancer. *J Cancer*, 2018. 9: 3361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30271497/>
580. Hosny, M., et al. Can Anterior Prostatic Fat Harbor Prostate Cancer Metastasis? A Prospective Cohort Study. *Curr Urol*, 2017. 10: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29234260/>

581. Ball, M.W., et al. Pathological analysis of the prostatic anterior fat pad at radical prostatectomy: insights from a prospective series. *BJU Int*, 2017. 119: 444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611825/>
582. Kwon, Y.S., et al. Oncologic outcomes in men with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institution international study. *BMC Urol*, 2015. 15: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231860/>
583. Ozkan, B., et al. Role of anterior prostatic fat pad dissection for extended lymphadenectomy in prostate cancer: a non-randomized study of 100 patients. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899767/>
584. Kim, I.Y., et al. Detailed analysis of patients with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institutional study. *J Urol*, 2013. 190: 527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485503/>
585. Hansen, J., et al. Assessment of rates of lymph nodes and lymph node metastases in periprostatic fat pads in a consecutive cohort treated with retropubic radical prostatectomy. *Urology*, 2012. 80: 877.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22950996/>
586. Rainwater, L.M., et al. Technical consideration in radical retropubic prostatectomy: blood loss after ligation of dorsal venous complex. *J Urol*, 1990. 143: 1163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2342176/>
587. Woldu, S.L., et al. Outcomes with delayed dorsal vein complex ligation during robotic assisted laparoscopic prostatectomy. *Can J Urol*, 2013. 20: 7079.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331354/>
588. Lei, Y., et al. Athermal division and selective suture ligation of the dorsal vein complex during robotassisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol*, 2011. 59: 235.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863611/>
589. Wu, S.D., et al. Suture versus staple ligation of the dorsal venous complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*, 2010. 106: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20067457/>
590. Walsh, P.C., et al. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol*, 1984. 56: 694.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6534493/>
591. Walz, J., et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*, 2016. 70: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850969/>
592. Michl, U., et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2016. 69: 584.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277303/>
593. Avulova, S., et al. The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study. *J Urol*, 2018. 199: 1202.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29253578/>
594. Stolzenburg, J.U., et al. A comparison of outcomes for interfascial and intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy. *Urology*, 2010. 76: 743.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573384/>
595. Steineck, G., et al. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. *Eur Urol*, 2015. 67: 559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457018/>
596. Shikanov, S., et al. Extrafascial versus interfascial nerve-sparing technique for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: comparison of functional outcomes and positive surgical margins characteristics. *Urology*, 2009. 74: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616830/>
597. Tewari, A.K., et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neuralhammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int*, 2011. 108: 984.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917101/>
598. Nielsen, M.E., et al. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 2008. 180: 2557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930504/>
599. Ko, Y.H., et al. Retrograde versus antegrade nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy: which is better for achieving early functional recovery? *Eur Urol*, 2013. 63: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092543/>

600. Tewari, A.K., et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. *World J Urol*, 2013. 31: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23354288/>
601. Catalona, W.J., et al. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol*, 1990. 143: 538.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2304166/>
602. Neill, M.G., et al. Does intrafascial dissection during nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy compromise cancer control? *BJU Int*, 2009. 104: 1730.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20063449/>
603. Ward, J.F., et al. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol*, 2004. 172: 1328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371834/>
604. Engel, J., et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 754.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106588/>
605. Beulens, A.J.W., et al. Linking surgical skills to postoperative outcomes: a Delphi study on the robot-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg*, 2019. 13: 675.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610535/>
606. Gilbert, S.M., et al. Functional Outcomes Following Nerve Sparing Prostatectomy Augmented with Seminal Vesicle Sparing Compared to Standard Nerve Sparing Prostatectomy: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Urol*, 2017. 198: 600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392393/>
607. Korman, H.J., et al. Radical prostatectomy: is complete resection of the seminal vesicles really necessary? *J Urol*, 1996. 156: 1081.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8709312/>
608. Steiner, M.S., et al. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. *J Urol*, 1991. 145: 512.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1997701/>
609. Li, H., et al. The Use of Unidirectional Barbed Suture for Urethrovesical Anastomosis during Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *PLoS One*, 2015. 10: e0131167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135310/>
610. Kowalewski, K.F., et al. Interrupted versus Continuous Suturing for Vesicourethral Anastomosis During Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 980.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907547/>
611. Matsuyama, H., et al. Running suture versus interrupted suture for vesicourethral anastomosis in retropubic radical prostatectomy: a randomized study. *Int J Urol*, 2015. 22: 271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400263/>
612. Wiatr, T., et al. Single Running Suture versus Single-Knot Running Suture for Vesicourethral Anastomosis in Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Prospective Randomised Comparative Study. *Urol Int*, 2015. 95: 445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26655169/>
613. Van Velthoven, R.F., et al. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. *Urology*, 2003. 61: 699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12670546/>
614. Vest, S.A. Radical penineal prostatectomy. *Surg Gynecol Obstet*, 1940. 70: 935.
615. Igel, T.C., et al. Comparison of techniques for vesicourethral anastomosis: simple direct versus modified Vest traction sutures. *Urology*, 1988. 31: 474.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3287741/>
616. Berlin, J.W., et al. Voiding cystourethrography after radical prostatectomy: normal findings and correlation between contrast extravasation and anastomotic strictures. *AJR Am J Roentgenol*, 1994. 162: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8273697/>
617. Levy, J.B., et al. Vesicourethral healing following radical prostatectomy: is it related to surgical approach? *Urology*, 1994. 44: 888.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7985317/>
618. Novicki, D.E., et al. Comparison of the modified vest and the direct anastomosis for radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 1997. 49: 732.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145979/>

619. Atherton, L., et al. Radical retropubic prostatectomy for carcinoma. *J Urol*, 1956. 75: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13286806/>
620. Schoeppler, G.M., et al. The impact of bladder neck mucosal eversion during open radical prostatectomy on bladder neck stricture and urinary extravasation. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585294/>
621. Borboroglu, P.G., et al. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology*, 2000. 56: 96.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10869633/>
622. Bellangino, M., et al. Systematic Review of Studies Reporting Positive Surgical Margins After Bladder Neck Sparing Radical Prostatectomy. *Curr Urol Rep*, 2017. 18: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116405/>
623. Nyarangi-Dix, J.N., et al. Complete bladder neck preservation promotes long-term postprostatectomy continence without compromising midterm oncological outcome: analysis of a randomised controlled cohort. *World J Urol*, 2018. 36: 349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214353/>
624. Ma, X., et al. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2016. 7: 67463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634899/>
625. Mungovan, S.F., et al. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2017. 71: 368.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27394644/>
626. Guru, K.A., et al. Is a cystogram necessary after robot-assisted radical prostatectomy? *Urol Oncol*, 2007. 25: 465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18047953/>
627. Tillier, C., et al. Vesico-urethral anastomosis (VUA) evaluation of short- and long-term outcome after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP): selective cystogram to improve outcome. *J Robot Surg*, 2017. 11: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078524/>
628. Yadav, R., et al. Selective indication for check cystogram before catheter removal following robot assisted radical prostatectomy. *Indian J Urol*, 2016. 32: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27127354/>
629. Schoeppler, G.M., et al. Detection of urinary leakage after radical retropubic prostatectomy by contrast enhanced ultrasound-do we still need conventional retrograde cystography? *BJU Int*, 2010. 106: 1632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20590540/>
630. Gratzke, C., et al. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). *Eur Urol*, 2016. 69: 917.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578444/>
631. James, P., et al. Safe removal of the urethral catheter 2 days following laparoscopic radical prostatectomy. *ISRN Oncol*, 2012. 2012: 912642.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22957273/>
632. Lista, G., et al. Early Catheter Removal After Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from a Prospective Single-institutional Randomized Trial (Ripreca Study). *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413390/>
633. Brasseti, A., et al. Removing the urinary catheter on post-operative day 2 after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a feasibility study from a single high-volume referral centre. *J Robot Surg*, 2018. 12: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177945/>
634. Tilki, D., et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. *World J Urol*, 2018. 36: 1247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582100/>
635. Berrondo, C., et al. Antibiotic prophylaxis at the time of catheter removal after radical prostatectomy: A prospective randomized clinical trial. *Urol Oncol*, 2019. 37: 181 e7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558984/>
636. Martinschek, A., et al. Transurethral versus suprapubic catheter at robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized trial with 1-year follow-up. *World J Urol*, 2016. 34: 407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26337521/>
637. Harke, N., et al. Postoperative patient comfort in suprapubic drainage versus transurethral catheterization following robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized clinical trial. *World J Urol*, 2017. 35: 389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334135/>

638. Krane, L.S., et al. Impact of percutaneous suprapubic tube drainage on patient discomfort after radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2009. 56: 325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394131/>
639. Morgan, M.S., et al. An Assessment of Patient Comfort and Morbidity After Robot-Assisted Radical Prostatectomy with Suprapubic Tube Versus Urethral Catheter Drainage. *J Endourol*, 2016. 30: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472083/>
640. Galfano, A., et al. Pain and discomfort after Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a comparative study between suprapubic cystostomy and urethral catheter as urinary drainage. *Minerva Urol Nefrol*, 2019. 71: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144484/>
641. Prasad, S.M., et al. Early removal of urethral catheter with suprapubic tube drainage versus urethral catheter drainage alone after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*, 2014. 192: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440236/>
642. Afzal, M.Z., et al. Modification of Technique for Suprapubic Catheter Placement After Robotassisted Radical Prostatectomy Reduces Catheter-associated Complications. *Urology*, 2015. 86: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189333/>
643. Porcaro, A.B., et al. Is a Drain Needed After Robotic Radical Prostatectomy With or Without Pelvic Lymph Node Dissection? Results of a Single-Center Randomized Clinical Trial. *J Endourol*, 2021. 35: 922.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398382/>
644. Chenam, A., et al. Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int*, 2018. 121: 357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872774/>
645. Novara, G., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 382.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749851/>
646. Novara, G., et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749853/>
647. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robotassisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749850/>
648. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749852/>
649. Maffezzini, M., et al. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology*, 2003. 61: 982.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736020/>
650. Haglind, E., et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*, 2015. 68: 216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770484/>
651. Mukkala, A.N., et al. A systematic review and meta-analysis of unplanned hospital visits and re-admissions following radical prostatectomy for prostate cancer. *Can Urol Assoc J*, 2021. 15: E531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750517/>
652. Joshi, N., et al. Impact of posterior musculofascial reconstruction on early continence after robotassisted laparoscopic radical prostatectomy: results of a prospective parallel group trial. *Eur Urol*, 2010. 58: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20362386/>
653. Sutherland, D.E., et al. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: results from a phase II randomized clinical trial. *J Urol*, 2011. 185: 1262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334025/>
654. Jeong, C.W., et al. Effects of new 1-step posterior reconstruction method on recovery of continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: results of a prospective, single-blind, parallel group, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2015. 193: 935.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315960/>
655. Menon, M., et al. Assessment of early continence after reconstruction of the periprosthetic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: results of a 2 group parallel randomized controlled trial. *J Urol*, 2008. 180: 1018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639300/>

656. Stolzenburg, J.U., et al. Influence of bladder neck suspension stitches on early continence after radical prostatectomy: a prospective randomized study of 180 patients. *Asian J Androl*, 2011. 13: 806.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21909121/>
657. Hurtes, X., et al. Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial. *BJU Int*, 2012. 110: 875.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22260307/>
658. Student, V., Jr., et al. Advanced Reconstruction of Vesicourethral Support (ARVUS) during Robotassisted Radical Prostatectomy: One-year Functional Outcomes in a Two-group Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*, 2017. 71: 822.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283216/>
659. Noguchi, M., et al. A randomized clinical trial of suspension technique for improving early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int*, 2008. 102: 958.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485031/>
660. Tikkinen, K.A.O., et al. EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery. Edn. Presented at the 32nd EAU Annual Congress London 2017. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/?type=archive>
661. Burkhard, F.C., et al. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 2005. 2: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474786/>
662. Ploussard, G., et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2014. 65: 7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582879/>
663. Davis, J.W., et al. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. *BJU Int*, 2011. 108: 993.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917102/>
664. Briganti, A., et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*, 2006. 50: 1006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16959399/>
665. Viani, G.A., et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*, 2016. 122: 2004.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028170/>
666. Yu, T., et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One*, 2016. 11: e0154499.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27171271/>
667. Wortel, R.C., et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 95: 680.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055398/>
668. Zapatero, A., et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol*, 2017. 19: 1161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374321/>
669. de Crevoisier, R., et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 102: 1420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071296/>
670. Murray, J., et al. A randomised assessment of image guided radiotherapy within a phase 3 trial of conventional or hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2020. 142: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31767473/>
671. Kishan, A.U., et al. Local Failure and Survival After Definitive Radiotherapy for Aggressive Prostate Cancer: An Individual Patient-level Meta-analysis of Six Randomized Trials. *Eur Urol*, 2020. 77: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718822/>
672. Michalski, J.M., et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2018. 4: e180039.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543933/>

673. Zietman, A.L., et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124169/>
674. Viani, G.A., et al. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 74: 1405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616743/>
675. Peeters, S.T., et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 1990.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648499/>
676. Beckendorf, V., et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 80: 1056.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147514/>
677. Heemsergen, W.D., et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol*, 2014. 110: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246414/>
678. Dearnaley, D.P., et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 464.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24581940/>
679. Pasalic, D., et al. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 104: 790.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836166/>
680. Kalbasi, A., et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, 2015. 1: 897.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181727/>
681. Kerkmeijer, L.G.W., et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 787.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471548/>
682. Zietman, A.L., et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005. 294: 1233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160131/>
683. Peeters, S.T., et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 61: 1019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15752881/>
684. Dearnaley, D.P., et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN4772397). *Radiother Oncol*, 2007. 83: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17391791/>
685. Kuban, D.A., et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 70: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765406/>
686. Matzinger, O., et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer*, 2009. 45: 2825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19682889/>
687. Zapatero, A., et al. Risk-Adapted Androgen Deprivation and Escalated Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Does Radiation Dose Influence Outcome of Patients Treated With Adjuvant Androgen Deprivation? A GICOR Study. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 6561.
<https://www.researchgate.net/publication/7593937>
688. Zelefsky, M.J., et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176: 1415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952647/>
689. Vora, S.A., et al. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 68: 1053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398023/>

690. Kupelian, P.A., et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 68: 1424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544601/>
691. Gomez-Iturriaga Pina, A., et al. Median 5 year follow-up of 125iodine brachytherapy as monotherapy in men aged ≤ 55 years with favorable prostate cancer. *Urology*, 2010. 75: 1412.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20035986/>
692. Ishiyama, H., et al. Genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with Hypofractionated External beam radiotherapy for localized prostate cancer: an analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR brachytherapy and severity of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 75: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243900/>
693. Gelblum, D.Y., et al. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924980/>
694. Lee, W.R., et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy. *Cancer*, 2007. 109: 1506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17340591/>
695. Zelefsky, M.J., et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 47: 1261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889379/>
696. Fowler, J.F. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol*, 2005. 44: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16076699/>
697. Dasu, A., et al. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol*, 2012. 51: 963.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966812/>
698. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169269/>
699. Kuban, D.A., et al. Preliminary Report of a Randomized Dose Escalation Trial for Prostate Cancer using Hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 78: S58.
[https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(10\)01144-2/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(10)01144-2/fulltext)
700. Pollack, A., et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 3860.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101042/>
701. Aluwini, S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 274.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25656287/>
702. Lee, W.R., et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 2325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044935/>
703. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 1047.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339115/>
704. Aluwini, S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 464.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968359/>
705. Incrocci, L., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 1061.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339116/>
706. Catton, C.N., et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 1884.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296582/>

707. Koontz, B.F., et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171903/>
708. Hocht, S., et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, 2017. 193: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27628966/>
709. Hickey, B.E., et al. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 9: CD011462.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/>
710. de Vries, K.C., et al. Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Patients with Intermediate- or High-Risk, Localized, Prostate Cancer: 7-Year Outcomes From the Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 HYPRO Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593756/>
711. Aluwini, S., et al. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. *Radiat Oncol*, 2013. 8: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570391/>
712. Katz, A., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer: Disease Control and Quality of Life at 6 Years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: S24.
[https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(13\)00738-4/pdf](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00738-4/pdf)
713. Widmark, A., et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 2019. 394: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227373/>
714. Jackson, W.C., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 104: 778.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959121/>
715. Cushman, T.R., et al. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of prospective trials. *Oncotarget*, 2019. 10: 5660.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608141/>
716. Brand, D.H., et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540791/>
717. Rasmussen, E., et al. Erectile Dysfunction and Absorbed Dose to Penile Base Structures in a Randomized Trial Comparing Ultrahypofractionated and Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 107: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004582/>
718. Greco, C., et al. Safety and Efficacy of Virtual Prostatectomy With Single-Dose Radiotherapy in Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results From the PROSINT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2021. 7: 700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704378/>
719. Bolla, M., et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 1066.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933466/>
720. Pilepich, M.V., et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 61: 1285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817329/>
721. Roach, M., 3rd, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 585.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172188/>
722. D'Amico, A.V., et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*, 2008. 299: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212313/>
723. Denham, J.W., et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440505/>

724. Spratt, D.E., et al. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta- Analysis. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275486/>
725. Lawton, C.A., et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 69: 646.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17531401/>
726. Horwitz, E.M., et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 2497.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413638/>
727. Bolla, M., et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2009. 360: 2516.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516032/>
728. Pisansky, T.M., et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 332.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534388/>
729. Fossa, S.D., et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol*, 2016. 70: 684.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025586/>
730. Warde, P., et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 378: 2104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056152/>
731. Mason, M.D., et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen- Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 2143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691677/>
732. Sargos, P., et al. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. *BJU Int*, 2020. 125: 810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946523/>
733. Zelefsky, M.J., et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol*, 2011. 60: 1133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889832/>
734. Zapatero, A., et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 320.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25702876/>
735. Bolla, M., et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1748.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976418/>
736. Nabid, A., et al. Androgen deprivation therapy and radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer: A randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2021. 143: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279855/>
737. Malone, S., et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829912/>
738. Gray, P.J., et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*, 2013. 119: 1729.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436283/>
739. Sheets, N.C., et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*, 2012. 307: 1611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511689/>
740. NICE. Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer. Interventional procedures guidance [IPG590]. 2017. [Access date March 2022].
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg590>
741. Miller, L.E., et al. Association of the Placement of a Perirectal Hydrogel Spacer With the Clinical Outcomes of Men Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Netw Open*, 2020. 3: e208221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585020/>

742. Hamstra, D.A., et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 97: 976.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209443/>
743. Aminsharifi, A., et al. Major Complications and Adverse Events Related to the Injection of the SpaceOAR Hydrogel System Before Radiotherapy for Prostate Cancer: Review of the Manufacturer and User Facility Device Experience Database. *J Endourol*, 2019. 33: 868.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31452385/>
744. Pinkawa, M., et al. Learning curve in the application of a hydrogel spacer to protect the rectal wall during radiotherapy of localized prostate cancer. *Urology*, 2013. 82: 963.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074991/>
745. Ash, D., et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2000. 57: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104892/>
746. Martens, C., et al. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2006. 5: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16563992/>
747. Le, H., et al. The influence of prostate volume on outcome after high-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: 270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849693/>
748. Salembier, C., et al. A history of transurethral resection of the prostate should not be a contraindication for low-dose-rate (125I) prostate brachytherapy: results of a prospective Uro-GEC phase- II trial. *J Contemp Brachytherapy*, 2020. 12: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190063/>
749. Salembier, C., et al. Prospective multi-center dosimetry study of low-dose Iodine-125 prostate brachytherapy performed after transurethral resection. *J Contemp Brachytherapy*, 2013. 5: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23878549/>
750. Stone, N.N., et al. Prostate brachytherapy in men with gland volume of 100cc or greater: Technique, cancer control, and morbidity. *Brachytherapy*, 2013. 12: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384439/>
751. Crook, J.M., et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149658/>
752. Machtens, S., et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol*, 2006. 24: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16645877/>
753. Grimm, P., et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*, 2012. 109 Suppl 1: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22239226/>
754. Potters, L., et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol*, 2004. 71: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15066293/>
755. Sylvester, J.E., et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 81: 376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20864269/>
756. Potters, L., et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2005. 173: 1562.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821486/>
757. Stone, N.N., et al. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol*, 2005. 173: 803.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711273/>
758. Zelefsky, M.J., et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 67: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084558/>
759. Lawton, C.A., et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiation therapy oncology group 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 67: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084551/>

760. Stock, R.G., et al. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol*, 2002. 41: 434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074816/>
761. Keyes, M., et al. American Brachytherapy Society Task Group Report: Use of androgen deprivation therapy with prostate brachytherapy-A systematic literature review. *Brachytherapy*, 2017. 16: 245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110898/>
762. Morris, W.J., et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 98: 275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262473/>
763. Rodda, S., et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 98: 286.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433432/>
764. Hoskin, P.J., et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol*, 2013. 107: 325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773409/>
765. Galalae, R.M., et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11777625/>
766. Pieters, B.R., et al. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*, 2009. 93: 168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19748692/>
767. Parry, M.G., et al. Impact of High-Dose-Rate and Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost on Toxicity, Functional and Cancer Outcomes in Patients Receiving External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer: A National Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021. 109: 1219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279595/>
768. Hoskin, P.J., et al. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol*, 2021. 154: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011207/>
769. Joseph, D., et al. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092343/>
770. Jackson, W.C., et al. Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396488/>
771. Viani, G.A., et al. HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. *Brachytherapy*, 2021. 20: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461894/>
772. Morton, G., et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Early toxicity and quality-of life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19Gy or two fractions of 13.5Gy. *Radiother Oncol*, 2017. 122: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27823821/>
773. Hoskin, P., et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. *Radiother Oncol*, 2014. 110: 268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231242/>
774. King, C.R., et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: 939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119836/>
775. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871711/>
776. Oefelein, M.G., et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*, 2000. 56: 1021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113751/>

777. Morote, J., et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*, 2009. 103: 332.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007366/>
778. Pickles, T., et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*, 2012. 110: E500.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564197/>
779. Klotz, L., et al. MP74-01 Nadir testosterone on ADT predicts for time to castrate resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 intermittent vs continuous ADT trial. *J Urol*. 191: e855.
<https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2014.02.2334>
780. Desmond, A.D., et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol*, 1988. 61: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3349279/>
781. Scherr, D.S., et al. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol*, 2003. 170: 1703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532759/>
782. Klotz, L., et al. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol*, 1999. 161: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037391/>
783. Farrugia, D., et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int*, 2000. 85: 1069.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848697/>
784. Hedlund, P.O., et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol*, 2008. 42: 220.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18432528/>
785. Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*, 2001. 58: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502435/>
786. Collette, L., et al. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate*, 2001. 48: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391684/>
787. Krakowsky, Y., et al. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753828/>
788. Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102: 1531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035858/>
789. Seidenfeld, J., et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2000. 132: 566.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744594/>
790. Ostergren, P.B., et al. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. *J Urol*, 2017. 197: 1441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939836/>
791. Shore, N.D. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol*, 2013. 5: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23372607/>
792. Sciarra, A., et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e3845.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27399062/>
793. Cirne, F., et al. The cardiovascular effects of GnRH antagonists in men with prostate cancer. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470403/>
794. Abufaraj, M., et al. Differential Impact of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Versus Agonist on Clinical Safety and Oncologic Outcomes on Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol*, 2021. 79: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605859/>
795. Shore, N.D., et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469183/>

796. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves relugolix for advanced prostate cancer. 2020.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-relugolixadvanced-prostate-cancer>
797. Moffat, L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 1990. 18 Suppl 3: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2151272/>
798. Schroder, F.H., et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol*, 2004. 45: 457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041109/>
799. Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 2546.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226323/>
800. Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*, 2002. 60: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12231053/>
801. Wadhwa, V.K., et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int*, 2009. 104: 800.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338564/>
802. Montgomery, R.B., et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*, 2008. 68: 4447.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519708/>
803. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves abiraterone acetate in combination with prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2018.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abirateroneacetate-combination-prednisone-high-risk-metastatic-castration-sensitive>
804. 804. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves enzalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2019. [Access date March 2022].
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-enzalutamidemetastatic-castration-sensitive-prostate-cancer>
805. - castration-sensitive-prostate-cancer
806. 805. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2019.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-apalutamidemetastatic-castration-sensitive-prostate-cancer>
806. European Medicines Agency. Zytiga. 2011.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>
807. European Medicines Agency. Erleada (apalutamide). 2019. [Access date March 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>
808. European Medicines Agency. Nubeqa (darolutamide). 2020. [Access date March 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>
809. European Medicines Agency. Xtandi (enzalutamide). 2013. [Access date March 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
810. Chi, K.N., et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574/>
811. Armstrong, A.J., et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2974.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516/>
812. Fizazi, K., et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/>
813. Moilanen, A.M., et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep*, 2015. 5: 12007.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26137992/>
814. Zurth, C., et al. Blood-brain barrier penetration of [14C]darolutamide compared with [14C] enzalutamide in rats using whole body autoradiography. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 345.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.345#
815. Lord, C.J., et al. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*, 2017. 355: 1152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302823/>

816. Darvin, P., et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Molecular Med*, 2018. 50: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546008/>
817. Hargadon, K.M., et al. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDAapproved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*, 2018. 62: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29990692/>
818. de Bono, J.S., et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res*, 2019. 25: 928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037818/>
819. Sarker, D., et al. Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2009. 15: 4799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638457/>
820. Sgouros, G., et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2020. 19: 589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728208/>
821. Fahmy, W.E., et al. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl*, 2003. 49: 397.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12893518/>
822. Rees, J., et al. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int*, 2004. 93: 710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15049977/>
823. Han, K.R., et al. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int*, 2004. 93: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678360/>
824. Beerlage, H.P., et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol*, 2000. 37: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671777/>
825. van der Poel, H.G., et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*, 2018. 74: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373215/>
826. Valerio, M., et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 71: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595377/>
827. Ramsay, C.R., et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26140518/>
828. Madersbacher, S., et al. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol*, 2003. 17: 667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14622487/>
829. Mouraviev, V., et al. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 2009. 6: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19352395/>
830. Cooperberg, M.R., et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol*, 2007. 178: S14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17644125/>
831. Polascik, T.J., et al. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. *Prostate*, 2008. 68: 1380.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18543281/>
832. Ahmed, H.U., et al. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol*, 2007. 4: 632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965641/>
833. Eggener, S.E., et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol*, 2007. 178: 2260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936815/>
834. Crawford, E.D., et al. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park)*, 2007. 21: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17313155/>
835. Bates, A.S., et al. A Systematic Review of Focal Ablative Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer in Comparison with Standard Management Options: Limitations of the Available Evidence and Recommendations for Clinical Practice and Further Research. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423943/>

836. Azzouzi, A.R., et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007457/>
837. Gill, I.S., et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. *J Urol*, 2018. 200: 786.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864437/>
838. Albisinni, S., et al. Comparing High-Intensity Focal Ultrasound Hemiablation to Robotic Radical Prostatectomy in the Management of Unilateral Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *J Endourol*, 2017. 31: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799004/>
839. Zheng, X., et al. Focal Laser Ablation Versus Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: Survival Outcomes From a Matched Cohort. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: 464.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31594734/>
840. Zhou, X., et al. Comparative Effectiveness of Radiotherapy versus Focal Laser Ablation in Patients with Low and Intermediate Risk Localized Prostate Cancer. *Sci Rep*, 2020. 10: 9112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499484/>
841. MacLennan, S., et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials. *BJU Int*, 2017. 120: E64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346770/>
842. Guillaumier, S., et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2018. 74: 422.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960750/>
843. Willemse, P.-P., et al. Systematic review of active surveillance for clinically localized prostate cancer to develop recommendations regarding inclusion of intermediate-risk disease, biopsy characteristics at inclusion and monitoring, and surveillance repeat biopsy strategy. *Eur Urol*, 2021. prior to print.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980492/>
844. Loeb, S., et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*, 2015. 67: 619.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457014/>
845. Ha, Y.S., et al. Prostate-specific antigen density toward a better cutoff to identify better candidates for active surveillance. *Urology*, 2014. 84: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925834/>
846. Petrelli, F., et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2016. 91: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896733/>
847. Moreira, D.M., et al. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. *J Urol*, 2015. 194: 1258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25988518/>
848. Morash, C., et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225165/>
849. Dieffenbacher, S., et al. Standardized Magnetic Resonance Imaging Reporting Using the Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria and Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion with Transperineal Saturation Biopsy to Select Men on Active Surveillance. *Eur Urol Focus*, 2021. 7: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878348/>
850. Gallagher, K.M., et al. Four-year outcomes from a multiparametric magnetic resonance imaging (MRI)-based active surveillance programme: PSA dynamics and serial MRI scans allow omission of protocol biopsies. *BJU Int*, 2019. 123: 429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113755/>
851. Schoots, I.G., et al. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2018. 122: 946.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29679430/>
852. Mamawala, M.K., et al. Utility of multiparametric magnetic resonance imaging in the risk stratification of men with Grade Group 1 prostate cancer on active surveillance. *BJU Int*, 2020. 125: 861.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039537/>

853. Deniffel, D., et al. Does the Visibility of Grade Group 1 Prostate Cancer on Baseline Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Impact Clinical Outcomes? *J Urol*, 2020. 204: 1187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496160/>
854. Osses, D.F., et al. Prostate cancer upgrading with serial prostate magnetic resonance imaging and repeat biopsy in men on active surveillance: are confirmatory biopsies still necessary? *BJU Int*, 2020. 126: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232921/>
855. Wang, A.Z., et al. PI-RADS Category as a Predictor of Progression to Unfavorable Risk Prostate Cancer in Men on Active Surveillance. *J Urol*, 2020. 204: 1229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32716685/>
856. Pessoa, R.R., et al. Value of 3-Tesla multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy for improved risk stratification in patients considered for active surveillance. *BJU Int*, 2017. 119: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500389/>
857. Chiam, K., et al. Use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in active surveillance for low-risk prostate cancer: a scoping review on the benefits and harm of mpMRI in different biopsy scenarios. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021. 24: 662.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654249/>
858. Klotz, L., et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Followup. *Eur Urol*, 2020. 77: 311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708295/>
859. Moore, C.M., et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol*, 2017. 71: 648.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349615/>
860. Schoots, I.G., et al. Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing? *Curr Opin Urol*, 2017. 27: 238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306604/>
861. Hettiarachchi, D., et al. Can the Use of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging During Active Surveillance of Prostate Cancer Avoid the Need for Prostate Biopsies?-A Systematic Diagnostic Test Accuracy Review. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 426.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972894/>
862. Rajwa, P., et al. Reliability of Serial Prostate Magnetic Resonance Imaging to Detect Prostate Cancer Progression During Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2021. 80: 549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020828/>
863. O'Connor, L.P., et al. Changes in Magnetic Resonance Imaging Using the Prostate Cancer Radiologic Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria to Detect Prostate Cancer Progression for Men on Active Surveillance. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33867045/>
864. Fujihara, A., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging facilitates reclassification during active surveillance for prostate cancer. *BJU Int*, 2021. 127: 712.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043575/>
865. Olivier, J., et al. Low-risk prostate cancer selected for active surveillance with negative MRI at entry: can repeat biopsies at 1 year be avoided? A pilot study. *World J Urol*, 2019. 37: 253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039385/>
866. Liu, J.L., et al. Advances in the selection of patients with prostate cancer for active surveillance. *Nat Rev Urol*, 2021. 18: 197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33623103/>
867. Olsson, H., et al. Incorporating Magnetic Resonance Imaging and Biomarkers in Active Surveillance Protocols-Results From the Prospective Stockholm3 Active Surveillance Trial (STHLM3AS). *J Natl Cancer Inst*, 2021. 113: 632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866231/>
868. Chu, C.E., et al. The Clinical Significance of Multiple Negative Surveillance Prostate Biopsies for Men on Active Surveillance-Does Cancer Vanish or Simply Hide? *J Urol*, 2021. 205: 109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198555/>
869. Klotz, L., et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917860/>
870. Ross, A.E., et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 2810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20439642/>

871. Thomsen, F.B., et al. Association between PSA kinetics and cancer-specific mortality in patients with localised prostate cancer: analysis of the placebo arm of the SPCG-6 study. *Ann Oncol*, 2016. 27: 460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681677/>
872. McLeod, D.G., et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int*, 2006. 97: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16430622/>
873. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*, 1997. 79: 235.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9052476/>
874. Chen, R.C., et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 2182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884580/>
875. Satasivam, P., et al. Can Confirmatory Biopsy be Omitted in Patients with Prostate Cancer Favorable Diagnostic Features on Active Surveillance? *J Urol*, 2016. 195: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192258/>
876. Musunuru, H.B., et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol*, 2016. 196: 1651.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569437/>
877. Raldow, A.C., et al. Risk Group and Death From Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance in Men With Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, 2015. 1: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181182/>
878. Enikeev, D., et al. Active Surveillance for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Current Protocols and Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e739.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768356/>
879. Luo, X., et al. Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Scand J Surg*, 2021. 110: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662032/>
880. Studer, U.E., et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*, 2008. 53: 941.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191322/>
881. James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387: 1163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719232/>
882. Krauss, D., et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 80: 1064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584576/>
883. Kupelian, P.A., et al. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 71: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17996382/>
884. King, M.T., et al. Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: A systemic review and executive summary of an evidence-based consensus statement. *Brachytherapy*, 2021. 20: 1114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509378/>
885. Walsh, P.C. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol*, 1997. 158: 1623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302187/>
886. Donohue, J.F., et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: longterm outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol*, 2006. 176: 991.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890678/>
887. Bianco, F.J., Jr., et al. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*, 2005. 66: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16194712/>
888. Walz, J., et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 3576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17704404/>

889. Eastham, J.A., et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 2003. 170: 2292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634399/>
890. Vickers, A.J., et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342300/>
891. Trinh, Q.D., et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2013. 64: 786.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664423/>
892. Pisansky, T.M., et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 34: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118563/>
893. Joniau, S., et al. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 2015. 67: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24684960/>
894. Loeb, S., et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology*, 2007. 69: 1170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572209/>
895. Carver, B.S., et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176: 564.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813890/>
896. Freedland, S.J., et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer*, 2007. 109: 1273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17315165/>
897. Joniau, S., et al. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol*, 2012. 46: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22364377/>
898. Johnstone, P.A., et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer*, 2006. 106: 2603.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16700037/>
899. Marra, G., et al. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32933887/>
900. Leibel, S.A., et al. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28: 7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8270461/>
901. Pommier, P., et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 5366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18048817/>
902. Asbell, S.O., et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 15: 1307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3058656/>
903. Roach, M., et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018. 19: 1504.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316827/>
904. Murthy, V., et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High- Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 1234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497252/>
905. Murthy, V., et al. Late toxicity and quality of life with prostate only or whole pelvic radiation therapy in high risk prostate cancer (POP-RT): A randomised trial. *Radiother Oncol*, 2020. 145: 71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923712/>
906. Moris, L., et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol*, 2020. 77: 614.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146018/>
907. Yossepowitch, O., et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol*, 2007. 178: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17561152/>
908. Bastian, P.J., et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer*, 2006. 107: 1265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16900523/>

909. Surgery Versus Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer (SPCG-15). 2014. [Access date March 2022].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102477>
910. Chang, K., et al. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. *Asian J Androl*, 2016. 18: 452.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323560/>
911. Walz, J., et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int*, 2011. 107: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875089/>
912. D'Amico, A.V., et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458230/>
913. Spahn, M., et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol*, 2010. 58: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299147/>
914. Zwergel, U., et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2007. 52: 1058.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17418938/>
915. Magheli, A., et al. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. *J Urol*, 2007. 178: 1311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698095/>
916. Gerber, G.S., et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol*, 1997. 32: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9412793/>
917. Ward, J.F., et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*, 2005. 95: 751.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15794776/>
918. Ventimiglia, E., et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200844/>
919. Tward, J.D., et al. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. *Pract Radiat Oncol*, 2013. 3: 234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674370/>
920. Lin, C.C., et al. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957435/>
921. Seisen, T., et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. *Eur Urol*, 2017. 73: 452.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890245/>
922. James, N.D., et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol*, 2016. 2: 348.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606329/>
923. Rusthoven, C.G., et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88: 1064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24661660/>
924. Moschini, M., et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2016. 69: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26264160/>
925. Fischer-Valuck, B.W., et al. Overall survival comparison between androgen deprivation therapy (ADT) plus external beam radiation therapy (EBRT) vs ADT plus EBRT with brachytherapy boost in clinically node-positive prostate cancer. *Brachytherapy*, 2020. 19: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624405/>
926. Fizazi, K., et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 787.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028518/>

927. Vale, C.L., et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718929/>
928. Attard, G., et al. Abiraterone-based therapy for high-risk nonmetastatic prostate cancer. *Lancet* 2021. in press.
929. Bryant, A.K., et al. Definitive Radiation Therapy and Survival in Clinically Node-Positive Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 101: 1188.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891203/>
930. Sarkar, R.R., et al. Association between Radical Prostatectomy and Survival in Men with Clinically Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 584.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411995/>
931. Studer, U.E., et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 1868.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16622261/>
932. Würrschimmel, C., et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. *Urol Oncol*, 2021. 39: 830.e17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092484/>
933. Bader, P., et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*, 2002. 168: 514.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131300/>
934. Briganti, A., et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol*, 2009. 55: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838212/>
935. Schumacher, M.C., et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*, 2008. 54: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511183/>
936. Abdollah, F., et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol*, 2015. 67: 212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882672/>
937. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281: 1591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235151/>
938. Aus, G., et al. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol*, 2003. 43: 627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767363/>
939. Cheng, L., et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*, 2001. 91: 66.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148561/>
940. Seiler, R., et al. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol*, 2014. 191: 1280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262495/>
941. Passoni, N.M., et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int*, 2014. 114: 503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053552/>
942. Daneshmand, S., et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol*. 172: 2252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538242/>
943. Touijer, K.A., et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol*, 2014. 65: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619390/>
944. Spratt, D.E., et al. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 1991.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358655/>

945. Jairath, N.K., et al. A Systematic Review of the Evidence for the Decipher Genomic Classifier in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2021. 79: 374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293078/>
946. Thompson, I.M., et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*, 2009. 181: 956.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19167731/>
947. Bolla, M., et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 2012. 380: 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084481/>
948. Wiegel, T., et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. *Eur Urol*, 2014. 66: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680359/>
949. Hackman, G., et al. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol*, 2019. 76: 586.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375279/>
950. Fossati, N., et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. *Eur Urol*, 2017. 71: 886.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27484843/>
951. Buscariollo, D.L., et al. Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation: A large single-institutional experience. *Pract Radiat Oncol*, 2017. 7: e125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274403/>
952. Hwang, W.L., et al. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. *JAMA Oncol*, 2018. 4: e175230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372236/>
953. Parker, C.C., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2020. 396: 1413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002429/>
954. Kneebone, A., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002437/>
955. Sargos, P., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 1341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002438/>
956. Vale, C.L., et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet*, 2020. 396: 1422.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002431/>
957. Tilki, D., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy. *Lancet*, 2020. 396: 1374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002430/>
958. Ghadjar, P., et al. Postoperative radiotherapy in prostate cancer. *Lancet*, 2021. 397: 1623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933203/>
959. Tilki, D., et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 2284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086480/>
960. Iversen, P., et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int*, 2010. 105: 1074.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22129214/>
961. Ahlgren, G.M., et al. Docetaxel Versus Surveillance After Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: Results from the Prospective Randomised, Open-label Phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 Trial. *Eur Urol*, 2018. 73: 870.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395502/>
962. Schweizer, M.T., et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. *Cancer*, 2013. 119: 3610.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23943299/>

963. Ghavamian, R., et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol*, 1999. 161: 1223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081874/>
964. Messing, E.M., et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750497/>
965. Abdollah, F., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 3939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245445/>
966. Tilki, D., et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int*, 2017. 119: 717.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743493/>
967. Abdollah, F., et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. *Eur Urol*, 2018. 74: 253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720348/>
968. Gupta, M., et al. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. *BJU Int*, 2019. 123: 252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626845/>
969. Jegadeesh, N., et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. *Cancer*, 2017. 123: 512.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859018/>
970. Briganti, A., et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol*, 2011. 59: 832.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354694/>
971. Moghanaki, D., et al. Elective irradiation of pelvic lymph nodes during postprostatectomy salvage radiotherapy. *Cancer*, 2013. 119: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22736478/>
972. Stephenson, A.J., et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 2035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513807/>
973. Mandel, P., et al. Long-term oncological outcomes in patients with limited nodal disease undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection without adjuvant treatment. *World J Urol*, 2017. 35: 1833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828530/>
974. Kimura, S., et al. Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 2021. 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668270/>
975. Ploussard, G., et al. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574012/>
976. Moreira, D.M., et al. Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *J Urol*, 2009. 182: 2250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758614/>
977. Moreira, D.M., et al. Definition and preoperative predictors of persistently elevated prostate-specific antigen after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *BJU Int*, 2010. 105: 1541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912191/>
978. Spratt, D.E., et al. Performance of a Prostate Cancer Genomic Classifier in Predicting Metastasis in Men with Prostate-specific Antigen Persistence Postprostatectomy. *Eur Urol*, 2018. 74: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233664/>
979. Preisser, F., et al. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *Eur Urol*, 2019. 76: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772034/>
980. Xiang, C., et al. Prediction of Biochemical Recurrence Following Radiotherapy among Patients with Persistent PSA after Radical Prostatectomy: A Single-Center Experience. *Urol Int*, 2018. 101: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627830/>
981. Rogers, C.G., et al. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer*, 2004. 101: 2549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470681/>

982. Perera, M., et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 926.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363387/>
983. Farolfi, A., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905907/>
984. Ceci, F., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350010/>
985. Rauscher, I., et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2018. 73: 656.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358059/>
986. Wondergem, M., et al. Early lesion detection with (18)F-DCFPyL PET/CT in 248 patients with biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46: 1911.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230088/>
987. Mena, E., et al. Clinical impact of PSMA-based (18)F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45: 4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894899/>
988. Habl, G., et al. (68) Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate*, 2017. 77: 920.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28317152/>
989. Schmidt-Hegemann, N.S., et al. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. *Radiat Oncol*, 2018. 13: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499730/>
990. Farolfi, A., et al. (68)Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography Detects Residual Prostate Cancer after Prostatectomy in a Multicenter Retrospective Study. *J Urol*, 2019. 202: 1174.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233369/>
991. Meijer, D., et al. Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA PET/CT Imaging. *J Nucl Med*, 2021. 62: 961.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33158904/>
992. Bartkowiak, D., et al. The impact of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy on the efficacy of salvage radiotherapy in patients with primary N0 prostate cancer. *BJU Int*, 2019. 124: 785.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220400/>
993. Wiegel, T., et al. Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96-02 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. 91: 288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445556/>
994. Choo, R., et al. Prospective study evaluating postoperative radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with pathologic T3 disease and/or positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 75: 407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211197/>
995. Gandaglia, G., et al. Impact of Postoperative Radiotherapy in Men with Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Long-term Survival Analysis. *Eur Urol*, 2017. 72: 910.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622831/>
996. Garcia-Barreras, S., et al. Predictive factors and the important role of detectable prostate-specific antigen for detection of clinical recurrence and cancer-specific mortality following robot-assisted radical prostatectomy. *Clin Transl Oncol*, 2018. 20: 1004.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243074/>
997. Lohm, G., et al. Salvage radiotherapy in patients with persistently detectable PSA or PSA rising from an undetectable range after radical prostatectomy gives comparable results. *World J Urol*, 2013. 31: 423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22460203/>
998. Ploussard, G., et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. *World J Urol*, 2014. 32: 1331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24270970/>

999. Fossati, N., et al. Impact of Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Persistently Elevated or Rising Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2018. 73: 436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779974/>
1000. Guerif, S.G., et al. The acute toxicity results of the GETUG-AFU 22 study: A multicenter randomized phase II trial comparing the efficacy of a short hormone therapy in combination with radiotherapy to radiotherapy alone as a salvage treatment for patients with detectable PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 16.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.16
1001. Amling, C.L., et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*, 2001. 165: 1146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257657/>
1002. Toussi, A., et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urol*, 2016. 195: 1754.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721226/>
1003. Stephenson, A.J., et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3973.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921049/>
1004. Roach, M., 3rd, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65: 965.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798415/>
1005. Van den Broeck, T., et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2019. 75: 967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843/>
1006. Jackson, W.C., et al. Intermediate Endpoints After Postprostatectomy Radiotherapy: 5-Year Distant Metastasis to Predict Overall Survival. *Eur Urol*, 2018. 74: 413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29306514/>
1007. Choueiri, T.K., et al. Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. *Cancer*, 2010. 116: 1887.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20162710/>
1008. Freiburger, C., et al. Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer-focus on overall survival. *Radiat Oncol*, 2017. 12: 98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615058/>
1009. Royce, T.J., et al. Surrogate End Points for All-Cause Mortality in Men With Localized Unfavorable- Risk Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy vs Radiation Therapy Plus Androgen Deprivation Therapy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 652.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097317/>
1010. Tilki, D., et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*, 2019. 75: 896.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955970/>
1011. Zagars, G.K., et al. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 1997. 44: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9380819/>
1012. Rouviere, O., et al. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol*, 2010. 20: 1254.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19921202/>
1013. Beresford, M.J., et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. 22: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19948393/>
1014. Gomez, P., et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int*, 2004. 94: 299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291855/>
1015. Kane, C.J., et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*, 2003. 61: 607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12639656/>
1016. Evangelista, L., et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*, 2013. 38: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486334/>

1017. Fanti, S., et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450693/>
1018. Fuccio, C., et al. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*, 2010. 24: 485. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20544323/>
1019. Fuccio, C., et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol*, 2012. 81: e893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22621862/>
1020. Treglia, G., et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 2014. 52: 725. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24310773/>
1021. Castellucci, P., et al. Early Biochemical Relapse After Radical Prostatectomy: Which Prostate Cancer Patients May Benefit from a Restaging 11C-Choline PET/CT Scan Before Salvage Radiation Therapy? *J Nucl Med*, 2014. 55: 1424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935990/>
1022. Mitchell, C.R., et al. Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. *J Urol*, 2013. 189: 1308. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123372/>
1023. Soyka, J.D., et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012. 39: 936. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415598/>
1024. Ceci, F., et al. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 2222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182750/>
1025. Beer, A.J., et al. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599424/>
1026. Beheshti, M., et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. 35: 1766. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18465129/>
1027. Songmen, S., et al. Axumin Positron Emission Tomography: Novel Agent for Prostate Cancer Biochemical Recurrence. *J Clin Imaging Sci*, 2019. 9: 49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819826/>
1028. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves new diagnostic imaging agent to detect recurrent prostate cancer-axumin. 2016. [Access date March 2022]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-diagnostic-imagingagent-detect-recurrent-prostate-cancer>
1029. European Medicines Agency. Axumin 2017. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/>
1030. Nanni, C., et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43: 1601. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26960562/>
1031. Bach-Gansmo, T., et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine ((18)F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol*, 2017. 197: 676. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27746282/>
1032. Abiodun-Ojo, O.A., et al. Salvage Radiotherapy Management Decisions in Postprostatectomy Patients with Recurrent Prostate Cancer Based on (18)F-Fluciclovine PET/CT Guidance. *J Nucl Med*, 2021. 62: 1089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33517323/>
1033. Morigi, J.J., et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/ CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*, 2015. 56: 1185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112024/>
1034. Afshar-Oromieh, A., et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072344/>

1035. Caroli, P., et al. (68)Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45: 2035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922948/>
1036. Fendler, W.P., et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 856.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920593/>
1037. Morris, M.J., et al. Diagnostic Performance of (18)F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. *Clin Cancer Res*, 2021. 27: 3674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622706/>
1038. Giesel, F.L., et al. Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 and (18)F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. *J Nucl Med*, 2018. 59: 1076.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29269569/>
1039. Eiber, M., et al. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. *J Magn Reson Imaging*, 2011. 33: 1160.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21509875/>
1040. Zacho, H.D., et al. Prospective comparison of (68)Ga-PSMA PET/CT, (18)F-sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45: 1884.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29876619/>
1041. Liauw, S.L., et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 85: 378.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717242/>
1042. Linder, B.J., et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. *Can J Urol*, 2014. 21: 7283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24978358/>
1043. Kitajima, K., et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med*, 2014. 55: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434294/>
1044. Achard, V., et al. Recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: restaging performance of 18F-choline hybrid PET/MRI. *Med Oncol*, 2019. 36: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190232/>
1045. Luiting, H.B., et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. *BJU Int*, 2020. 125: 206.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31680398/>
1046. Boreta, L., et al. Location of Recurrence by Gallium-68 PSMA-11 PET Scan in Prostate Cancer Patients Eligible for Salvage Radiotherapy. *Urology*, 2019. 129: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928607/>
1047. Guberina, N., et al. Whole-Body Integrated [(68)Ga]PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. *Mol Imaging Biol*, 2020. 22: 788.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482413/>
1048. Metser, U., et al. The Contribution of Multiparametric Pelvic and Whole-Body MRI to Interpretation of (18)F-Fluoromethylcholine or (68)Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Patients with Biochemical Failure After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*, 2019. 60: 1253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902875/>
1049. Freitag, M.T., et al. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in (68)Ga-PSMA-11-PET of PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. 44: 776.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988802/>
1050. Jani, A.B., et al. (18)F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single centre, openlabel, phase 2/3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2021. 397: 1895.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33971152/>
1051. Donati, O.F., et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology*, 2013. 268: 440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481164/>

1052. Abd-Alazeez, M., et al. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644248/>
1053. Alonzo, F., et al. Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? *Diagn Interv Imaging*, 2016. 97: 433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928245/>
1054. Dinis Fernandes, C., et al. Quantitative 3T multiparametric MRI of benign and malignant prostatic tissue in patients with and without local recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy. *J Magn Reson Imaging*, 2019. 50: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585368/>
1055. Dinis Fernandes, C., et al. Quantitative 3-T multi-parametric MRI and step-section pathology of recurrent prostate cancer patients after radiation therapy. *Eur Radiol*, 2019. 29: 4160.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30421016/>
1056. Ceci, F., et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41: 878.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346416/>
1057. Boorjian, S.A., et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *J Urol*, 2009. 182: 2708.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19836762/>
1058. Kneebone, A., et al. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and ANZUP "RAVES" Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 105: S37.
[https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(19\)31291-X/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(19)31291-X/fulltext)
1059. Stish, B.J., et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 3864.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480153/>
1060. Pfister, D., et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2014. 65: 1034.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972524/>
1061. Siegmann, A., et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy-what is the best time to treat? *Radiother Oncol*, 2012. 103: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119375/>
1062. Ohri, N., et al. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 837.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21945099/>
1063. Wiegel, T., et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73: 1009.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18963539/>
1064. Trock, B.J., et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*, 2008. 299: 2760.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560003/>
1065. Boorjian, S.A., et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol*, 2011. 59: 893.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388736/>
1066. Sweeney, C., et al. The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107: djv261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26409187/>
1067. Xie, W., et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3097.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796587/>
1068. Bartkowiak, D., et al. Prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence predicts long-term outcome including overall survival. *Acta Oncol*, 2018. 57: 362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816074/>
1069. Soto, D.E., et al. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82: 1227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549519/>

1070. Tendulkar, R.D., et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 3648.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528718/>
1071. Jackson, W.C., et al. Combining prostate-specific antigen nadir and time to nadir allows for early identification of patients at highest risk for development of metastasis and death following salvage radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*, 2014. 4: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24890350/>
1072. Shipley, W., et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Eng J Med*, 2017. 376: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146658/>
1073. Carrie, C., et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1740.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629656/>
1074. Dess, R.T., et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, 2020. 6: 735.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215583/>
1075. Spratt, D.E., et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2018. 73: 156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716370/>
1076. Gandaglia, G., et al. Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. *Eur Urol*, 2018. 73: 512.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229176/>
1077. Fossati, N., et al. Assessing the Role and Optimal Duration of Hormonal Treatment in Association with Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Results from a Multi-Institutional Study. *Eur Urol*, 2019. 76: 443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799187/>
1078. Michalski, J.M., et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76: 361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394158/>
1079. Poortmans, P., et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol*, 2007. 84: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706307/>
1080. Wiltshire, K.L., et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 69: 1090.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17967303/>
1081. Sassowsky, M., et al. Use of EORTC target definition guidelines for dose-intensified salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer: results of the quality assurance program of the randomized trial SAKK 09/10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: 534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972722/>
1082. Gay, H.A., et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: e353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483697/>
1083. Ramey, S.J., et al. Multi-institutional Evaluation of Elective Nodal Irradiation and/or Androgen Deprivation Therapy with Postprostatectomy Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2018. 74: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128208/>
1084. Pisansky, T.M., et al. Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 96: 1046.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27745980/>
1085. King, C.R. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*, 2016. 121: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863963/>
1086. Fossati, N., et al. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific Antigen Rise After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2016. 69: 728.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497924/>
1087. Abugharib, A., et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. *J Urol*, 2017. 197: 662.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614333/>

1088. Fiorino, C., et al. Predicting the 5-Year Risk of Biochemical Relapse After Postprostatectomy Radiation Therapy in \geq PT2, pN0 Patients With a Comprehensive Tumor Control Probability Model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 96: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497691/>
1089. Qi, X., et al. Toxicity and Biochemical Outcomes of Dose-Intensified Postoperative Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 282.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669564/>
1090. Ghadjar, P., et al. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 4158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527774/>
1091. Ghadjar, P., et al. Impact of dose intensified salvage radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy: Results of the randomized trial SAKK 09/10. *Radiother Oncol*, 2018. 126: 257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103826/>
1092. Goenka, A., et al. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. *Eur Urol*, 2011. 60: 1142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855208/>
1093. Ost, P., et al. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. *Eur Urol*, 2011. 60: 842.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514039/>
1094. Emmett, L., et al. Treatment Outcomes from (68)Ga-PSMA PET/CT-Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET. *J Nucl Med*, 2017. 58: 1972.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747524/>
1095. Steuber, T., et al. Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 1007.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530632/>
1096. De Bleser, E., et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol*, 2019. 76: 732.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331782/>
1097. Glicksman, R.M., et al. Curative-intent Metastasis-directed Therapies for Molecularly-defined Oligorecurrent Prostate Cancer: A Prospective Phase II Trial Testing the Oligometastasis Hypothesis. *Eur Urol*, 2021. 80: 374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685838/>
1098. Phillips, R., et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2020. 6: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215577/>
1099. Farolfi, A., et al. Positron Emission Tomography and Whole-body Magnetic Resonance Imaging for Metastasis-directed Therapy in Hormone-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer After Primary Radical Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 714.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750684/>
1100. Suardi, N., et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol*, 2015. 67: 299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24571959/>
1101. Tilki, D., et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*, 2015. 193: 484.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180792/>
1102. Fossati, N., et al. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*, 2019. 75: 176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30301694/>
1103. Ploussard, G., et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2019. 76: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391078/>
1104. Ost, P., et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2015. 67: 852.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240974/>

1105. Rischke, H.C., et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol*, 2015. 191: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326142/>
1106. Bravi, C.A., et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *Eur Urol*, 2020. 78: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624288/>
1107. Valle, L.F., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol*, 2021. 80: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309278/>
1108. Gontero, P., et al. Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer: Morbidity and Functional Outcomes from a Large Multicenter Series of Open versus Robotic Approaches. *J Urol*, 2019. 202: 725.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075058/>
1109. Chade, D.C., et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2012. 61: 961.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280856/>
1110. Marra, G., et al. Oncological outcomes of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer in the contemporary era: A multicenter retrospective study. *Urol Oncol*, 2021. 39: 296.e21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436329/>
1111. Chade, D.C., et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multiinstitutional collaboration. *Eur Urol*, 2011. 60: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420229/>
1112. Mandel, P., et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: verification of European Association of Urology guideline criteria. *BJU Int*, 2016. 117: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711672/>
1113. Ogaya-Pinies, G., et al. Salvage robotic-assisted radical prostatectomy: oncologic and functional outcomes from two high-volume institutions. *World J Urol*, 2019. 37: 1499.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006908/>
1114. Gotto, G.T., et al. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol*, 2010. 184: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478594/>
1115. Ward, J.F., et al. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol*, 2005. 173: 1156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758726/>
1116. Sanderson, K.M., et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176: 2025.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070244/>
1117. Ginsburg, K.B., et al. Avoidance of androgen deprivation therapy in radiorecurrent prostate cancer as a clinically meaningful endpoint for salvage cryoablation. *Prostate*, 2017. 77: 1446.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856702/>
1118. Spiess, P.E., et al. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer. *BJU Int*, 2010. 106: 194.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922545/>
1119. Li, R., et al. The Effect of Androgen Deprivation Therapy Before Salvage Whole-gland Cryoablation After Primary Radiation Failure in Prostate Cancer Treatment. *Urology*, 2015. 85: 1137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25799176/>
1120. Kovac, E., et al. Five-Year Biochemical Progression-Free Survival Following Salvage Whole-Gland Prostate Cryoablation: Defining Success with Nadir Prostate-Specific Antigen. *J Endourol*, 2016. 30: 624.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915721/>
1121. Ahmad, I., et al. Prostate gland lengths and iceball dimensions predict micturition functional outcome following salvage prostate cryotherapy in men with radiation recurrent prostate cancer. *PLoS One*, 2013. 8: e69243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23950886/>
1122. Pisters, L.L., et al. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol*, 2008. 180: 559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554664/>
1123. Cespedes, R.D., et al. Long-term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol*, 1997. 157: 237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976261/>

1124. Chin, J.L., et al. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications. *J Urol*, 2001. 165: 1937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371885/>
1125. Henrquez Lpez, I., et al. Salvage brachytherapy for locally-recurrent prostate cancer after radiation therapy: A comparison of efficacy and toxicity outcomes with high-dose rate and low-dose rate brachytherapy. *Radiother Oncol*, 2019. 141: 156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570236/>
1126. Crook, J.M., et al. A Prospective Phase 2 Trial of Transperineal Ultrasound-Guided Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiation Therapy (NRG Oncology/ RTOG-0526). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 103: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312717/>
1127. Smith, W.H., et al. Salvage low dose rate brachytherapy for prostate cancer recurrence following definitive external beam radiation therapy. *Radiother Oncol*, 2021. 155: 42.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075391/>
1128. Łyczek, J., et al. HDR brachytherapy as a solution in recurrences of locally advanced prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy*, 2009. 1: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27795720/>
1129. Pasquier, D., et al. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 105: 727.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344433/>
1130. Fuller, D., et al. Retreatment for Local Recurrence of Prostatic Carcinoma After Prior Therapeutic Irradiation: Efficacy and Toxicity of HDR-Like SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020. 106: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629838/>
1131. Crouzet, S., et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int*, 2017. 119: 896.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063191/>
1132. Murat, F.J., et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 640.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18508188/>
1133. Kanthabalan, A., et al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. *BJU Int*, 2017. 120: 246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258616/>
1134. Jones, T.A., et al. High Intensity Focused Ultrasound for Radiorecurrent Prostate Cancer: A North American Clinical Trial. *J Urol*, 2018. 199: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652121/>
1135. van den Bergh, R.C., et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2016. 69: 802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26691493/>
1136. Duchesne, G.M., et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 727.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155740/>
1137. Siddiqui, S.A., et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol*, 2008. 179: 1830.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353378/>
1138. Crook, J.M., et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367: 895.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931259/>
1139. Levine, G.N., et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*, 2010. 121: 833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124128/>
1140. O'Farrell, S., et al. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 1243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732167/>

1141. James, N.D., et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*, 2015. 67: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301760/>
1142. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*, 2003. 169: 164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478127/>
1143. Gravis, G., et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol*, 2015. 68: 196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25277272/>
1144. Gravis, G., et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*, 2016. 70: 256. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610858/>
1145. Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 737. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244877/>
1146. Kyriakopoulos, C.E., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1080. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384722/>
1147. Gravis, G., et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*, 2018. 73: 847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475737/>
1148. Parker, C.C., et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2018. 392: 2353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355464/>
1149. Francini, E., et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*, 2018. 78: 889. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707790/>
1150. Hussain, M., et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3984. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921051/>
1151. Harshman, L.C., et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone- Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261442/>
1152. Davey, P., et al. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. *World J Urol*, 2021. 39: 307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979057/>
1153. Boland, J., et al. Cardiovascular Toxicity of Androgen Deprivation Therapy. *Curr Cardiol Rep*, 2021. 23: 109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216282/>
1154. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormonereleasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 6: CD009266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979481/>
1155. Niraula, S., et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 2029. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23630216/>
1156. Botrel, T.E., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*, 2014. 14: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460605/>
1157. Tsai, H.T., et al. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Urology*, 2013. 82: 327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896094/>
1158. Brungs, D., et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014. 17: 105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686773/>

1159. Magnan, S., et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2015. 1: 1261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378418/>
1160. Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368: 1314.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23550669/>
1161. Hussain, M., et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552421/>
1162. Verhagen, P.C., et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol*, 2014. 32: 1287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24258313/>
1163. Calais da Silva, F., et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urooncological Group. *Eur Urol*, 2014. 66: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582949/>
1164. Nair, B., et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD003506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869665/>
1165. Kunath, F., et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 6: CD003506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194882/>
1166. Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 1998. 339: 1036.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9761805/>
1167. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 2000. 355: 1491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10801170/>
1168. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD001526.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796804/>
1169. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*, 2009. 115: 3437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536889/>
1170. Davis, I.D., et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157964/>
1171. Gravis, G., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306100/>
1172. Clarke, N.W., et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*, 2019. 30: 1992.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068/>
1173. Smith, T.J., et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 3199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169616/>
1174. Sathianathan, N.J., et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 10: CD012816.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320443/>
1175. Rydzewska, L.H.M., et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 84: 88.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800492/>
1176. Hoyle, A.P., et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447077/>
1176b. Fizazi, K., et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. *J Clin Oncol*, 2021. 15 Suppl: 5000.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5000

1177. Sydes, M.R., et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*, 2018. 29: 1235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29529169/>
1178. Rush, H.L., et al. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. *J Clin Oncol*, 2021: Jco2100728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757812/>
1179. Wallis, C.J.D., et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 2018. 73: 834. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037513/>
1180. Vale, C.L., et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol*, 2018. 29: 1249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788164/>
1181. Marchioni, M., et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 203: 751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689158/>
1182. Sathianathan, N.J., et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 2020. 77: 365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679970/>
1183. Boeve, L.M.S., et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*, 2019. 75: 410. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266309/>
1184. Burdett, S., et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2019. 76: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826218/>
1185. Ost, P., et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240541/>
1186. Battaglia, A., et al. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017094/>
1187. Connor, M.J., et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891600/>
1188. Eisenhauer, E.A., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009. 45: 228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
1189. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves liquid biopsy NGS companion diagnostic test for multiple cancers and biomarkers. [Access date March 2022]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-liquid-biopsy-ngscompanion-diagnostic-test-multiple-cancers-and-biomarkers>
1190. Lotan, T.L., et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular Biomarkers in Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044806/>
1191. Dienstmann, R., et al. Standardized decision support in next generation sequencing reports of somatic cancer variants. *Mol Oncol*, 2014. 8: 859. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768039/>
1192. Li, M.M., et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*, 2017. 19: 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993330/>
1193. Hussain, M., et al. LBA12_PRPROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol*, 2019. 30. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)60399-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)60399-6/pdf)

1194. de Bono, J., et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/>
1195. Hussain, M., et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 383: 2345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/>
1196. European Medicines Agency. Pembrolizumab (KEYTRUDA). 2016. [Access date March 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
1197. Le, D.T., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. 372: 2509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028255/>
1198. de Wit, R., et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 2506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566937/>
1199. Lortiot, Y., et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2015. 51: 1946.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208462/>
1200. Smith, M.R., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*, 2011. 117: 2077.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523719/>
1201. Crawford, E.D., et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology*, 2014. 83: 664.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411213/>
1202. Fendler, W.P., et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*, 2019. 25: 7448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31511295/>
1203. Hussain, M., et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378: 2465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/>
1204. Smith, M.R., et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1408.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420164/>
1205. Fizazi, K., et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1235.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/>
1206. Fizazi, K., et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med*, 2020. 383: 1040.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905676/>
1207. Sternberg, C.N., et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469184/>
1208. Smith, M.R., et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2021. 79: 150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907777/>
1209. Hussain, M., et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol*, 1994. 12: 1868.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8083710/>
1210. Taylor, C.D., et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 2167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8229130/>
1211. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172/>
1212. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/>
1213. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e4636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787354/>

1214. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 2014. 371: 424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/>
1215. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*, 2016. 27: 286.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578735/>
1216. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2016. 70: 675.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006332/>
1217. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774508/>
1218. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*, 2017. 71: 151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/>
1219. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1502.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213/>
1220. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1402.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903579/>
1221. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008841/>
1222. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1368.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706755/>
1223. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*, 2014. 5: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495703/>
1224. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294853/>
1225. Kantoff, P.W., et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363: 411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818862/>
1226. Sweeney, C., et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2021. 398: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34246347/>
1227. Petrylak, D.P., et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351: 1513.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470214/>
1228. Berthold, D.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18182665/>
1229. Rathkopf, D.E., et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COUAA- 302). *Eur Urol*, 2014. 66: 815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647231/>
1230. Small, E.J., et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3089.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809734/>
1231. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010. 376: 1147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/>
1232. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88: 1623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931606/>

1233. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol* 2016. 34: Abstract 5006.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006
1234. Eisenberger, M., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/>
1235. Di Lorenzo, G., et al. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. *Anticancer Drugs*, 2013. 24: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044721/>
1236. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011. 364: 1995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468/>
1237. Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 983.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653/>
1238. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367: 1187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/>
1239. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/>
1240. Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 1397.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439694/>
1241. European Medicines Agency. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. [Access date March 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo>
1242. Smith, M., et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 408.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/>
1243. de Bono, J.S., et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*, 2017. 71: 656.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402060/>
1244. Badrising, S., et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*, 2014. 120: 968.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382803/>
1245. Zhang, T., et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534660/>
1246. Antonarakis, E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1028.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184630/>
1247. Attard, G., et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 2639.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028657/>
1248. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*, 2021. 397: 797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/>
1249. Mateo, J., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1697.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510020/>

1250. Mateo, J., et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806540/>
1251. de Bono, J.S., et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol* 2020. 31: S507. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/final-overall-survival-analysis-of-profound-olaparib-vs-physician-s-choice-of-enzalutamide-or-abiraterone-in-patientspts-with-metastatic-c>
1252. European Medicines Agency. Lynparza (olaparib). 2014. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
1253. Abida, W., et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795228/>
1254. U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to rucaparib for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-acceleratedapproval-rucaparib-brca-mutated-metastatic-castration-resistant-prostate>
1255. Khalaf, D.J., et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1730. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727538/>
1256. Miyake, H., et al. Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy- Na ve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: e591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063845/>
1257. Terada, N., et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-na ve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol*, 2017. 24: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455853/>
1258. Azad, A.A., et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol*, 2015. 67: 23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018038/>
1259. Kobayashi, T., et al. Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapy-naive Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759831/>
1260. Komura, K., et al. Comparison of Radiographic Progression-Free Survival and PSA Response on Sequential Treatment Using Abiraterone and Enzalutamide for Newly Diagnosed Castration- Resistant Prostate Cancer: A Propensity Score Matched Analysis from Multicenter Cohort. *J Clin Med*, 2019. 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430900/>
1261. Matsubara, N., et al. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naive Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042308/>
1262. Maughan, B.L., et al. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. *Prostate*, 2017. 77: 33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527643/>
1263. de Bono, J.S., et al. Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for >24 weeks in Europe. *Eur Urol*, 2018. 74: 37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844372/>
1264. Mori, K., et al. Sequential therapy of abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prost Dis*, 2020. 23: 539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152435/>
1265. Lavaud, P., et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-na ve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. *Eur Urol*, 2018. 73: 696. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074061/>

1266. Bahl, A., et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*, 2013. 24: 2402.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723295/>
1267. Sartor, O., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2021. 385: 1091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161051/>
1268. Serafini, A.N. Current status of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 30: 1187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7525518/>
1269. Ballinger, J.R. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol*, 2018. 91: 20170969.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474096/>
1270. Emmett, L., et al. Lutetium (177) PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*, 2017. 64: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28303694/>
1271. Calopedos, R.J.S., et al. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017. 20: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440324/>
1272. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018. 19: 825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752180/>
1273. Emmett, L., et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of (177)Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425003/>
1274. Antonarakis, E.S., et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774688/>
1275. Fizazi, K., et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Longterm Survivors. *Eur Urol*, 2020. 78: 822.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811715/>
1276. Hager, S., et al. Anti-tumour activity of platinum compounds in advanced prostate cancer-a systematic literature review. *Ann Oncol*, 2016. 27: 975.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052650/>
1277. Corn, P.G., et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515154/>
1278. Aparicio, A.M., et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2013. 19: 3621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649003/>
1279. Mota, J.M., et al. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. *JCO Precis Oncol*, 2020. 4: 355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856010/>
1280. Schmid, S., et al. Activity of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Prostate Cancer With and Without DNA Repair Gene Aberrations. *JAMA Netw Open*, 2020. 3: e2021692.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33112397/>
1281. Gillessen, S., et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol*, 2015. 26: 1589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041764/>
1282. Saad, F., et al. Prostate-specific Antigen Progression in Enzalutamide-treated Men with Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Any Rise in Prostate-specific Antigen May Require Closer Monitoring. *Eur Urol*, 2020. 78: 847.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010985/>
1283. Aggarwal, R., et al. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100231/>

1284. Payne, H., et al. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. *Urol Oncol*, 2011. 29: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060331/>
1285. Pezaro, C.J., et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2014. 65: 270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24295792/>
1286. Ohlmann C., et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006. 5: abstract #289.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4682
1287. Gillesen, S., et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol*, 2020. 77: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001144/>
1288. Rao, K., et al. Uro-oncology multidisciplinary meetings at an Australian tertiary referral centre-- impact on clinical decision-making and implications for patient inclusion. *BJU Int*, 2014. 114 Suppl 1: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070295/>
1289. Cereceda, L.E., et al. Management of vertebral metastases in prostate cancer: a retrospective analysis in 119 patients. *Clin Prostate Cancer*, 2003. 2: 34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15046682/>
1290. Chaichana, K.L., et al. Outcome following decompressive surgery for different histological types of metastatic tumors causing epidural spinal cord compression. Clinical article. *J Neurosurg Spine*, 2009. 11: 56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19569942/>
1291. Hoskin, P., et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26242893/>
1292. Frankel, B.M., et al. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. *Spine J*, 2007. 7: 575.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17905320/>
1293. Dutka, J., et al. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil*, 2003. 5: 276.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18034018/>
1294. Frankel, B.M., et al. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery*, 2007. 61: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881965/>
1295. Lawton, A.J., et al. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395488/>
1296. Saad, F., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94: 1458.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359855/>
1297. Fizazi, K., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*, 2011. 377: 813.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353695/>
1298. Smith, M.R., et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012. 379: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22093187/>
1299. Marco, R.A., et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am*, 2000. 82: 642.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10819275/>
1300. Stopeck, A.T., et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*, 2016. 24: 447.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26335402/>
1301. Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*, 2008. 19: 420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906299/>
1302. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, ed. S. Otto. 2015, Berlin Heidelberg.
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-43733-9>

1303. European Medicines Agency. Xgeva. 2019. [Access date March 2022].
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>
1304. Stopeck, A.T., et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 5132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060033/>
1305. Body, J.J., et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer*, 2015. 51: 1812.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093811/>
1306. Rice, S.M., et al. Depression and Prostate Cancer: Examining Comorbidity and Male-Specific Symptoms. *Am J Mens Health*, 2018. 12: 1864.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957106/>
1307. van Stam, M.A., et al. Prevalence and correlates of mental health problems in prostate cancer survivors: A case-control study comparing survivors with general population peers. *Urol Oncol*, 2017. 35: 531 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457651/>
1308. Horwitz, E.M., et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol*, 2005. 173: 797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711272/>
1309. Stamey, T.A., et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*, 1989. 141: 1076.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2468795/>
1310. Jackson, W.C., et al. Impact of Biochemical Failure After Salvage Radiation Therapy on Prostate Cancer-specific Mortality: Competition Between Age and Time to Biochemical Failure. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 276.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100248/>
1311. Grivas, N., et al. Ultrasensitive prostate-specific antigen level as a predictor of biochemical progression after robot-assisted radical prostatectomy: Towards risk adapted follow-up. *J Clin Lab Anal*, 2019. 33: e22693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30365194/>
1312. Shen, S., et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 777.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711268/>
1313. Zakaria, A.S., et al. Detectable Prostate-specific antigen value between 0.01 and 0.1 ng/ml following robotic-assisted radical prostatectomy (RARP): does it correlate with future biochemical recurrence? *World J Urol*, 2021. 39: 1853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696130/>
1314. Teeter, A.E., et al. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. *J Urol*, 2018. 199: 713.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870860/>
1315. Seikkula, H., et al. Role of ultrasensitive prostate-specific antigen in the follow-up of prostate cancer after radical prostatectomy. *Urol Oncol*, 2015. 33: 16.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456996/>
1316. Lonergan, P.E., et al. Natural history of an immediately detectable PSA following radical prostatectomy in a contemporary cohort. *Prostate*, 2021. 81: 1009.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34288004/>
1317. Ray, M.E., et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64: 1140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198506/>
1318. Oefelein, M.G., et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol*, 1995. 154: 2128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7500474/>
1319. Doneux, A., et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2005. 17: 172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901001/>
1320. Chaplin, B.J., et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for followup. *Eur Urol*, 2005. 48: 906.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126322/>

1321. Warren, K.S., et al. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer? *J Urol*, 2007. 178: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499293/>
1322. Beesley, L.J., et al. Individual and Population Comparisons of Surgery and Radiotherapy Outcomes in Prostate Cancer Using Bayesian Multistate Models. *JAMA Netw Open*, 2019. 2: e187765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707231/>
1323. Marshall, C.H., et al. Timing of Androgen Deprivation Treatment for Men with Biochemical Recurrent Prostate Cancer in the Context of Novel Therapies. *J Urol*, 2021. 206: 623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003011/>
1324. Loblaw, A., et al. Follow-up Care for Survivors of Prostate Cancer-Clinical Management: a Program in Evidence-Based Care Systematic Review and Clinical Practice Guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017. 29: 711.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28928084/>
1325. Saad, F., et al. Testosterone Breakthrough Rates during Androgen Deprivation Therapy for Castration Sensitive Prostate Cancer. *J Urol*, 2020. 204: 416.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096678/>
1326. Rouleau, M., et al. Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. *Endocr Connect*, 2019. 8: 132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673630/>
1327. Morote, J., et al. Serum Testosterone Levels in Prostate Cancer Patients Undergoing Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Therapy. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198640/>
1328. Long, M.E., et al. Decreased testosterone recovery after androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Can J Urol*, 2021. 28: 10738.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378507/>
1329. Nascimento, B., et al. Testosterone Recovery Profiles After Cessation of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Sex Med*, 2019. 16: 872.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31080102/>
1330. Beer, T.M., et al. Hepatic effects assessed by review of safety data in enzalutamide castrationresistant prostate cancer (CRPC) trials. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 199.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.199
1331. Yanagisawa, T., et al. Abiraterone acetate versus nonsteroidal antiandrogen with androgen deprivation therapy for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate*, 2022. 82: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559410/>
1332. Daniell, H.W. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology*, 2001. 58: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502461/>
1333. Beer, T.M., et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *Cancer*, 2006. 107: 489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16804926/>
1334. Ebbinge, M., et al. Clinical and prognostic significance of changes in haemoglobin concentration during 1 year of androgen-deprivation therapy for hormone-na ve bone-metastatic prostate cancer. *BJU Int*, 2018. 122: 583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611275/>
1335. Sini, C., et al. Dose-volume effects for pelvic bone marrow in predicting hematological toxicity in prostate cancer radiotherapy with pelvic node irradiation. *Radiother Oncol*, 2016. 118: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702990/>
1336. Turner, P.G., et al. Toxicity and Efficacy of Concurrent Androgen Deprivation Therapy, Pelvic Radiotherapy, and Radium-223 in Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*, 2021. 27: 4549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34187853/>
1337. Iacovelli, R., et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e645.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339044/>
1338. Rizzo, A., et al. Risk of cardiovascular toxicities and hypertension in nonmetastatic castrationresistant prostate cancer patients treated with novel hormonal agents: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021. 17: 1237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407702/>

1339. Gong, J., et al. Reduced Cardiorespiratory Fitness and Increased Cardiovascular Mortality After Prolonged Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *JACC CardioOncol*, 2020. 2: 553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396266/>
1340. Lopes, R.D., et al. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. *Circulation*, 2021. 144: 1295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459214/>
1341. Ng, H.S., et al. Development of comorbidities in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: an Australian population-based cohort study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720722/>
1342. Kanis, J.A., et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*, 2008. 19: 1395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18751937/>
1343. Cianferotti, L., et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget*, 2017. 8: 75646.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29088899/>
1344. Rubin, K.H., et al. Comparison of different screening tools (FRAX , OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone*, 2013. 56: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669650/>
1345. Conde, F.A., et al. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol*, 2003. 21: 380.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670549/>
1346. Hamdy, R.C., et al. Algorithm for the management of osteoporosis. *South Med J*, 2010. 103: 1009.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818296/>
1347. Higano, C.S. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urol Oncol*, 2003. 21: 392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670551/>
1348. Sharma, A., et al. A prospective longitudinal study to evaluate bone health, implication of FRAX tool and impact on quality of life (FACT-P) in advanced prostate cancer patients. *Am J Clin Exp Urol*, 2021. 9: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34327260/>
1349. Edmunds, K., et al. Incidence of the adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic literature review. *Support Care Cancer*, 2020. 28: 2079.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912360/>
1350. Edmunds, K., et al. The role of exercise in the management of adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a rapid review. *Support Care Cancer*, 2020. 28: 5661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699997/>
1351. Thomas, H.R., et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866496/>
1352. Hoogland, A.I., et al. Systemic inflammation and symptomatology in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: Preliminary findings. *Cancer*, 2021. 127: 1476.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378113/>
1353. Gonzalez, B.D., et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964245/>
1354. Duthie, C.J., et al. Maintenance of sexual activity following androgen deprivation in males. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020. 153: 103064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712517/>
1355. Miller, P.D., et al. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol*, 1992. 70: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1384920/>
1356. Bryce, A.H., et al. Patterns of Cancer Progression of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in the ECOG3805 CHAARTED Trial. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 717.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807727/>
1357. Padhani, A.R., et al. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753774/>

1358. Lecouvet, F.E., et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer*, 2014. 50: 2519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139492/>
1359. Ulmert, D., et al. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. *Eur Urol*, 2012. 62: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22306323/>
1360. Padhani, A.R., et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 71: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317091/>
1361. Trabulsi, E.J., et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1963.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940221/>
1362. Bourke, L., et al. Survivorship and Improving Quality of Life in Men with Prostate Cancer. *Eur Urol*, 68: 374. 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25941049/>
1363. Resnick, M.J., et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 1078.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667275/>
1364. Yiannopoulou, K.G., et al. Cognitive and Psychological Impacts of Different Treatment Options for Prostate Cancer: A Critical Analysis. *Curr Urol*, 2020. 14: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488334/>
1365. Venderbos, L.D.F., et al. Europa Uomo Patient Reported Outcome Study (EUPROMS): Descriptive Statistics of a Prostate Cancer Survey from Patients for Patients. *Eur Urol Focus*, 2021. 7: 987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33281109/>
1366. Downing, A., et al. Quality of life in men living with advanced and localised prostate cancer in the UK: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713036/>
1367. Carlsson, S., et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. *Urology*, 2010. 75: 1092.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022085/>
1368. Ficarra, V., et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*, 2009. 55: 1037.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185977/>
1369. Rabbani, F., et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2010. 57: 371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945779/>
1370. Resnick, M.J., et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368: 436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23363497/>
1371. Parekh, A., et al. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. *Urology*, 2013. 81: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273077/>
1372. Msezane, L.P., et al. Bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: evaluation of incidence and risk factors and impact on urinary function. *J Endourol*, 2008. 22: 377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18095861/>
1373. Chiong, E., et al. Port-site hernias occurring after the use of bladeless radially expanding trocars. *Urology*, 2010. 75: 574.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854489/>
1374. Haglind, E., et al. Corrigendum re: "Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial" [*Eur Urol* 2015;68:216-25]. *Eur Urol*, 2017. 72: e81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552613/>
1375. Park, B., et al. Comparison of oncological and functional outcomes of pure versus robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy performed by a single surgeon. *Scand J Urol*, 2013. 47: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22835035/>

1376. Alder, R., et al. Incidence of Inguinal Hernia after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 203: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039101/>
1377. Fernando, H., et al. Incidence, Predictive Factors and Preventive Measures for Inguinal Hernia following Robotic and Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Systematic Review. *J Urol*, 2019. 201: 1072.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730406/>
1378. Donovan, J.L., et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626365/>
1379. Barocas, D.A., et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA*, 2017. 317: 1126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324093/>
1380. Wallis, C.J., et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016. 352: i851.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936410/>
1381. Budaus, L., et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 61: 112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001105/>
1382. Nguyen, P.L., et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. *Eur Urol*, 2014; 67: 825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097095/>
1383. Donovan, K.A., et al. Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners. *Cancer*, 2015. 121: 4286.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372364/>
1384. Cherrier, M.M., et al. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology*, 2009. 18: 237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18636420/>
1385. Alibhai, S.M., et al. Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. *Cancer*, 2017. 123: 237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583806/>
1386. Herr, H.W., et al. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol*, 2000. 163: 1743.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799173/>
1387. Potosky, A.L., et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 3750.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11533098/>
1388. Iversen, P., et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol*, 2000. 164: 1579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025708/>
1389. Iversen, P., et al. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int*, 2001. 87: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121992/>
1390. Boccardo, F., et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 2027.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561254/>
1391. Walker, L.M., et al. Luteinizing hormone--releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. *Clin Genitourin Cancer*, 2013. 11: 375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23891497/>
1392. Elliott, S., et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. *J Sex Med*, 2010. 7: 2996.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626600/>
1393. Irani, J., et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19963436/>
1394. Sloan, J.A., et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 4280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11731510/>

1395. Moraska, A.R., et al. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation Study-NCCTG Trial N00CB. *J Support Oncol*, 2010. 8: 128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20552926/>
1396. Frisk, J., et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer--a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol*, 2009. 55: 156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294761/>
1397. Smith, M.R., et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol*, 2006. 175: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406890/>
1398. Cree, M., et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 2000. 48: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733054/>
1399. Compston, J.E., et al. Osteoporosis. *Lancet*, 2019. 393: 364.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696576/>
1400. Saylor, P.J., et al. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*, 2009. 181: 1998.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286225/>
1401. Gonnelli, S., et al. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2014. 11: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25002873/>
1402. Sieber, P.R., et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol*, 2004. 171: 2272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126801/>
1403. Wadhwa, V.K., et al. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU Int*, 2011. 107: 1923.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20950306/>
1404. Higano, C., et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology*, 2004. 64: 1182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596194/>
1405. Nobes, J.P., et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*, 2012. 109: 1495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933330/>
1406. Grundy, S.M., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005. 112: 2735.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157765/>
1407. Braga-Basaria, M., et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3979.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921050/>
1408. Cheung, A.S., et al. Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: current and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer*, 2014. 21: R371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25056176/>
1409. Smith, M.R., et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 3271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22649143/>
1410. Saigal, C.S., et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*, 2007. 110: 1493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17657815/>
1411. Lu-Yao, G., et al. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol*, 2004. 171: 2285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126804/>
1412. Keating, N.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996060/>
1413. Efsthathiou, J.A., et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol*, 2008. 54: 816.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243498/>
1414. Jones, C.U., et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751904/>

1415. Nguyen, P.L., et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Jama*, 2011. 306: 2359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22147380/>
1416. Bourke, L., et al. Endocrine therapy in prostate cancer: time for reappraisal of risks, benefits and cost-effectiveness? *Br J Cancer*, 2013. 108: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321508/>
1417. Blankfield, R.P. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and cardiovascular death. *JAMA*, 2012. 307: 1252; author reply 1252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453560/>
1418. Bosco, C., et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484142/>
1419. Nguyen, P.L., et al. Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82: 1411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708431/>
1420. Tsai, H.K., et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99: 1516.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17925537/>
1421. Gilbert, S.E., et al. Effects of a lifestyle intervention on endothelial function in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Br J Cancer*, 2016. 114: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26766737/>
1422. Wilding, S., et al. Cancer-related symptoms, mental well-being, and psychological distress in men diagnosed with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Qual Life Res*, 2019. 28: 2741.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115843/>
1423. Bourke, L., et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2015: 69: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26632144/>
1424. Ahmadi, H., et al. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int*, 2013. 111: 543.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23351025/>
1425. Meng, F., et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*, 2016. 16: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26940836/>
1426. Nead, K.T., et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 566.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644522/>
1427. Bennett, D., et al. Factors influencing job loss and early retirement in working men with prostate cancer-findings from the population-based Life After Prostate Cancer Diagnosis (LAPCD) study. *J Cancer Surviv*, 2018. 12: 669.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058009/>
1428. Borji, M., et al. Positive Effects of Cognitive Behavioral Therapy on Depression, Anxiety and Stress of Family Caregivers of Patients with Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017. 18: 3207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281868/>
1429. Bourke, L., et al. A qualitative study evaluating experiences of a lifestyle intervention in men with prostate cancer undergoing androgen suppression therapy. *Trials*, 2012. 13: 208.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23151126/>
1430. Berruti, A., et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol*, 2000. 164: 1248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992374/>
1431. Carlin, B.I., et al. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer*, 2000. 88: 2989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10898342/>
1432. Smith, D.P., et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *BMJ*, 2009. 339: b4817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945997/>

1433. Taylor, K.L., et al. Long-term disease-specific functioning among prostate cancer survivors and noncancer controls in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 2768. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22734029/>
1434. Ratti, M.M., et al. Standardising the Assessment of Patient-reported Outcome Measures in Localised Prostate Cancer. A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34785188/>
1435. Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 570. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445433/>
1436. Esper, P., et al. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology*, 1997. 50: 920. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9426724/>
1437. Groenvold, M., et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*, 1997. 50: 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9179103/>
1438. van Andel, G., et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2008. 44: 2418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774706/>
1439. Wei, J.T., et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*, 2000. 56: 899. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113727/>
1440. Szymanski, K.M., et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology*, 2010. 76: 1245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350762/>
1441. Litwin, M.S., et al. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care*, 1998. 36: 1002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9674618/>
1442. Giesler, R.B., et al. Assessing quality of life in men with clinically localized prostate cancer: development of a new instrument for use in multiple settings. *Qual Life Res*, 2000. 9: 645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11236855/>
1443. Potosky, A.L., et al. Prostate cancer practice patterns and quality of life: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91: 1719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10528021/>
1444. Hoffman, K.E., et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Jama*, 2020. 323: 149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31935027/>
1445. Giberti, C., et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol*, 2009. 27: 607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19455340/>
1446. Giberti, C., et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol*, 2017. 24: 8728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436359/>
1447. Lardas, M., et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757301/>
1448. Giesler, R.B., et al. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. *Cancer*, 2005. 104: 752. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15986401/>
1449. Schumacher, O., et al. Effects of Exercise During Radiation Therapy on Physical Function and Treatment-Related Side Effects in Men With Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021. 111: 716. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34246737/>
1450. Ussing, A., et al. Supervised exercise therapy compared with no exercise therapy to reverse debilitating effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34489536/>

1451. Anderson, C.A., et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 1: CD001843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602133/>
1452. Chen, Y.C., et al. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*, 2017. 12: e0130867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467435/>
1453. Pavlovich, C.P., et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int*, 2013. 112: 844.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937708/>
1454. Philippou, Y.A., et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 10: CD012414.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352488/>
1455. Salonia, A., et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Edn. presented at the 37th Annual Congress, Amsterdam. EAU Guidelines Office, Editor. 2022: Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>
1456. Dieperink, K.B., et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. *Br J Cancer*, 2013. 109: 3005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169342/>
1457. Dieperink, K.B., et al. Long-term follow-up 3 years after a randomized rehabilitation study among radiated prostate cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 2021. 15: 668.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079329/>
1458. Galvao, D.A., et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 340.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949016/>
1459. Bourke, L., et al. Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: a randomised controlled trial. *Eur Urol*, 2014. 65: 865.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119318/>
1460. Cella, D., et al. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health*, 2009. 12: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18647260/>
1461. Galvao, D.A., et al. Psychological distress in men with prostate cancer undertaking androgen deprivation therapy: modifying effects of exercise from a year-long randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021. 24: 758.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33558661/>
1462. Lopez, P., et al. Resistance Exercise Dosage in Men with Prostate Cancer: Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Med Sci Sports Exerc*, 2021. 53: 459.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32890199/>
1463. Skolarus, T.A., et al. Androgen-deprivation-associated bone disease. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 601.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144145/>
1464. Nair-Shalliker, V., et al. Post-treatment levels of plasma 25- and 1,25-dihydroxy vitamin D and mortality in men with aggressive prostate cancer. *Sci Rep*, 2020. 10: 7736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385370/>
1465. Grant, W.B. Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res*, 2020. 40: 491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31892604/>
1466. Coleman, R., et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2020. 31: 1650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801018/>
1467. Shapiro, C.L., et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 2916.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532726/>
1468. Briot, K., et al. French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation. *Joint Bone Spine*, 2019. 86: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287350/>
1469. Saylor, P.J., et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990618/>

1470. Brown, J.E., et al. Guidance for the assessment and management of prostate cancer treatment-induced bone loss. A consensus position statement from an expert group. *J Bone Oncol*, 2020. 25: 100311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995252/>
1471. Smith, M.R., et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*, 2003. 169: 2008.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771706/>
1472. Michaelson, M.D., et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 1038.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17369566/>
1473. Migliorati, C.A., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750501/>
1474. Wadhwa, V.K., et al. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*, 2010. 105: 1082.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912210/>
1475. Clemons, M., et al. A randomised trial of 4- versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2021. 142: 132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023785/>
1476. Smith, M.R., et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671656/>
1477. Chen, R.C., et al. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. *Jama*, 2017. 317: 1141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324092/>
1478. Sanda, M.G., et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*, 2018. 199: 683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203269/>
1479. Makarov, D.V., et al. AUA White Paper on Implementation of Shared Decision Making into Urological Practice. *Urology Practice*, 2016. 3: 355.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352077915002733>
1480. Stiggelbout, A.M., et al. Shared decision making: Concepts, evidence, and practice. *Patient Educ Couns*, 2015. 98: 1172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215573/>
1481. Violette, P.D., et al. Decision aids for localized prostate cancer treatment choice: Systematic review and meta-analysis. *CA Cancer J Clin*, 2015. 65: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772796/>
1482. Ramsey, S.D., et al. Unanticipated and underappreciated outcomes during management of local stage prostate cancer: a prospective survey. *J Urol*, 2010. 184: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20478590/>
1483. Connolly, T., et al. Regret in Decision Making. *Curr Direct Psychol Sci*, 2002. 11: 212.
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/1467-8721.00203>
1484. Maguire, R., et al. Expecting the worst? The relationship between retrospective and prospective appraisals of illness on quality of life in prostate cancer survivors. *Psychooncology*, 2018. 27: 1237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29430755/>
1485. Schroeck, F.R., et al. Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2008. 54: 785.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18585849/>
1486. Steentjes, L., et al. Factors associated with current and severe physical side-effects after prostate cancer treatment: What men report. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2018. 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27726215/>
1487. Orom, H., et al. What Is a “Good” Treatment Decision? Decisional Control, Knowledge, Treatment Decision Making, and Quality of Life in Men with Clinically Localized Prostate Cancer. *Med Decis Making*, 2016. 36: 714.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957566/>
1488. Davison, B.J., et al. Quality of life, sexual function and decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostate cancer. *BJU Int*, 2007. 100: 780.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17578466/>

1489. Wilding, S., et al. Decision regret in men living with and beyond nonmetastatic prostate cancer in the United Kingdom: A population-based patient-reported outcome study. *Psychooncology*, 2020. 29: 886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065691/>
1490. Mart nez-Gonz lez, N.A., et al. Shared decision making for men facing prostate cancer treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Patient Prefer Adherence*, 2019. 13: 1153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413545/>
1491. Menichetti, J., et al. Quality of life in active surveillance and the associations with decision-making-a literature review. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: 160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594030/>
1492. Ivlev, I., et al. Prostate Cancer Screening Patient Decision Aids: A Systematic Review and Metaanalysis. *Am J Prev Med*, 2018. 55: 896. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337235/>
1493. Kinsella, N., et al. A Single Educational Seminar Increases Confidence and Decreases Dropout from Active Surveillance by 5 Years After Diagnosis of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277784/>
1494. Hoffman, R.M., et al. Selecting Active Surveillance: Decision Making Factors for Men with a Low- Risk Prostate Cancer. *Med Decis Making*, 2019. 39: 962. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631745/>
1495. Berry, D.L., et al. Decision Support with the Personal Patient Profile-Prostate: A Multicenter Randomized Trial. *J Urol*, 2018. 199: 89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754540/>
1496. Campagna, J.P., et al. Prostate Cancer Survival Estimates by the General Public Using Unrestricted Internet Searches and Online Nomograms. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30723050/>
1497. de Freitas, H.M., et al. Patient Preferences for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treatments: A Discrete Choice Experiment Among Men in Three European Countries. *Adv Ther*, 2019. 36: 318. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617763/>
1498. Lorent, M., et al. Meta-analysis of predictive models to assess the clinical validity and utility for patient-centered medical decision making: application to the CAncer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA). *BMC Med Inform Decis Mak*, 2019. 19: 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616621/>
1499. Riikonen, J.M., et al. Decision Aids for Prostate Cancer Screening Choice: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2019. 179: 1072. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233091/>
1500. Vromans, R.D., et al. Communicative aspects of decision aids for localized prostate cancer treatment-A systematic review. *Urol Oncol*, 2019. 37: 409. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31053529/>

10. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по РПЖ предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по почечно-клеточному раку

В. Ljungberg (председатель), L. Albiges, J. Bedke, A. Bex
(вице-председатель), U. Capitanio, R.H. Giles (адвокат пациентов),
M. Hora, T. Klatte, T. Lam, L. Marconi, T. Powles, A. Volpe

Помощники в составлении рекомендаций: Y. Abu-Ghanem,
S. Dabestani, S. Fernández-Pello Montes, F. Hofmann, T. Kuusk, R. Tahbaz

Отдел клинических рекомендаций: J.A. Darraugh

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: В.Б. Матвеев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1.	Цели и задачи	5
1.2.	Состав рабочей группы	5
1.3.	Благодарность	5
1.4.	Доступные публикации	5
1.5.	История публикаций и резюме по изменениям	5
1.5.1.	История публикаций	5
1.5.2.	Резюме по изменениям	5
2.	МЕТОДЫ	8
2.1.	Поиск данных	8
2.2.	Рецензирование	9
2.3.	Будущие цели	9
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	10
3.1.	Эпидемиология	10
3.2.	Этиология	10
3.2.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу	10
3.3.	Гистологическая диагностика	11
3.3.1.	Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака	11
3.3.2.	Папиллярный вариант почечно-клеточного рака	11
3.3.3.	Хромобластный вариант почечно-клеточного рака	11
3.4.	Редкие опухоли почек	12
3.4.1.	Медуллярная карцинома почки	12
3.4.2.	Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек; почечно-клеточный рак, связанный с приобретенными кистами	12
3.4.3.	Папиллярная аденома	12
3.4.4.	Наследственные опухоли почек	12
3.4.5.	Ангиомиолипома	13
3.4.5.1.	Лечение	13
3.4.6.	Онкоцитомы почки	14
3.4.7.	Кистозные образования почки	16
3.5.	Резюме по данным литературы по лечению редких опухолей почки	16
3.6.	Рекомендации по лечению редких опухолей почки	16
4.	СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	17
4.1.	Стадирование	17
4.2.	Анатомическая классификация	18
5.	ДИАГНОСТИКА	18
5.1.	Симптомы	18
5.1.1.	Физикальное обследование	18
5.1.2.	Лабораторная диагностика	18
5.2.	Инструментальные методы исследования	18
5.2.1.	Наличие контрастного усиления	19
5.2.2.	Визуализация с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии	19
5.2.3.	Другие виды исследований	20
5.2.4.	Рентгенологическое обследование для выявления метастатического почечно-клеточного рака	20

5.2.5.	Классификация кист почки по Bosniak	20
5.3.	Биопсия опухоли почки	21
5.3.1.	Показания и целесообразность	21
5.3.2.	Техника	21
5.3.3.	Диагностическая точность	22
5.3.4.	Осложнения	22
5.3.5.	Генетическое обследование	22
5.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака	23
5.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по генетической диагностике при почечно-клеточном раке	24
6.	ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	24
6.1.	Классификация	24
6.2.	Анатомические факторы	24
6.3.	Гистологические факторы	24
6.4.	Клинические факторы	25
6.5.	Молекулярные факторы	25
6.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по прогностическим факторам	26
6.6.	Прогностические системы и номограммы	26
7.	ЛЕЧЕНИЕ	28
7.1.	Лечение локализованного почечно-клеточного рака	28
7.1.1.	Введение	28
7.1.2.	Хирургическое лечение	28
7.1.2.1.	Резекция почки по сравнению с радикальной нефрэктомией при локализованном почечно-клеточном раке	28
7.1.2.2.	Сопутствующие вмешательства	30
7.1.3.	Методики радикальной нефрэктомии и резекции почки	31
7.1.3.1.	Методики радикальной нефрэктомии	31
7.1.3.2.	Методики резекции почки	32
7.1.3.3.	Положительный хирургический край после резекции почки	34
7.1.3.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по методикам радикальной нефрэктомии и резекции почки	34
7.1.4.	Нехирургические подходы в качестве альтернативы хирургическому лечению	35
7.1.4.1.	Сравнение хирургического и нехирургического лечения	35
7.1.4.2.	Наблюдение	35
7.1.4.3.	Роль биопсии опухоли почки перед активным наблюдением	36
7.1.4.4.	Методы абляции	36
7.2.	Лечение местно-распространенного почечно-клеточного рака	39
7.2.1.	Введение	39
7.2.2.	Роль поражения лимфоузлов при местно-распространенном почечно-клеточном раке	39
7.2.2.1.	Лечение пациентов без клинических признаков поражения лимфоузлов (cN-)	39
7.2.2.2.	Лечение пациентов с клиническими признаками поражения лимфоузлов (cN+)	39
7.2.3.	Лечение местно-распространенного нерезектабельного почечно-клеточного рака	39
7.2.4.	Лечение почечно-клеточного рака с опухолевым тромбом	39
7.2.4.1.	Доказательная база по хирургическому лечению пациентов с опухолевым тромбом	39
7.2.4.2.	Доказательная база различных хирургических стратегий	39
7.2.4.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечно-клеточного рака с опухолевым тромбом	40
7.2.5.	Неoadъювантная и адъювантная терапия	40

7.2.5.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии	43
7.3.	Местно-распространенный/метастатический почечно-клеточный рак	44
7.3.1.	Местное лечение местно-распространенного/метастатического почечно-клеточного рака	44
7.3.1.1.	Циторедуктивная нефрэктомия	44
7.3.2.	Местное лечение метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке	46
7.3.2.1.	Сравнение полного и неполного удаления метастазов	46
7.3.2.2.	Местное лечение метастазов почечно-клеточного рака в кости	47
7.3.2.3.	Местное лечение метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг	47
7.3.2.4.	Эмболизация метастазов	47
7.3.2.5.	Адъювантная терапия после метастазэктомии при стадии cM0	47
7.3.2.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке	48
7.4.	Системная терапия при метастатическом почечно-клеточном раке	49
7.4.1.	Химиотерапия	49
7.4.1.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии при местно-распространенном/метастатическом почечно-клеточном раке	49
7.4.2.	Таргетная терапия	49
7.4.2.1.	Ингибиторы тирозинкиназы	49
7.4.2.2.	Моноклональные антитела против циркулирующего VEGF	51
7.4.2.3.	Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих	51
7.4.3.	Иммунотерапия	52
7.4.3.1.	Блокада иммунных контрольных точек	52
7.4.3.2.	Резюме по данным литературы и рекомендации по таргетной терапии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака	52
7.4.3.2.	Иммунотерапия/комбинированная терапия	53
7.4.4.	Стратегии лечения	56
7.4.4.1.	Лечение пациентов со светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения	56
7.4.4.2.	Лечение пациентов с несветлоклеточным почечно-клеточным раком	60
7.4.4.3.	Метастатический папиллярный почечно-клеточный рак	60
7.4.4.4.	Лечение пациентов с редкими опухолями почки	61
7.4.4.5.	Лечение наследственного почечно-клеточного рака	62
7.5.	Рецидив почечно-клеточного рака	62
7.5.1.	Местный рецидив почечно-клеточного рака после органосохраняющего лечения	62
7.5.2.	Местный рецидив почечно-клеточного рака после радикальной нефрэктомии	63
7.5.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по местному рецидиву после лечения локализованного почечно-клеточного рака	64
8.	НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА	64
8.1.	Введение	64
8.2.	Каким образом, кого и когда обследовать?	65
8.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикальной нефрэктомии, резекции почки или аблации почечно-клеточного рака	67
8.4.	Исследовательские приоритеты	67
9.	ЛИТЕРАТУРА	67
10.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	98
11.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	98

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Рабочая группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по почечно-клеточному раку (ПКР) подготовила настоящие рекомендации, чтобы предоставить урологам информацию, основанную на доказательствах, и рекомендации по лечению ПКР.

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по ПКР состоит из международной команды экспертов, включая урологов, онкологов, методологов, морфолога и рентгенолога, обладающих опытом в области лечения почечно-клеточного рака. С 2015 г. в рабочую группу включен адвокат пациентов для представления интересов больных в рекомендациях. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.

1.3. Благодарность

Рабочая группа хотела бы выразить особую благодарность за методологическую и научную поддержку, оказанную проф. д-ром О. Нес (морфолог, Пльзень (Чехия)) в написании двух разделов настоящих рекомендаций: «Гистологическая диагностика» и «Редкие опухоли почки».

1.4. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные данные из рекомендаций по ПКР. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей, а также несколько переводов всех версий рекомендаций [1]. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.

1.5. История публикаций и резюме по изменениям

1.5.1. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по ПКР в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой значительное обновление рекомендаций 2021 г.

1.5.2. Резюме по изменениям

В рекомендациях по ПКР 2022 г. обновлены все главы из публикации 2021 г. Во всем документе добавлены ссылки на литературу.

В следующие разделы включены новые данные, что привело к изменению рекомендаций:

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака

Рекомендации	СР
При планировании системной терапии или циторедуктивной нефрэктомии пациентам с мПКР показана КТ/МРТ головного мозга	Слабая
Биопсия кистозных образований почки не показана, кроме случаев, когда при визуализации определяется выраженный солидный компонент	Сильная

5.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по генетической диагностике при почечно-клеточном раке

Резюме по данным литературы	УД
Встречаемость наследственного ПКР составляет 5-8%, хотя реальные показатели могут быть выше	3
Риск наследственного ПКР выше у пациентов возрастом <46 лет и/или при двусторонних или многофокусных образованиях, и/или специфических гистологических характеристиках, и/или при наличии родственников по первой или второй линии с ПКР, и/или близких родственников с известным патогенным вариантом (см. текст)	3
Выявление наследственного характера ПКР имеет крайне важное значение для определения тактики лечения и наблюдения	3

Рекомендации	СР
Генетическая диагностика показана пациентам возрастом <46 лет, с двусторонними или многофокусными образованиями, и/или родственниками по первой или второй линии с ПКР и/или близким родственником с известным патогенным вариантом и/или гистологическими характеристиками, свидетельствующими о наследственной форме ПКР	Сильная
При подозрении на наследственную форму ПКР необходимо направлять пациента к онкогенетику или в специализированный онкологический центр	Сильная

7.1.2.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению локализованного почечно-клеточного рака

Рекомендация	СР
Пациентам с локализованным ПКР не показана расширенная ЛАЭ	Слабая

7.1.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методикам радикальной нефрэктомии и резекции почки

Резюме по данным литературы	УД
Чрезбрюшинная и ретроперитонеоскопическая резекция почки сопоставимы по частоте послеоперационных и общих осложнений, показателям положительного хирургического края и функции почки	2b

Рекомендация	СР
Пациентам с положительным хирургическим краем требуется более интенсивное наблюдение, особенно при повышении стадии до pT3a	Слабая

7.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечно-клеточного рака с опухолевым тромбом

Рекомендация	СР
При клинических признаках поражения ЛУ можно выполнить ЛАЭ с целью стадирования, определения прогноза и схемы наблюдения	Слабая

7.1.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методикам радикальной нефрэктомии и резекции почки

Резюме по данным литературы	УД
Адьювантная терапия пембролизумабом после нефрэктомии у пациентов с ПКР высокого риска улучшает ВБП	1b
В РКИ показано, что адьювантная терапия пембролизумабом улучшает безрецидивную выживаемость у отдельных пациентов группы промежуточного/высокого или высокого риска или при стадии M1 без признаков заболевания после хирургического лечения	1b

Рекомендации	СР
Адьювантная терапия сорафенибом, пазопанибом, эверолимусом, гирентуксимабом или акситинибом не показана	Сильная
После хирургического лечения сПКР плохого прогноза не показана адьювантная терапия сунитинибом	Слабая
После радикального хирургического лечения сПКР с риском рецидива по критериям исследования* показана адьювантная терапия пембролизумабом	Слабая

* pT2G4 или pT3 любая G; pT4 любая G; pN+ любая G.

7.3.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке

Резюме по данным литературы	УД
В проспективном и ретроспективном исследованиях с одной группой показано, что при единичных метастазах можно проводить наблюдение в течение периода до 16 месяцев, прежде чем потребуются системная терапия вследствие прогрессирования	3

Рекомендации	СР
Перед метастазэктомией поперечно-срезовые методы визуализации позволяют исключить быстрое прогрессирование метастазов, которое потребует системной терапии	Слабая
В случае невозможности удалить метастазы у пациентов с олигометастатическим ПКР, можно обсудить вариант наблюдения до подтверждения прогрессирования перед началом системной терапии	Слабая

7.4.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по таргетной терапии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака

Рекомендация	СР
При распространенном метастатическом сПКР с саркоматоидными характеристиками показана комбинированная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек	Слабая

7.4.4.1.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке

Резюме по данным литературы	УД
Последовательность назначения препаратов	
На фоне комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом частота токсичности 3–5-й степени составляет 15%, а летальных исходов, связанных с лечением, – 1,5%. Соответствующие показатели для комбинированной терапии ингибиторами ТКИ и иммунных контрольных точек варьируют в пределах 61–72% и 1% соответственно	1b

Рекомендации	СР
Пациенты, ранее не получавшие лечение	
Пациентам со светлоклеточным мПКР, резистентным к анти-VEGF-терапии, которые не получали ингибиторы иммунных контрольных точек, после одной или двух линий терапии показаны ниволумаб или кабозантиниб	Сильная

7.4.4.1.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по таргетной терапии при почечно-клеточном раке с саркоматоидными характеристиками

Резюме по данным литературы	УД
По данным анализа подгруппы сПКР с саркоматоидными характеристиками комбинированная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек превосходит сунитиниб по ВБП и общей выживаемости	2a

Рекомендация	СР
При распространенном метастатическом сПКР с саркоматоидными характеристиками показана комбинированная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек	Слабая

7.4.4.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по таргетной терапии метастатического несветлоклеточного почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
Ингибиторы mTOR и анти-VEGF-препараты имеют ограниченную эффективность при несветлоклеточном мПКР. Сунитиниб статистически незначимо превосходит эверолимус по онкологическим результатам	2a
По данным систематического обзора исследований II фазы и подгрупп пациентов с несветлоклеточным мПКР сунитиниб дает преимущество в ВБП по сравнению с эверолимусом	2a

Рекомендация	СР
Сунитиниб показан пациентам с несветлоклеточным ПКР, кроме папиллярного типа	Слабая

7.4.4.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по таргетной терапии метастатического папиллярного почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
Кабозантиниб улучшает ВБП по сравнению с сунитинибом у пациентов с распространенным пПКР, вне зависимости от результатов молекулярного анализа	2a
Саволитиниб улучшает ВБП по сравнению с сунитинибом у пациентов с распространенным пПКР, связанным с мутацией MET	2a
В исследовании с одной группой в подгруппе больных пПКР показано, что пембролизумаб увеличивает медиану общей выживаемости при длительном наблюдении	2a

Рекомендации	СР
Пациентам с распространенным пПКР показан кабозантиниб без молекулярного анализа	Слабая
Пациентам с распространенным пПКР и выявленными мутациями MET показан саволитиниб	Слабая
Пациентам с распространенным пПКР показан пембролизумаб без проведения молекулярного анализа	Слабая

7.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному рецидиву после лечения локализованного почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
При местном рецидиве рекомендуется проводить хирургическое или чрескожное лечение, особенно при отсутствии неблагоприятных характеристик и хорошем общем состоянии	3
Оптимальный метод лечения местного рецидива ПКР после органосохраняющего вмешательства или нефрэктомии не определен	3

Рекомендация	СР
При местном рецидиве показано местное лечение, если оно технически выполнимо, с учетом неблагоприятных прогностических факторов, сопутствующей патологии и ожидаемой продолжительности жизни	Слабая

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2022 г. посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные по большинству глав, как показано в табл. 2.1.

Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск был ограничен только исследованиями, в которых получены доказательства высокого уровня (систематические обзоры с метаанализом, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и проспективные нерандомизированные сравнительные исследования с хорошо определенными референтными стандартами для исследований по диагностической точности) и были опубликованы на английском языке. При отсутствии публикаций с доказательствами высокого уровня по определенному вопросу допускалось включение доказательств более низкого качества. Кроме того, поиск был ограничен с 1 апреля 2019 г. по 25 июня 2020 г. Поиск проводился в базах данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров. Всего были найдены 1973 публикации, которые оценивали по клинической значимости.

В обновление рекомендаций включено 106 новых публикаций. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/?type=appendices-publications>.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [2]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [3];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [4]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Несколько разделов рекомендаций обновлены на основании результатов систематических обзоров, проведенных рабочей группой совместно с отделом клинических рекомендаций ЕАУ, по темам, выбранным в качестве приоритетных. Эти обзоры были проведены по стандартной Кокрейновской методологии; <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

Таблица 2.1. Описание обновлений и резюме по методологии рецензирования

Раздел	Краткое описание методологии рецензирования
1. Введение	Не применимо
2. Методы	Не применимо
3. Эпидемиология, этиология и патогенез	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы
4. Стадирование и классификация	Глава обновлена путем описательного обзора на основании структурированного анализа литературы. Раздел 3.4.5.1 («Лечение ангиомиолипомы») обновлен по результатам систематического обзора [5]
5. Диагностика	Раздел 5.2 («Диагностика») изменен по результатам систематического обзора [6]. Остальной текст главы обновлен на основании структурированного анализа литературы
6. Прогноз	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы
7. Лечение (лечение ПКР)	Разделы 7.1.2 и 7.2.4 («Хирургическое лечение локализованного и местно-распространенного почечно-клеточного рака») изменены по результатам обновленного систематического обзора [7]. Раздел 7.4.6.2. («Несветлоклеточный почечно-клеточный рак») обновлен по результатам систематического обзора [8]. Раздел 7.4 «Таргетная терапия при метастатическом ПКР» был обновлен по результатам Кокрейновского обзора [9]. Остальной текст главы обновлен на основании структурированного анализа литературы. Раздел «Систематическая терапия при метастатической болезни» обновлен по результатам систематического обзора
8. Наблюдение после лечения почечно-клеточного рака/наблюдение после радикальной нефрэктомии, резекции почки или аблативных методик	Глава обновлена путем описательного обзора на основании структурированного анализа литературы. Включены результаты из проспективной базы данных, созданной рабочей группой [10, 11]

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Проведено рецензирование всех изменений, сделанных по результатам систематических обзоров. Кроме того, выполнено рецензирование текста рекомендаций перед публикацией в 2021 г.

2.3. Будущие цели

В последующих обновлениях рабочая группа по ПКР сделает акцент на исходах, описываемых пациентами. Другой областью интереса является использование клинических показателей качества. Для данной группы больных выбрано несколько ключевых показателей:

- КТ органов грудной клетки для оценки метастазов в легкие;
- пропорция пациентов с опухолями стадии T1aN0M0, которым проводится резекция почки в качестве первичного лечения;
- пропорция пациентов, которым выполняется лечение в течение 6 недель после диагностики опухоли;
- пропорция пациентов с метастатическим ПКР, которым предлагается системная терапия;
- пропорция больных, которым проводится малоинвазивное или хирургическое лечение в качестве первичного вмешательства и которые умирают в течение 30 дней.

Члены рабочей группы создали базу данных для анализа современных подходов к наблюдению пациентов с ПКР в различных европейских центрах. Первичными целями этого проекта являются оценка характера рецидива и использование методов визуализации.

В обновление рекомендаций 2022 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- аблативные методики или резекция почки при опухолях стадии T1-T2;
- адъювантная таргетная терапия у пациентов с ПКР и высоким риском рецидива;
- систематический обзор распространенности внутрибрюшного рецидива после робот-ассистированной/лапароскопической резекции почки;
- систематический обзор влияния опыта хирурга, количества пациентов в отделении и больницы на результаты радикальной нефрэктомии и резекции почки;
- анализ базы данных RECUR по рецидивам/наблюдению.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

ПКР составляет 3% всех опухолей с самым высоким уровнем заболеваемости в западных странах [12, 13]. Самые высокие показатели в Европе и странах мира наблюдаются в Чехии и Литве [13]. В целом в последние 20 лет и до недавнего времени отмечается ежегодный прирост заболеваемости на уровне около 2% как в Европе, так и во всем мире. В 2018 г. в Европейском союзе зарегистрировано 99 200 новых случаев ПКР и 39 100 смертей, связанных с ПКР [12, 13]. Общий уровень смертности от ПКР в Европе увеличивался вплоть до начала 90-х гг. XX в., после чего он стабилизировался или стал снижаться [14]. В странах Скандинавии наблюдается снижение смертности с 80-х гг. прошлого века, а во Франции, Германии, Австрии, Нидерландах и Италии – с начала 90-х. В некоторых странах Европы (Хорватия, Эстония, Греция, Ирландия, Словакия) уровень смертности по-прежнему проявляет тенденцию к росту [12, 13].

ПКР представляет собой наиболее частую солидную опухоль почки и составляет около 90% всех злокачественных образований почки. Выделяют различные подтипы ПКР со специфическими патоморфологическими и генетическими характеристиками [15]. Показатели заболеваемости у мужчин в 1,5 раза выше, чем среди женского населения, а пик заболеваемости приходится на лиц пожилого возраста [13, 16].

3.2. Этиология

Доказанные этиологические факторы образа жизни включают (отношение риска [OR]: 1,23–1,58) ожирение (OR 1,71), индекс массы тела (>35 и <25) и артериальную гипертензию (OR: 1,70) [14, 17]. Более половины (50,2%) больных ПКР курили или продолжают курить на момент диагностики. При этом их пропорция увеличивается с 38% для хромофобной карциномы до 61,9% при медуллярной карциноме/раке собирательных протоков [18]. В систематическом обзоре также показано неблагоприятное влияние сахарного диабета [19]. Наличие рака почки в анамнезе у родственников первой степени повышает риск ПКР. Умеренное потребление алкоголя имеет защитный эффект, причины которого неизвестны, а любая физическая нагрузка оказывает незначительное протективное влияние [14, 19-23]. Вероятно, что многие другие факторы могут быть связаны с более высоким или низким риском ПКР, включая диетические факторы или производственные вредности, но в литературе опубликованы противоречивые данные [17]. Наиболее эффективными мерами профилактики являются отказ от курения и профилактика ожирения [14, 17].

3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу

Резюме по данным литературы	УД
Описан ряд подтвержденных факторов риска, включая курение, ожирение и артериальную гипертензию. Они считаются доказанными факторами риска развития ПКР	2a

Рекомендации	СР
Наиболее важными мерами первичной профилактики ПКР являются увеличение физической активности, отказ от курения и снижение веса у пациентов с ожирением	Сильная

3.3. Гистологическая диагностика

ПКР имеет широкий спектр гистологических вариантов, описанных в классификации ВОЗ 2016 г. [16]. Три основных типа включают светлоклеточный (сПКР), папиллярный (пПКР I и II типов) и хромофобный рак (хПКР). Классификация ПКР подтверждена цитогенетическим и генетическим анализом [16, 24] (УД: 2b). В разделе 3.3 обсуждается карцинома собирательных протоков и других редкие варианты опухолей почки.

Гистологический диагноз включает, кроме типа ПКР, оценку степени ядерной атипии по Фурману, саркоматоидных характеристик, некроза, сосудистой инвазии и инвазии чашечно-лоханочной системы и периренального жира, стадию pT и даже pN. Четырехуровневая система ВОЗ/ISUP (Международное общество уропатологов) заменила систему Фурмана [16].

3.3.1. Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака

Обычно сПКР имеет хорошо очерченные границы без капсулы. На срезе определяется опухоль золотисто-желтого цвета, нередко с кровоизлияниями и некрозом. При геномном исследовании часто выявляется потеря хромосомы 3p и мутация гена Вилльямса-Линдау (VHL) в хромосоме 3p25. Отсутствие функции белка VHL обуславливает развитие, прогрессирование и метастазирование опухоли. В локусе 3p расположено как минимум четыре дополнительных опухоль-супрессорных гена для сПКР (UTX, JARID1C, SETD2, PBRM1) [24]. Прогноз для пациентов с сПКР хуже, чем для пациентов с пПКР и хПКР, но различия отсутствуют при поправке на стадию и степень злокачественности [25, 26]. Подробно прогноз ПКР описан в разделе 6.3 «Гистологические факторы».

3.3.2. Папиллярный вариант почечно-клеточного рака

Папиллярный ПКР (пПКР) занимает второе место среди морфотипов ПКР. пПКР разделяют на два типа [16], которые имеют клинические и биологические различия. Первый тип связан с активирующими наследственными мутациями MET, а второй тип – с активацией сигнального пути NRF2-ARE и включает не менее трех подтипов [27]. пПКР 2-го типа представляет собой группу из нескольких образований, в связи с чем ожидается введение дополнительной стратификации, например на онкоцитарный пПКР [16].

Типичные гистологические характеристики пПКР I типа (узкие сосочки без соединений; в сосочках только микрокапилляры) обуславливают его клинические проявления. Узкие сосочки без соединений и плотная псевдокапсула обуславливают идеальную круглую форму (закон Паскаля) и хрупкость (структура «фарша»). Рост опухоли вызывает некроз сосочков, которые являются источником гиперосмотических белков, приводящих к дальнейшему росту и появлению внутри опухоли жидкости, представленной на КТ серпигинозной, накапливающей контраст границей. Наличие только микрокапилляров объясняет минимальное постконтрастное усиление на КТ. пПКР I типа может имитировать патологически измененную кисту класса IIF или III по Bosniak. К типичным признакам пПКР I типа относят цвет охры, чаще всего экзофитный, экстраренальный рост, низкую степень злокачественности и низкий злокачественный потенциал. Резекция почки эффективна более чем в 75% случаев. Биопсия пПКР связана с высоким риском имплантационных метастазов по биопсийному тракту (12,5%), возможно из-за хрупкости сосочков опухоли [28]. пПКР I типа встречается чаще и имеет более благоприятный прогноз, чем пПКР II типа [16, 26, 29].

3.3.3. Хромофобный вариант почечно-клеточного рака

хПКР представляет собой бледно-бежевое, относительно гомогенное, плотное, хорошо отграниченное образование без капсулы. Хромофобный ПКР не классифицируют по системе Фурмана из-за свойственной ему ядерной атипии. Предложена альтернативная система градирования, которая еще не валидирована [16]. Типичные генетические изменения включают отсутствие хромосом Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21 [16]. Прогноз при этой опухоли относительно хороший, с высокими показателями пятилетней безрецидивной выживаемости и десятилетней канцероспецифической выживаемости [30]. Показатели 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости составили 94,3% и 89,2% соответственно. Рецидив развился у 5,7% пациентов, из которых у 76,5% выявлены отдаленные метастазы, включая единичные очаги в 54% случаев (чаще всего в костях). Рецидив и летальный исход, связанный с прогрессированием, после хирургического лечения хПКР встречаются редко. У пациентов, которым выполнено полное удаление образований стадии <pT2a и при морфологическом исследовании отсутствует коагуляционный некроз или саркоматоидные характеристики, хороший онкологический прогноз [31]. В новой системе градирования ВОЗ/ISUP хПКР объединен с гибридной онкоцитомой (хромофобный рак).

3.4. Редкие опухоли почек

Остальные опухоли почек представлены более редкими вариантами. К ним относят разнообразные редкие, спорадические и семейные виды рака (некоторые из них описаны недавно) и группу неклассифицированных карцином. Краткое описание этих опухолей представлено в табл. 3.1, а ниже описан ряд клинически важных и крайне редко встречающихся образований.

3.4.1. Медуллярная карцинома почки

Медуллярная карцинома почки представляет собой очень редкую опухоль, составляющую <0,5% всех ПКР [32], и преимущественно диагностируется у лиц молодого возраста (медиана 28 лет) с серповидно-клеточными гемоглобинопатиями (включая серповидно-клеточный признак). Она имеет преимущественно центральное расположение и плохо очерченные границы. Медуллярная карцинома почки является одним из наиболее агрессивных вариантов ПКР [33, 34], и у большинства пациентов (~67%) при первичной диагностике выявляются метастазы [33, 35]. Даже у больных, у которых устанавливается диагноз локализованного ПКР, вскоре после лечения могут появляться макрметастазы, часто в течение нескольких недель (лечение описано в главе 7).

3.4.2. Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек; почечно-клеточный рак, связанный с приобретенными кистами

Дегенеративные кистозные изменения (приобретенные кисты почек) и более частое развитие ПКР являются типичными проявлениями терминальной стадии заболеваний почек (ТСЗП). Частота выявления ПКР у пациентов с ТСЗП составляет 4%. Риск развития ПКР в течение жизни для них по крайней мере в 10 раз выше, чем в популяции в целом. По сравнению со спорадическим ПКР формы, связанные с ТСЗП и приобретенными кистами, отличаются мультицентричностью и двусторонним характером, обнаруживаются у более молодых пациентов (обычно мужского пола) и ведут себя менее агрессивно. Относительно неопасный исход опухолей при ТСЗП связан со способом постановки диагноза. В настоящее время еще не установлены специфические молекулярные пути. Хотя гистологический спектр опухолей в случае приобретенных кист почки аналогичен тому, который наблюдается при спорадическом ПКР, в большинстве случаев преобладает папиллярная форма [36, 37]. Специфический подтип ПКР, возникающий только при ТСЗП, описывается как ПКР, связанный с приобретенными кистами почки. Он имеет неагрессивное течение вследствие раннего выявления у пациентов с ТСЗП при периодическом наблюдении [16, 24, 38].

3.4.3. Папиллярная аденома

Согласно классификации ВОЗ 2016 г. [16], эти опухоли имеют папиллярное или тубулярное строение с низкой степенью дифференцировки и размер не более 15 мм [39].

3.4.4. Наследственные опухоли почек

От 5 до 8% случаев ПКР носят наследственный характер; к настоящему времени описано 10 наследственных синдромов, связанных со специфическими мутациями, гистологическим типом и сопутствующими заболеваниями. Наследственный ПКР обычно можно заподозрить по семейному анамнезу, возрасту при диагностике и наличию других образований, характерных для соответствующего синдрома. Медиана возраста при диагностике наследственного ПКР составляет 37 лет; 70% опухолей выявляются в самом нижнем дециле (≤ 46 лет) всех ПКР [40]. Врожденные опухоли почек могут встречаться при следующих состояниях и заболеваниях: синдром Гиппеля–Линдау, наследственный пПКР, синдром Берта–Хогга–Дюбе (см. «Гибридная онкоцитома-хПКР»), наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (ВЛПКР), туберозный склероз, врожденная мутация сукцинатдегидрогеназы (СДГ), синдром неполипозного колоректального рака, синдром гиперпаратиреоза и опухолей верхней челюсти, синдром PTEN-гамартомы, конституциональная транслокация 3-й хромосомы, семейный несиндромный сПКР и VHL-ассоциированный ПКР. В этот список можно включить медуллярную карциному почек, поскольку она связана с наследственными гемоглобинопатиями [39, 42–44].

Пациентам с ПКР, связанным с наследственными синдромами, может потребоваться повторное хирургическое лечение [45, 46]. В таких случаях рекомендуются своевременные органосохраняющие операции, за исключением ПКР с врожденным лейомиоматозом и синдрома сукцинатдегидрогеназы, при которых показано раннее хирургическое лечение вследствие агрессивного характера опухоли. При других синдромах, включая VHL, проводится наблюдение до того момента, пока самая крупная опухоль не достигнет размера 3 см, чтобы уменьшить

количество операций [47]. Активное наблюдение при VHL, синдроме Берта–Хогга–Дюбе и наследственном синдроме папиллярного ПКР определяется на индивидуальной основе и зависит от динамики роста, размера и локализации опухолей, а не от стандартных фиксированных интервалов. Регулярный скрининг почечных и внепочечных образований проводится согласно международным рекомендациям по этим синдромам. При необходимости рекомендуется оказывать скоординированную многопрофильную помощь [48]. При наследственном лейомиоматозе и ПКР скрининг родственников позволяет диагностировать опухоли на ранних стадиях [49], поскольку данный вариант наследственного рака имеет специфический молекулярный профиль.

Хотя ПКР, связанный с транслокацией/слиянием генов TFE3 и TFEB, не несет наследственного характера, он составляет 15% всех опухолей у пациентов моложе 45 лет и 20–45% опухолей у детей и молодых взрослых [50].

В исследовании II фазы показана активность перорального ингибитора HIF-2 α (фактора, индуцируемого гипоксией) MK-6482 у 61 пациента с синдромом VHL [51]. Дополнительная информация представлена в разделе 7.4.4.

3.4.5. Ангиомиолипома

Ангиомиолипома (АМЛ) – доброкачественная мезенхимальная опухоль, которая может возникать спорадически или при туберозном склерозе (ТС) [52]. Общая распространенность АМЛ составляет 0,4% (0,6% у женщин и 0,3% у мужчин). У 5% больных выявляются множественные АМЛ [53]. АМЛ относится к семейству так называемых периваскулярных эпителиоидно-клеточных опухолей, характеризующихся пролиферацией периваскулярных эпителиоидных клеток. Некоторые опухоли имеют агрессивный рост и даже дают отдаленные метастазы. Классические АМЛ полностью доброкачественные [16, 39, 54]. Благодаря наличию жировой ткани АМЛ обычно можно диагностировать по УЗИ, КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ), однако при низком содержании жировой ткани методы визуализации не позволяют провести достоверную диагностику. Чрескожная биопсия редко бывает информативной. При невозможности исключения злокачественного характера опухоли почки при первичном обследовании необходимо проводить лечение в соответствии с рекомендациями для ПКР. При ТС АМЛ может определяться в лимфатических узлах (ЛУ), но это не метастатический рак, а заболевание с мультицентричным поражением. В редких случаях АМЛ в силу ангиотропного роста может прорасти почечную и даже нижнюю полую вену. Эпителиоидная АМЛ, очень редкий вариант, состоит более чем на 80% из эпителиоидных клеток [39, 54]. Она является потенциально злокачественным вариантом, хотя пропорция агрессивных опухолей сильно варьирует [55]. В 2016 г. предложены критерии ВОЗ для прогнозирования биологического поведения эпителиоидных АМЛ [39, 54]. В целом АМЛ имеет медленный и стойкий рост и обычно приводит к минимальным осложнениям [5].

При большом размере АМЛ может вызывать болевой синдром. Основным осложнением АМЛ является забрюшинное кровотечение или кровотечение в чашечно-лоханочную систему, которое вызвано спонтанным разрывом опухоли и может представлять угрозу для жизни. Факторы риска кровотечения изучены слабо, но считается, что оно коррелирует с размером опухоли и может быть связано с сосудистым компонентом, который состоит из неравномерно растущих и аневризматических кровеносных сосудов [5]. Основными факторами риска развития кровотечения являются размер опухоли, степень выраженности сосудистого компонента и ТС [56, 57].

3.4.5.1. Лечение

В большинстве случаев активное наблюдение выглядит наиболее целесообразным подходом (48%). В группе пациентов, находящихся на активном наблюдении, рост наблюдается только в 11%, спонтанное кровотечение – 2%, а лечение проводится в 5% случаев [5, 58] (УД: 3). Связь между размером АМЛ и риском кровотечения не определена, и классический порог в 4 см сам по себе не должен быть показанием к активному лечению [5]. Органосохраняющие операции считаются предпочтительными, если технически выполнимы. Основные недостатки малоинвазивной селективной эмболизации включают риск рецидива и необходимость повторного лечения (31% по сравнению с 0,85% при хирургическом лечении). В литературе не представлено убедительных данных по термальной абляции, и данный вариант применяется редко [5].

Лечение АМЛ (ангиоэмболизация, хирургическое или абляция) показано при стойком болевом синдроме, разрыве (остром или повторном кровотечении) или очень большом размере. Особые обстоятельства могут влиять на выбор активного лечения, например высокий риск травм

брюшной полости, женщины детородного возраста или пациенты, у которых затруднен доступ к экстренной медицинской помощи. В случае угрожающего жизни кровотечения селективная эмболизация является одним из вариантов лечения.

По данным РКИ, у пациентов с ТС для снижения объема АМЛ, часто выявляемых в обеих почках, эффективен ингибитор mTOR эверолимус [59, 60]. В небольшом исследовании II фазы (n = 20) показана эффективность эверолимуса при спорадических АМЛ. Через 4 и 6 месяцев объем опухоли снизился на 25% и более у 55,6 и 71,4% пациентов соответственно. При этом 20% больных отменили терапию из-за побочных эффектов, а 40% пациентов самостоятельно вышли из исследования по этой же причине [61].

3.4.6. Онкоцитома почки

Онкоцитома представляет собой доброкачественную опухоль, составляющую 3–7% от всех солидных образований почки, с увеличением частоты до 18% при размере опухоли до 4 см [16, 58]. Диагностическая точность методов визуализации (КТ, МРТ) в диагностике онкоцитомы ограничена, и патоморфологическое исследование остается единственным достоверным методом [16, 58]. Опубликованы перспективные результаты по новым методам визуализации (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с технеций-99m-(99mTc)-сестамиби) в отношении дифференциации доброкачественных опухолей и ПКР низкой степени злокачественности [62]. Стандартное лечение онкоцитомы не отличается от других опухолей почки – резекция или радикальная нефрэктомия с последующей гистологической верификацией. Из-за невозможности современных методов визуализации дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли почки возобновляется интерес к биопсии образований перед хирургическим лечением. В этой связи необходимо учитывать точность биопсии и лечение распространенных/прогрессирующих онкоцитом, поскольку диагноз онкоцитомы, установленный при биопсии, подтверждается на патоморфологическом исследовании только в 64,6% случаев. У остальных пациентов диагностируется преимущественно хПКР (18,7%, включая 6,3% случаев гибридной онкоцитомы/хромофобной опухоли, которая в настоящее время относится к хПКР) [16], другие типы ПКР (12,5%) и иные доброкачественные образования (4,2%) [63]. В большинстве случаев онкоцитома медленно растет и ее размер увеличивается менее чем на 14 мм в год [64–66]. По предварительным данным, у тщательно отобранных пациентов активное наблюдение является безопасным подходом. В настоящее время не определены прогностические факторы перехода к активному лечению [67].

Таблица 3.1. Краткое описание редких опухолей почек и рекомендации по лечению (сила рекомендаций: слабая) [16]

Тип опухоли	Клинически значимые особенности	Злокачественный потенциал опухоли	Лечение локализованной/метастатической формы
Саркоматоидные варианты ПКР	Признаки трансформации высокой степени злокачественности без наличия отличительных гистологических признаков	Высокий	Хирургическое лечение Ниволумаб и ипилимумаб Альтернатива – сунитиниб, гемцитабин + доксорубицин [68]
Мультилокулярная кистозная опухоль низкого злокачественного потенциала	Предыдущее название – мультилокулярный кистозный ПКР	Доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Карцинома собирательных трубочек Беллини	Редкий вариант, часто выявляется в распространенной стадии (N+ в 44% случаев и M1 в 33%). Отношение вероятности канцероспецифической выживаемости по сравнению с сПКР 4,49 [26]	Высокий, очень агрессивный рак. Медиана выживаемости – 30 месяцев [69]	Хирургическое лечение. Низкая эффективность таргетной терапии [70]

Медуллярная карцинома почки	Очень редкая опухоль. Встречается преимущественно у молодых мужчин афроамериканской расы, носителей гена серповидно-клеточной анемии	Высокий, очень агрессивный рак. Медиана выживаемости – 5 месяцев [65]	Хирургическое лечение. Различные режимы химиотерапии, чувствительна к лучевой терапии
Транслокационный ПКР Xp11.2	Редко встречается, в основном в возрасте до 40 лет, чаще у женщин. Вместе с транслокационным ПКР 6p21 составляют транслокацию MiT [71]	Высокий	Хирургическое лечение. Анти-VEGF-терапия
Транслокационный ПКР t(6:11)		Низкий/средний	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции. Анти-VEGF-терапия
Муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карцинома	Опухоль связана с петлей Генле	Средний	Хирургия, органосохраняющие операции
Связанный с приобретенными кистами ПКР		Низкий	Хирургическое лечение
Светлоклеточный папиллярный рак	Также описывается как ангиомиоматозная опухоль почки	Низкий	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак	Редкая опухоль, связана с наследственной мутацией в гене фумаратгидратазы [15]. Пожизненный риск ПКР составляет 21% [49]	Высокий	Хирургическое лечение. Отсутствуют данные по лечению метастатического рака. Рекомендуются скрининг с помощью методов визуализации [49]
Тубулокистозный ПКР	Преимущественно у мужчин, при диагностике может определяться как киста III или IV класса по Bosniak	Низкий (в 90% случаев медленный рост)	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
ПКР, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы	Редко встречается	Низкий	Хирургическое лечение
Метанефральные опухоли	Разделяются на метанефральную аденому, аденофибром и метанефральные стромальные опухоли	Доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Кистозная нефрома/смешанная эпителиально-стромальная опухоль	Также используется термин эпителиальная и стромальная опухоль почки (REST). При диагностике – киста III или IV класса по Bosniak	Низкий/доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Онкоцитома	3–7% всех опухолей почки. Методы визуализации не позволяют дифференцировать онкоцитому и ПКР. Стандартом диагностики остается гистологическое исследование	Доброкачественный характер	Наблюдение (при гистологическом подтверждении). См. раздел 3.4.6
Кисты почек	Простые кисты встречаются часто, но при появлении перегородок, кальцификатов и солидного компонента требуют наблюдения и/или лечения	Злокачественный или доброкачественный характер	Рекомендации по лечению или наблюдению основаны на классификации Bosniak. См. табл. 5.1

3.4.7. Кистозные образования почки

Кистозные образования почки описывают по классификации Bosniak (см. раздел 5.2.5). Кисты I–II типа имеют доброкачественный характер и не требуют наблюдения [72]. Напротив, кисты IV типа в большинстве случаев (83%) являются злокачественными опухолями с псевдокистозными изменениями [73]. Проблемой для врачей остаются кисты типа IIF и III. Дифференциация доброкачественных и злокачественных образований основана на методах визуализации, преимущественно КТ, с возрастающей ролью МРТ и УЗИ с контрастным усилением. КТ имеет низкую чувствительность (36%) и специфичность (76%; κ [коэффициент каппа] = 0,11) по сравнению с МРТ (71 и 91% соответственно; κ = 0,64) и УЗИ с контрастным усилением (100 и 97% для соответственно; κ = 0,95) [74]. В хирургических и рентгенологических исследованиях частота злокачественных опухолей составляет 0,51 (0,44–0,58) при кистах III типа и 0,89 (0,83–0,92) при кистах IV типа. По данным систематического обзора, при наблюдении малигнизируются менее 1% стабильных кист типа IIF. Около 12% кист класса IIF переходят в III/IV тип, и в 85% случаев выявляется злокачественная опухоль, что сопоставимо с показателями для кист IV класса [72]. Обновленная классификация Bosniak имеет более высокую прогностическую точность и включает диагностические критерии для МРТ [75].

Наиболее частым гистологическим типом для кист III типа является сПКР с псевдокистозными изменениями и низким злокачественным потенциалом [76, 77]. Кроме него, встречаются мультикистозные опухоли почки низкого злокачественного потенциала ([MCRNLMP] (мультикистозный ПКР по предыдущей классификации (см. раздел 3.2 и табл. 3.1)), пПКР первого типа (очень низкий злокачественный потенциал), доброкачественные мультилокулярные кисты, доброкачественная группа эпителиальных и стромальных опухолей почки (REST) и другие редкие образования. Хирургическое лечение кист III класса в 49% случаев является избыточным, поскольку эти образования обладают низким злокачественным потенциалом. Учитывая в целом прекрасные результаты лечения, альтернативой хирургическому вмешательству служит наблюдение [72, 75, 78, 79].

3.5. Резюме по данным литературы по лечению редких опухолей почки

Резюме по данным литературы	УД
Описано множество вариантов опухолей почек, из которых около 15% имеют доброкачественный характер	1b
По данным гистологических исследований, кисты III типа по классификации Bosniak обладают низким злокачественным потенциалом	2

3.6. Рекомендации по лечению редких опухолей почки

Рекомендации	СР
При кистах III типа по классификации Bosniak следует проводить лечение, как при ПКР, или предлагать тщательное наблюдение	Слабая
Кисты IV типа по классификации Bosniak следует расценивать как ПКР и проводить соответствующее лечение	Сильная
Селективная артериальная эмболизация или органосохраняющее лечение при АМЛ показаны в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none">• опухоли крупного размера (рекомендуемый порог для вмешательства отсутствует);• женщины детородного возраста;• пациенты, у которых ограничен последующий контроль или доступ к экстренной помощи;• стойкий болевой синдром или повторные эпизоды кровотечения	Слабая
При неоперабельной АМЛ, не подходящей для эмболизации, и необходимости лечения показана системная терапия	Слабая
При сомнениях в характере образования почки перед лечением необходимо выполнить биопсию	Слабая
При подтвержденной на биопсии онкоцитоме показано динамическое наблюдение в качестве приемлемой альтернативы хирургическому лечению или абляции	Слабая
При благоприятном ответе на системную терапию пациентам с локализованной медуллярной карциномой почки можно предлагать радикальную нефрэктомия	Слабая
Системная терапия при медуллярной карциноме почки основана на цисплатинсодержащих схемах химиотерапии, например в комбинации с гемцитабином	Слабая

4. Стадирование и классификация

4.1. Стадирование

Для клинической и научной работы рекомендуется классификация TNM [78], но она требует постоянной доработки [16, 81]. В 2012 г. опубликовано дополнение, прогностическая ценность которого подтверждена в одно- и многоцентровых исследованиях [82, 83]. В систему TNM включены размер опухоли, прорастание в вену, инвазия капсулы, поражение надпочечника и ЛУ, а также наличие отдаленных метастазов (табл. 4.1). Тем не менее остается некоторая неопределенность:

- подразделение опухолей T1 с использованием порогового размера 4 см может быть неоптимальным для органосохраняющего лечения локализованного рака;
- значение стратификации опухолей T2 по размерам поставлено под сомнение [84];
- при прорастании опухоли в почечный синус прогноз хуже, чем при инвазии в паранефральную жировую клетчатку, однако такие опухоли включены в одну группу pT3a [85–88] (УД: 3);
- некоторые подгруппы классификации могут перекрываться (pT2b, pT3a, pT3c и pT4) [83];
- для определения категории M у больных ПКР необходимо выполнять точное дооперационное инструментальное обследование (КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости) [89, 90] (УД: 4).

Таблица 4.1. Классификация TNM рака почки 2017 г. [80]

T – первичная опухоль

Tx – нельзя оценить первичную опухоль

T0 – первичная опухоль не определяется

T1 – опухоль < 7 см в наибольшем измерении

T1a – опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой

T1b – опухоль > 4, но ≤ 7 см в наибольшем измерении

T2 – опухоль > 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой

T2a – опухоль > 7, но ≤ 10 см в наибольшем измерении

T2b – опухоль > 10 см, ограниченная почкой

T3 – опухоль распространяется в крупные вены или паранефральную клетчатку, но не прорастает надпочечник и не выходит за пределы фасции Герота

T3a – опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные (содержащие гладкомышечную ткань) ветви или прорастает паранефральную клетчатку или клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Герота*

T3b – опухоль макроскопически распространяется на НПВ до уровня ниже диафрагмы

T3c – опухоль макроскопически распространяется на НПВ выше уровня диафрагмы или прорастает стенку НПВ

T4 – инвазия опухоли за пределы фасции Герота (в том числе смежное распространение на ипсилатеральный надпочечник)

N – регионарные лимфатические узлы

Nx – нельзя оценить регионарные лимфатические узлы

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 – метастаз(ы) в регионарном(ых) лимфатическом(их) узле(ах)

M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T3	N0	M0
IV стадия	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	Любая N	M0
	Любая T	Любая N	M1

Задать вопрос справочной службе по классификации TNM можно по адресу: <http://www.uicc.org/tnm>.

* Изменено из 8-го издания классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC), 2017 [91].

4.2. Анатомическая классификация

К настоящему времени для стандартизации описания опухолей почки предложены объективные анатомические классификации, такие как PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical – Дооперационные аспекты и измерения, используемые для анатомической оценки), нефрометрическая шкала R.E.N.A.L., С-индекс, шкалы Arterial Based Complexity (ABC) и Zonal NePhRO [92–94]. Эти системы включают оценку размера опухоли, экзофитного/эндофитного характера, близость к чашечно-лоханочной системе и почечному синусу, расположение по передней/задней поверхности, в нижнем/верхнем полюсе.

Использование анатомической классификации опухолей почки позволяет объективно предсказывать потенциальные осложнения органосохраняющего лечения и аблации опухоли. Эти инструменты дают информацию для планирования лечения, консультирования пациента и сравнения результатов резекции почки и аблации опухоли. Однако при выборе оптимального лечения для каждого отдельного пациента всегда нужно рассматривать анатомические шкалы в сочетании с характеристиками пациентов и с учетом опыта хирурга.

5. Диагностика

5.1. Симптомы

Многие образования почки остаются бессимптомными вплоть до поздних стадий. В настоящее время большая часть случаев ПКР выявляются случайно при неинвазивной инструментальной диагностике, выполняемой по поводу различных неспецифических симптомов или других заболеваний органов брюшной полости [95] (УД: 3). По данным проспективного обсервационного исследования, ПКР случайно выявляется в 60% случаев. При стадии Ia симптомы отсутствуют у 87%, а стадии III–IV – 36% пациентов [96]. Классическая триада (боль в боку, макрогематурия и пальпируемое образование в брюшной полости) в настоящее время встречается редко (6–10%) и связана с агрессивным гистологическим типом, поздней стадией заболевания и плохим прогнозом [96–98] (УД: 3). Примерно у 30% пациентов с клиническими проявлениями выявляются паранеопластические синдромы [99] (УД: 4). У части больных определяются симптомы, вызванные метастазами, включая боль в костях или постоянный кашель [100] (УД: 2b).

5.1.1. Физикальное обследование

Роль физикального обследования в диагностике ПКР ограничена. Наличие следующих симптомов является показанием к проведению инструментальной диагностики:

- пальпируемое образование в брюшной полости;
- пальпируемые шейные ЛУ;
- исчезающее варикоцеле, двусторонний отек нижних конечностей, что может говорить о вовлечении венозной системы.

5.1.2. Лабораторная диагностика

К самым часто определяемым лабораторным показателям относят уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов, уровень печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), кальция в сыворотке (скорректированного) [101], коагулограмму и общий анализ мочи (УД: 4). В случае центрально расположенного образования, которое прилежит или прорастает чашечно-лоханочную систему, показано цитологическое исследование мочи и, возможно, эндоскопическое исследование, чтобы исключить переходно-клеточный рак (УД: 4).

Реносцинтиграфия показана для оценки раздельной функции почек в следующих случаях [102, 103] (УД: 2b):

- при снижении функции почек, на что указывает повышение уровня креатинина или значительное снижение СКФ;
- если функция почки имеет клинически важное значение (опухоль единственной почки, множественные или двусторонние опухоли).

Реносцинтиграфия представляет собой дополнительный метод диагностики у больных с риском ухудшения функции почек на фоне сопутствующих заболеваний.

5.2. Инструментальные методы исследования

Большинство опухолей почки выявляются при проведении УЗИ или КТ по другим показаниям [95] (УД: 3). По результатам инструментальной диагностики образования почки классифицируют как солидные и кистозные.

5.2.1. Наличие контрастного усиления

Для солидных образований почки важнейшим дифференциальным критерием злокачественности является наличие контрастного усиления [104] (УД: 3). Как правило, для выявления и описания образований почки используют УЗИ, КТ или МРТ. В большинстве случаев можно диагностировать опухоль при помощи одних только методов визуализации.

5.2.2. Визуализация с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии

КТ или МРТ используют для определения характера образований почки. Снимки необходимо делать как до, так и после введения контрастного вещества, чтобы оценить накопление контраста. При КТ контрастное усиление новообразования определяется путем сравнения показателей по шкале Хаунсфилда (в единицах шкалы HU) до и после введения контраста. Изменение контрастности на 15 HU и более рассценивается как контрастное усиление, и таким образом как функционально активным участки опухоли [105] (УД: 3). КТ или МРТ в большинстве случаев позволяют поставить точный диагноз ПКР, но не дают возможности дифференцировать онкоцитому и АМЛ, не содержащую жира, от злокачественной опухоли [106-109] (УД: 3). КТ органов брюшной полости позволяет получить информацию [110]:

- о строении и функции контралатеральной почки [111] (УД: 3);
- распространении первичной опухоли;
- вовлечении венозной системы;
- увеличении местно-регионарных ЛУ;
- состоянии надпочечников и других солидных органов (УД: 3).

Двухфазная КТ органов брюшной полости с введением контрастного вещества в отдельных случаях дает информацию о кровоснабжении почек [112, 113]. При неопределенных результатах КТ хорошей альтернативой для описания характеристик опухолей почки является УЗИ с контрастным усилением [6, 114-116] (УД: 1b).

МРТ позволяет получить дополнительную информацию относительно поражения венозной системы, если на КТ не получено убедительных данных о распространении опухолевого тромба в нижнюю полую вену [117-120] (УД: 3). На МРТ, особенно изображениях в режиме T2-усиления с высоким разрешением, можно подробно визуализировать верхнюю часть тромба, поскольку из-за распространения опухолевого тромба может быть снижен приток контрастированной крови по нижней полой вене. Режим T2-усиления дает хорошую визуализацию благодаря хорошему контрасту изображений [120].

МРТ показана пациентам с аллергией на контрастное вещество и беременным без нарушения функции почек [120, 121] (УД: 3). Метод позволяет оценить динамическое накопление контраста без лучевой нагрузки. В настоящее время проводится изучение роли современных режимов МРТ, включая диффузионно-взвешенный и перфузионно-взвешенный, в оценке опухолей почки [122]. Описано применение мультипараметрической МРТ для диагностики сПКР небольшого размера с помощью шкалы вероятности [123]. Пятиуровневая шкала вероятности наличия сПКР варьирует от «очень маловероятно» до «очень вероятно». Авторы проспективно валидировали шкалу у 57 пациентов с опухолями стадии cT1a и показали ее высокую точность. Кроме того, шкала вероятности валидирована в крупной ретроспективной когорте ($n = 434$) при опухолях различных размеров и стадии [124]. Шкала вероятности является независимым прогностическим фактором диагноза сПКР и выглядит многообещающей, хотя требуется ее дальнейшая валидация.

МРТ является одним из методов диагностики сложных кист почки (класс IIF–III по Bosniak). Точность КТ в таких случаях ограничена – чувствительность составляет 36%, а специфичность – 76% ($\kappa = 0,11$) по сравнению с 71 и 91% для МРТ ($\kappa = 0,64$). По данным этого же исследования, УЗИ с контрастным усилением имеет высокую чувствительность (100%) и специфичность (97%) с отрицательной прогностической ценностью 100% ($\kappa = 0,95$) [74].

Кроме того, МРТ можно предлагать пациентам молодого возраста с наследственным ПКР, которые обеспокоены лучевой нагрузкой во время КТ, несмотря на отсутствие убедительных данных по корреляции между лучевой нагрузкой и развитием вторых раков [125].

В систематическом обзоре и метаанализе [126] сравнивали диагностическую точность УЗИ с контрастным усилением, КТ с контрастным усилением и МРТ с контрастированием при доброкачественных и злокачественных кистозных и солидных образованиях. В объединенный анализ включено 16 исследований. Результаты свидетельствуют о сопоставимой диагностической точности УЗИ и КТ (объединенная чувствительность 0,96 (95% ДИ: 0,94–0,98) и 0,90 (95% ДИ: 0,86–0,93) в исследованиях с морфологическим подтверждением доброкачественного или злокачественного характера образований), УЗИ и МРТ (объединенная чувствительность 0,98 (95% ДИ: 0,94–1,0) и 0,78 (95% ДИ: 0,66–0,91) для исследований с морфологическим подтверждением или повторной

инструментальной диагностики). Следует подчеркнуть значительные ограничения полученных результатов, включая небольшое число исследований по МРТ с контрастированием, клинические и статистические несоответствия и различия, а также высокий риск искажающих факторов.

5.2.3. Другие виды исследований

Артериография и каваграфия имеют ограниченное значение при обследовании пациентов с ПКР (УД: 3). При наличии признаков снижения функции почек рекомендуется выполнить реносцинтиграфию для полной оценки почечной функции с целью оптимизации планируемого лечения [102, 103] (УД: 2a). Выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) не рекомендуется [6, 127] (УД: 1b).

5.2.4. Рентгенологическое обследование для выявления метастатического почечно-клеточного рака

КТ органов грудной клетки является точным методом выявления метастазов в легкие [89, 90, 128–130] (УД: 3). Для расчета риска метастазов в легкие предложено использовать номограммы, включающие размер, клиническую стадию и наличие системных симптомов [131, 132]. Согласно номограммам, разработанным при анализе крупных ретроспективных баз данных, можно не выполнять КТ органов грудной клетки пациентам с ПКР стадии cT1a и cN0 при отсутствии системных симптомов, анемии или тромбоцитопении, из-за низкой частоты метастазов в легкие (<1%) в данной группе. На сегодняшний день считается, что большинство метастазов в кости имеют клинические проявления на момент постановки диагноза, поэтому рутинное выполнение остеосцинтиграфии, как правило, не показано [128, 133, 134] (УД: 3). При наличии специфических лабораторных или клинических признаков и симптомов рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию, КТ головы или МРТ головного мозга [133, 135, 136] (УД: 3). В проспективном сравнительном исследовании с маскированием, включавшем 92 последовательных пациента с мПКР, которые получали ингибиторы VEGF-R и ТКИ в рамках первой линии терапии (медиана наблюдения 35 месяцев), показано, что диффузно-взвешенная МРТ всего тела позволяет выявить больше метастазов в кости, чем стандартная КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением. При этом большее число метастазов является независимым прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [137].

В ретроспективном исследовании оценивали встречаемость метастазов в головной мозг без неврологических симптомов у 1689 пациентов с мПКР, включенных в 68 клинических исследований за период с 2001 по 2019 г. [138]. Всем больным проводился обязательный скрининг с помощью КТ/МРТ. Бессимптомные метастазы в головном мозге выявлены у 72 пациентов (4,3%), в том числе множественные в 39% случаев. У большинства больных (61%) был мПКР промежуточного прогноза по IMDC, а у 26% - мПКР благоприятного прогноза. В 82% случаев определялись метастазы более чем в двух локализациях, помимо головного мозга, включая легкие у 92% пациентов. Медиана общей выживаемости, в основном после лучевой терапии (93%), составила 10,3 месяца (7,0–17,9 месяца).

5.2.5. Классификация кист почки по Bosniak

С целью прогнозирования риска малигнизации кисты почки разделяются на пять типов по классификации Bosniak в зависимости от характеристик на КТ [139, 140] (УД: 3). В классификации Bosniak также указано рекомендуемое лечение для каждого из типов (табл. 5.1). Обновленная классификация Bosniak имеет более высокую прогностическую точность и включает диагностические критерии для МРТ [75], однако требует дальнейшей валидации. Лечение кистозных опухолей почки также описано в разделе 3.4.7.

Таблица 5.1. Классификация кист почки по Bosniak [139]

Категория по Bosniak	Характерные черты	Тактика ведения
I	Простая доброкачественная тонкостенная киста без перегородок, кальцификатов или солидных включений. Ее плотность равна плотности воды, она не накапливает контраст	Доброкачественный характер
II	Доброкачественная киста, может содержать несколько тонкостенных перегородок. В стенках или перегородках возможно наличие мелких кальцификатов. Образования с однородным высоким значением коэффициента поглощения размером менее 3 см с четкими границами, не накапливающие контраст	Доброкачественный характер

III	Эти кисты могут содержать большее количество тонкостенных перегородок. Иногда отмечается незначительное накопление контраста в перегородках или стенках. Возможно незначительное утолщение перегородок или стенки. Киста может содержать кальцификаты, которые могут иметь узловой характер и плотную структуру, но не накапливают контраст. Отсутствует мягкотканый компонент, накапливающий контраст. В эту категорию также включены полностью интрапаренхиматозные образования почки, не накапливающие контраст, с высоким значением коэффициента поглощения, размером 3 см и более. Эти образования, как правило, имеют четкие границы	Динамическое наблюдение до 5 лет. Часть образований имеет злокачественный характер
III	Эти новообразования представляют собой неопределенные кистозные образования с неровными утолщенными стенками или перегородками, которые накапливают контраст	Хирургическое вмешательство или активное наблюдение (см. главу 7). Более 50% образований имеют злокачественный характер
IV	Эти новообразования имеют явный злокачественный характер с мягкотканым компонентом, накапливающим контраст	Хирургическое вмешательство. Преимущественно злокачественные опухоли

5.3. Биопсия опухоли почки

5.3.1. Показания и целесообразность

Чрескожная биопсия опухолей почек позволяет установить гистологический диагноз в случае небедительных рентгенологических характеристик. Биопсия показана для отбора пациентов с небольшими образованиями для динамического наблюдения, получения гистологического диагноза перед проведением абляции и выбора оптимальной формы медикаментозного и хирургического лечения при метастатическом процессе [141–146] (УД: 3).

В многоцентровом исследовании, включавшем 542 удаленных небольших образования почки, показано, что вероятность доброкачественной опухоли ниже в центрах, в которых выполняют биопсию (5 и 16%). Как следствие, выполнение биопсии снижает вероятность хирургического лечения доброкачественных образований и связанный с ним риск ближайших и отдаленных осложнений [147].

Биопсия почки не показана пациентам с сопутствующими заболеваниями и ослабленным больным, которым можно проводить только консервативное лечение (выжидательную тактику), вне зависимости от результатов. Благодаря высокой диагностической точности методов визуализации органов брюшной полости биопсия почки не показана пациентам с образованиями, накапливающими контраст, которым планируется хирургическое лечение (УД: 4). В случае кистозных почечных образований толстоигольная биопсия имеет низкую диагностическую ценность, и ее не следует рекомендовать как единственный метод обследования, если только в кистах не присутствует солидный компонент (кисты IV типа по Bosniak) [141, 144, 148] (УД: 2b/3). В случае неопределенного характера образований по данным методов визуализации можно выполнить чрескожную биопсию, результаты которой помогают в определении тактики лечения, особенно у пациентов молодого возраста.

5.3.2. Техника

Чрескожный забор ткани можно проводить под местной анестезией путем толстоигольной биопсии и/или методом тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Биопсию можно выполнять под контролем УЗИ или КТ с сопоставимыми результатами [144, 149] (УД: 2b). Для толстоигольной биопсии идеально подходят иглы 18G, поскольку они позволяют в большинстве случаев получить достаточное количество ткани для диагностики при низком уровне осложнений [141, 145, 150] (УД: 2b). Во всех случаях следует использовать коаксиальную технику биопсии, при которой забор ткани выполняется через коаксиальную направляющую или канюлю с возможностью взятия нескольких биоптатов без риска диссеминации опухоли [141, 145] (УД: 3).

Для оценки характеристик солидных образований толстоигольная биопсия выглядит предпочтительнее, а комбинация с ТАБ позволяет повысить ее точность [148, 151, 152] (УД: 2a). Рабочая группа провела систематический обзор и метаанализ диагностической ценности и осложнений биопсии опухоли почки. В анализ включено 57 статей, в которых описаны данные 5228 пациентов. Толстоигольная биопсия превосходит ТАБ в точности диагностики злокачественных опухолей [148]. В других исследованиях показано, что прогностическими факторами информативности толстоигольной биопсии являются солидный характер образования, размер опухоли и экзофитный рост [141, 144, 149] (УД: 2b).

5.3.3. *Диагностическая точность*

В опытных центрах толстоигольная биопсия имеет высокую диагностическую ценность, специфичность и чувствительность в диагностике рака. В вышеприведенном метаанализе показано, что чувствительность и специфичность толстоигольной биопсии составляют 99,1 и 99,7% соответственно [148] (УД: 2b). При этом у 0–22,6% пациентов она является неинформативной (8% в метаанализе) [142–146, 149, 150, 153] (УД: 2a). В таких случаях, если рентгенологические данные подозрительны на злокачественную опухоль, необходимо повторить биопсию или перейти к хирургическому лечению (УД: 4). Повторная биопсия позволяет поставить правильный диагноз в большем проценте случаев (83–100%) [141, 154–156].

Биопсия имеет хорошую точность в определении гистологического типа опухоли. По данным объединенного анализа, медиана соответствия между типом опухоли по результатам биопсии и послеоперационного исследования после резекции почки и радикальной нефрэктомии составляет 90,3% [148].

Оценка степени дифференцировки опухолей выглядит затруднительной. В объединенном анализе показана низкая общая точность в определении стадии по Фурману (62,5%), но ее можно улучшить (87%) при использовании упрощенной двухуровневой системы (высокая и низкая степень дифференцировки) [148] (УД: 2a).

Идеальное количество и локализация точек для толстоигольной биопсии не определены. Следует брать по меньшей мере два хороших образца, избегая очагов некроза с целью повышения информативности [141, 144, 157, 158] (УД: 2b). Чтобы избежать области центрального некроза, при крупных опухолях желателно выполнять биопсию из периферической зоны [159] (УД: 2b). При образованиях почки стадии cT2 и выше полифокальная толстоигольная биопсия не менее чем из 4 отдельных солидных участков, накапливающих контраст, имеет более высокую чувствительность и специфичность в выявлении саркоматоидных характеристик без увеличения частоты осложнений [160].

5.3.4. *Осложнения*

В целом чрескожная биопсия имеет низкую частоту осложнений [148]. В литературе опубликованы единичные случаи рассеивания опухолевых клеток по биопсийному тракту. Коаксиальная техника считается безопасной для профилактики имплантационных метастазов. Опубликованы данные о 7 пациентах, которым проводилась чрескожная биопсия, с подтвержденным при гистологическом исследовании рассеиванием опухолевых клеток после резекции ПКР [161]. В 6 из 7 случаев был диагностирован пПКР. Клиническое значение данной публикации не определено, но только у одного пациента развился местный рецидив в зоне ранее выполненной биопсии [161].

По данным объединенного анализа, частота самопроизвольно разрешающихся подкапсульных/периферических гематом составляет 4,3%, но клинически значимое кровотечение развивается редко (0,0–1,4%; 0,7% в объединенном анализе) и в целом прекращается самостоятельно [148].

Чрескожная биопсия образований ворот почки технически выполнима и имеет сопоставимую точность с биопсией образований коркового вещества, но связана с более высоким риском кровотечения [162].

5.3.5. *Генетическое обследование*

ПКР может быть связан с наследственными или спонтанными моногенными герминальными мутациями, выявление которых имеет очень важное значение [163]. Встречаемость наследственного ПКР составляет 5–8%, хотя вероятно, что реальные показатели выше, поскольку в последних исследованиях у 38% больных мПКР выявлены герминальные мутации [164] (см. раздел 3.4.4. Наследственные опухоли почек). Больным с наследственным ПКР часто требуется многопрофильный подход к лечению, в связи с чем врачам необходимо знать, как и когда направлять пациентов на генетическое консультирование, понимать методы генетического анализа, интерпретировать данные, проводить скрининг других органов, в которых могут быть синдромные изменения, а также обследовать членов семьи. Созданы четкие протоколы ведения пациентов с ПКР, а также доступны или разрабатываются специфические стратегии лечения (см. раздел 3.4.4). Отсутствие синдромных проявлений не исключает генетическую причину развития рака. Более того, другие генетические компоненты или полиморфизм также имеют наследственный характер и могут несколько повышать риск. При наличии нескольких патогенных аллелей наблюдается значительное увеличение риска.

Описано много факторов, связанных с повышенным риском наследственных синдромов с ПКР. Например, даже при отсутствии клинических проявлений и отягощенного анамнеза/наследственности возраст на момент диагностики ≤ 46 лет является показанием к генетическому консуль-

тированию или анализу на герминальные мутации [40]. Кроме того, наличие двусторонних или многоочаговых опухолей/кист, и/или родственников по первой или второй линии с ПКР, и/или близких родственников с известным патогенным вариантом значительно повышает риск выявления наследственного рака. Кисты почки могут быть связаны с синдромом Берта–Хогга–Дюбе и болезнью Гиппель-Линдау и являются компонентом диагностического спектра. Более того, в дифференциальной диагностике отдельных синдромов, связанных с ПКР, помогают специфические гистологические характеристики (многоочаговые папиллярные опухоли, наследственный лейомиоматоз и ПКР, ПКР с наследственной мутацией в гене фумаратгидратазы, множественные хромофобные опухоли, онкоцитомы или гибридные онкоцитомы, ПКР, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы). Наконец, у пациентов с ангиомиолипомой следует исключать другие критерии туберозного склероза [40, 165–173].

При выявлении дополнительных факторов риска рекомендуется направить пациента в специализированный центр или клинику, в которой накоплен опыт по лечению наследственных форм рака, имеется специализированная команда, взвешенно определяется тактика лечения, разработана программа по внедрению результатов базовых исследований, оказывается психологическая поддержка пациентам, а также проспективно собираются клинические данные и биологические образцы. Это позволяет улучшить оказание помощи онкологическим больным и усовершенствовать подходы к лечению.

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	СР
Многофазная КТ с контрастным усилением имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике ПКР и определении его характеристик, инвазии, опухолевого тромба и наличия метастазов	2
МРТ немного превосходит по чувствительности и специфичности КТ в выявлении небольших кистозных опухолей почки и опухолевого тромба	2
УЗИ с контрастным усилением имеет высокую чувствительность и специфичность в описании образований почки	2
Биопсия опухоли почки позволяет снизить вероятность избыточного лечения доброкачественных образований и дает дополнительную информацию (степень злокачественности, подтип) для определения тактики лечения	3
УЗИ, УЗИ в режиме энергетического доплера и ПЭТ/КТ имеют низкую чувствительность и специфичность в выявлении и определении характеристик ПКР	2

Рекомендации	СР
Для стадирования и выявления ПКР рекомендуется выполнять многофазную КТ органов брюшной полости и грудной клетки	Сильная
Пациентам со случайно выявленным образованием почки стадии cT1 не показана КТ органов грудной клетки, учитывая низкий риск метастазов в легкие	Слабая
МРТ более информативна для оценки опухолевого тромба, не несет ионизирующего излучения и не требует введения контрастного вещества	Слабая
Для диагностики небольших образований почки, опухолевых тромбов и дифференцировки образований почки неопределенного характера следует использовать неионизирующие методы, включая МРТ и УЗИ с контрастным усилением	Сильная
При планировании системной терапии или циторедуктивной нефрэктомии пациентам с мПКР показана КТ/МРТ головного мозга	Слабая
Остеосцинтиграфия и ПЭТ не показаны для стадирования ПКР	Слабая
При отсутствии гистологической верификации диагноза перед проведением абляции и системной терапии показана биопсия опухоли почки	Сильная
Пациентам, которым планируется активное наблюдение, показана чрескожная биопсия опухоли почки	Слабая
При чрескожной биопсии опухоли почки рекомендуется использовать коаксиальную технику	Сильная
Биопсия кистозных образований почки не показана, кроме случаев, когда при визуализации определяется выраженный солидный компонент	Сильная
Для оценки гистологических характеристик солидных образований почки необходимо использовать толстоигольную, а не тонкоигольную аспирационную биопсию	Сильная

5.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по генетической диагностике при почечно-клеточном раке

Резюме по данным литературы	СР
Встречаемость наследственного ПКР составляет 5–8%, хотя реальные показатели могут быть выше	3
Риск наследственного ПКР выше у пациентов возрастом <46 лет и/или при двусторонних или многофокусных образованиях, и/или специфических гистологических характеристиках, и/или при наличии родственников по первой или второй линии с ПКР, и/или близких родственников с известным патогенным вариантом (см. текст)	3
Выявление наследственного характера ПКР имеет крайне важное значение для определения тактики лечения и наблюдения	3
Рекомендации	СР
Генетическая диагностика показана пациентам возрастом <46 лет, с двусторонними или многофокусными образованиями, и/или родственниками по первой или второй линии с ПКР и/или близким родственником с известным патогенным вариантом и/или гистологическими характеристиками, свидетельствующими о наследственной форме ПКР	Сильная
При подозрении на наследственную форму ПКР необходимо направлять пациента к онкогенетику или в специализированный онкологический центр	Сильная

6. Прогностические факторы

6.1. Классификация

Прогностические факторы разделяются на анатомические, гистологические, клинические и молекулярные.

6.2. Анатомические факторы

В систему TNM включены размер опухоли, наличие и уровень венозного тромба, инвазия чашечно-лоханочной системы, перинефрального жира и синуса, поражение надпочечника и ЛУ, а также наличие отдаленных метастазов [174, 175] (см. табл. 4.1).

6.3. Гистологические факторы

К гистологическим факторам относятся степень ядерной атипии по Фурману, подтип ПКР, саркоматоидные характеристики, микрососудистая инвазия, некроз опухоли и инвазия в чашечно-лоханочную систему [176, 177]. Степень злокачественности является одним из наиболее важных гистологических прогностических факторов. Степень ядерной атипии по Фурману основана на оценке размера и формы ядра, а также наличия ядрышек [178]. В течение нескольких десятилетий она была общепринятой, но в настоящее время ее во многом заменила классификация ВОЗ/ISUP [179], в которой учитывается только наличие ядрышек для опухолей G1-3 и ниже вероятность различия между наблюдателями [180]. Система ВОЗ/ISUP превосходит по прогностической точности шкалу Фурмана, особенно для опухолей G2 и G3 [181]. Во всех типах ПКР встречаются рабдоидные и саркоматоидные изменения, которые эквивалентны степени G4. Саркоматоидные изменения чаще выявляются при хПКР [182]. Пропорция саркоматоидного компонента также имеет прогностическое значение, неблагоприятно влияя на выживаемость. При этом не определен оптимальный пороговый показатель для градирования саркоматоидных изменений [183, 184]. Система ВОЗ/ISUP применима только для сПКР и пПКР, и в настоящее время ее не рекомендуется использовать при хПКР. Недавно предложена двухуровневая система градирования хПКР (низкая и высокая степень злокачественности) на основании наличия саркоматоидных характеристик и/или опухолевого некроза, статистическая значимость которой подтверждена при многофакторном анализе [185]. Необходимо провести валидацию системы ВОЗ/ISUP и системы градирования хПКР для прогностических систем и номограмм [179].

Другим важным прогностическим фактором является подтип ПКР. По данным однофакторного анализа, прогноз у пациентов с ПКР зависит от гистологического типа: хПКР > пПКР > сПКР (табл. 6.1) [186, 187], хотя при стратификации по стадии опухоли прогностическая значимость гистологического типа теряется [187, 188] (УД: 3).

В когортном исследовании, включавшем 1943 пациентов с сПКР и пПКР, показано статистически значимое различие в выживаемости, а при пПКР первого типа риск смерти ниже, чем при сПКР и пПКР 2-го типа [189]. пПКР обычно разделяют на 1-й и 2-й типы, но часть опухолей имеют смешанные характеристики (см. раздел 3.3 «Гистологическая диагностика»). пПКР 2-го типа включает несколько молекулярных подтипов, отличающихся друг от друга [27]. При пПКР 2-го типа выживаемость ниже, чем при пПКР 1-го типа [190], но эта связь часто отсутствует при многофакторном анализе [191]. В метаанализе не показано различий в выживаемости между двумя типами пПКР [192, 193].

ПКР с транслокацией Хр11.2 имеет неблагоприятный прогноз [194]. Он редко встречается, но его необходимо исключать у молодых пациентов. Классификация ПКР подтверждена цитогенетическим и генетическим анализом (УД: 2b) [195–197]. В большинстве случаев при удалении сложных злокачественных кистозных образований выявляется сПКР, и более чем у 80% пациентов устанавливается стадия T1. При этом пятилетняя канцероспецифическая выживаемость составляет 98% [198]. В таблице 6.1 представлены различия в стадии и степени злокачественности опухоли, а также канцероспецифической выживаемости при различных типах ПКР.

Таблица 6.1. Основные характеристики трех основных типов ПКР [162]

Тип	Встречаемость среди ПКР, %	Саркоматоидная дифференцировка, %	T3-4, %	N1, %	M1, %	10-летняя канцероспецифическая выживаемость, %
сПКР	80	5	33	5	15	62
пПКР	15	1	11	5	3	86
хПКР	5	8	15	4	4	86

При всех типах ПКР прогноз ухудшается с увеличением стадии и степени дифференцировки (см. табл. 6.2). Общая пятилетняя выживаемость для всех типов ПКР составляет 49%, и с 2006 г. этот показатель улучшился, вероятно, благодаря увеличению количества выявляемых случайно опухолей, а также появлению ТКИ [199, 200]. Хотя в нынешней классификации не учитывается количество пораженных регионарных ЛУ, данный показатель является важным прогностическим фактором выживаемости без отдаленных метастазов [201].

Таблица 6.2. Канцероспецифическая выживаемость при ПКР в зависимости от стадии и гистологической дифференцировки [20]

Стадия	Отношение шансов (ДИ 95%)
T1N0M0	Референтный
T2N0M0	2,71 (2,17–3,39)
T3N0M0	5,20 (4,36–6,21)
T4N0M0	16,88 (12,40–22,98)
N+M0	16,33 (12,89–20,73)
M+	33,23 (28,18–39,18)

6.4. Клинические факторы

Клинические прогностические факторы включают общее состояние пациента, местные симптомы, степень кахексии, выраженность анемии, количество тромбоцитов, количество лимфоцитов, уровень С-реактивного белка и альбумина и различные индексы, основанные на данных показателях, например отношение нейтрофилов к лимфоцитам (УД: 3) [100, 203–208]. Как маркер системного воспалительного ответа, высокое дооперационное отношение нейтрофилов к лимфоцитам связано с неблагоприятным прогнозом [209], но в литературе представлены крайне противоречивые данные и не определено оптимальное пороговое значение. Хотя ожирение является этиологическим фактором ПКР, оно также имеет прогностическую ценность. Высокий индекс массы тела связан с более высокой выживаемостью при неметастатическом и метастатическом ПКР [210–212]. Эта связь имеет линейный характер с канцероспецифической смертностью, хотя у пациентов с ожирением повышается смертность по всем причинам заболевания с увеличением индекса массы тела [213]. Также появляются данные о прогностическом значении индекса строения тела, измеренного на поперечно-срезовом изображении, например саркопении и накоплении жира [208, 214, 215].

6.5. Молекулярные факторы

К настоящему времени изучалось большое количество молекулярных маркеров: карбоангидраза IX (CaIX), эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), индуцируемый гипоксией фактор (HIF), Ki 67 (пролиферация), p53, p21 [216], PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) [217], E-кадгерин, остеопонтин [218] и CD 44 (клеточная адгезия) [219, 220], CXCR3 [221], PD-L1 [222], микроРНК, полиморфизм одного нуклеотида, генные мутации и метилирование генов (УД: 3) [25]. Хотя большинство этих маркеров связаны с прогнозом и многие улучшают дискриминационную способность современных прогностических моделей, в литературе практически нет исследований по внешней валидации. Кроме того, не получено убедительных данных о роли молекулярных маркеров в выборе тактики лечения мПКР [202, 222, 223]. В настоящее время не рекомендуется применять молекулярные маркеры в клинической практике на рутинной основе.

Описано несколько прогностических и предиктивных профилей экспрессии для отдельных видов системной терапии при мПКР. В исследовании JAVELIN Renal 101 (NCT02684006) показано, что профиль экспрессии из 26 иммуномодуляторных генов позволяет прогнозировать выживаемость без

прогрессирования (ВБП) у пациентов, получающих авелумаб и акситиниб, а профиль экспрессии гена ангиогенеза связан с ВБП при терапии сунитинибом. Кроме того, прогностическое значение также имеет профиль мутаций и тип лейкоцитарного антигена гистосовместимости (HLA), в отличие от экспрессии PD-L1 и опухолевой мутационной нагрузки [224]. По данным исследования IMmotion151 (NCT02420821), высокая экспрессия эффекторных Т-клеток/ИФН- γ или низкая экспрессия генов ангиогенеза позволяет прогнозировать ВБП у больных, получающих атезолизумаб и бевацизумаб по сравнению с сунитинибом. Высокая экспрессия гена ангиогенеза коррелирует с увеличением ВБП на фоне терапии сунитинибом [225]. В исследовании CheckMate 214 (NCT02231749) более высокая экспрессия гена ангиогенеза была связана с увеличением общей частоты ответа и ВБП у пациентов, получавших сунитиниб, а низкая – с более высокой частотой объективного ответа на фоне терапии ниволумабом и ипилимумабом. При высокой экспрессии генов воспалительного ответа базы данных Hallmark и генов эпителиально-мезенхимального перехода Hallmark выше пропорция пациентов с ВБП ≥ 18 месяцев [208].

В роли диагностического и прогностического маркера также изучается уровень молекулы повреждения почки 1 (KIM-1). Повышенный уровень KIM-1 в крови позволяет прогнозировать ПКР за 5 лет до установления диагноза и связан с более коротким временем до смерти [226]. KIM-1 представляет собой гликопротеиновый маркер острого повреждения проксимальных канальцев, который экспрессируется преимущественно при ПКР, развивающемся из проксимальных канальцев, например сПКР и пПКР [227]. Несмотря на многообещающие результаты первых исследований, необходимо получить более убедительные данные. В ряде ретроспективных исследований и крупных программах молекулярного скрининга выявлены мутации генов при сПКР, при которых отличаются клинические исходы. Экспрессия генов VAP1 и PBRM1, расположенных на хромосоме 3p в области, которая делетирована в 90% случаев сПКР, является независимым прогностическим фактором рецидива [228–230]. Опубликованные результаты свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе при мутации VAP1 по сравнению с мутацией PBRM1 [229]. Отсутствие хромосомы 9p и 14q убедительно связано со снижением выживаемости [231–233]. Консорциум TRACERx предложил генетическую классификацию на основе эволюции ПКР (прерывистый, разветвленный и линейный), которая коррелирует с агрессивностью опухоли и выживаемостью [232]. Генетический профиль из 16 генов позволяет прогнозировать безрецидивную выживаемость пациентов с метастатическим ПКР [234]. Следует отметить, что эти профили экспрессии не прошли независимую валидацию.

6.6. Прогностические системы и номограммы

В последнее время разработаны и прошли внешнюю валидацию послеоперационные прогностические системы и номограммы, в которых объединены независимые прогностические факторы [235–241]. Эти системы могут превышать по точности классификацию TNM или степень ядерной атипии по Фурману в прогнозировании выживаемости (УД: 3). Чтобы быть общепринятой, необходимо, чтобы новые прогностические модели прошли оценку и сравнение с современными моделями в отношении дискриминационной способности, калибровки и конечной пользы. Группы риска мПКР по шкале Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (создана до появления таргетной терапии и валидирована у пациентов, получающих таргетную терапию) и International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) (создана после появления таргетной терапии) отличаются в 23% случаев [242, 243]. Модель IMDC применяется в большинстве последних РКИ, включая исследования ингибиторов иммунных контрольных точек, и выглядит предпочтительной для клинической практики. Для улучшения дискриминационной способности модели IMDC можно добавить седьмой показатель, а именно наличие метастазов в головной мозг, кости и/или печень [243].

Группу промежуточного прогноза IMDC также можно разделить в зависимости от наличия метастазов в кости и уровня тромбоцитов [244, 245]. В литературе отсутствуют убедительные данные о превосходстве какой-либо из прогностических моделей. Наиболее важные прогностические системы приведены в табл. 6.3 и 6.4.

6.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по прогностическим факторам

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с ПКР стадия по TNM, размер опухоли, степень дифференцировки и подтип дают важную прогностическую информацию	2а
Рекомендации	СР
Необходимо использовать современную классификацию TNM	Сильная
Для классификации ПКР следует использовать систему ВОЗ/ISUP и определять подтип опухоли	Сильная
При локализованном и метастатическом ПКР необходимо использовать прогностические модели	Сильная
Не следует применять молекулярные маркеры для оценки прогноза на рутинной основе	Сильная

Таблица 6.3. Прогностические модели для локализованного ПКР

UISS** [246]	Все	<ol style="list-style-type: none"> 1. Показатель общего состояния ECOG 2. Стадия Т 3. Стадия N (N+ классифицируется как мПКР) 4. Степень злокачественности T1N0M0G1–2, показатель общего состояния ECOG 0 баллов: низкий риск T3N0M0G2–4, показатель общего состояния ECOG ≥1 балла ИЛИ T4N0M0: высокий риск Любая другая стадия Т N0M0: промежуточный риск
Шкала/модель Leibovich 2003 [238]	сПКР	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стадия Т (pT1a: 0 баллов, pT1b: 1 балл, pT2: 3 балла, pT3–4: 4 балла) 2. Стадия N (pNx/N0: 0 баллов, pN+: 2 балла) 3. Размер опухоли (<10 см: 0 баллов, ≥10 см: 1 балл) 4. Степень злокачественности (G1–2: 0 баллов, G3: 1 балл, G4: 3 балла) 5. Некроз опухоли (нет: 0 баллов, да: 1 балл) 0–2 балла: низкий риск 3–5 баллов: промежуточный риск 6 баллов и выше: высокий риск
Шкала/модель Leibovich 2018 [247]	сПКР, пПКР, хПКР	<p>сПКР</p> <ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирование (9 факторов): конституциональные симптомы, степень злокачественности, некроз опухоли, саркоматоидная дифференцировка, размер опухоли, перинефральная инвазия или инвазия синуса, уровень опухолевого тромба, нелокализованный рак, поражение ЛУ • Канцероспецифическая выживаемость (12 факторов): возраст, показатель общего состояния, конституциональные симптомы, адреналэктомия, хирургический край, степень злокачественности, некроз опухоли, саркоматоидная дифференцировка, размер опухоли, перинефральная инвазия или инвазия синуса, уровень опухолевого тромба, поражение ЛУ <p>Нет групп риска/прогностических групп</p> <p>пПКР</p> <ul style="list-style-type: none"> • Низкий риск (группа 1): степень злокачественности G1–2, нет инвазии клетчатки, нет опухолевого тромба • Промежуточный риск (группа 2): степень злокачественности G3, нет инвазии клетчатки, нет опухолевого тромба • Высокий риск (группа 3): степень злокачественности G4, инвазия клетчатки или опухолевый тромб на любом уровне <p>хПКР</p> <ul style="list-style-type: none"> • Низкий риск (группа 1): нет инвазии клетчатки, нет саркоматоидной дифференцировки, нет поражения ЛУ • Промежуточный риск (группа 2): инвазия клетчатки, нет саркоматоидной дифференцировки, нет поражения ЛУ • Высокий риск (группа 3): саркоматоидная дифференцировка или поражение ЛУ
Шкала/модель VENUSS*** [191]	Р	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стадия Т (pT1: 0 баллов, pT2: 1 балл, pT3–4: 2 балла) 2. Стадия N (pNx/pN0: 0 баллов, pN1: 3 балла) 3. Размер опухоли (≤4 см: 0 баллов, >4 см: 2 балла) 4. Степень злокачественности (G1/2: 0 баллов, G3/4: 2 балла) 5. Опухолевый тромб (нет: 0 баллов, да: 2 балла) 0–2 балла: низкий риск 3–5 баллов: промежуточный риск 6 баллов и выше: высокий риск
Шкала/модель GRANT**** [248]	Все	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст >60 лет 2. Стадия Т = T3b, pT3c или pT4 3. Стадия N = pN1 4. Ядерная атипия (по Фурману) = G3 или G4 0–1 фактор: благоприятный риск 2 и более факторов: неблагоприятный риск

* ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа.

**Система University of California Integrated Staging. Доступна на сайте <https://www.mdcalc.com/ucla-integratedstaging-system-uiss-renal-cell-carcinoma-ccc>.

*** VEnous extension, NUclear grade, Size, Stage (венозный тромб, ядерная атипия, размер, стадия). Доступна на сайте <https://evidencio.com/>.

**** GRade, Age, Nodes and Tumour (степень злокачественности, возраст, ЛУ и опухоль)

Таблица 6.4. Прогностические модели для метастатического ПКР

Прогностическая модель	Подтип	Факторы риска/ прогностические факторы
MSKCC [249]**	Все	1. Общее состояние по шкале Карновского [226]* <80% 2. Интервал от диагностики до системного лечения менее 1 года 3. Уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы 4. Скорректированный уровень кальция >10 мг/дл/>2,5 ммоль/л 5. ЛДГ >1,5 × верхней границы нормы 0 факторов: благоприятный прогноз 1–2 фактора: промежуточный прогноз 3–5 фактора: плохой прогноз
IMDC [251]***	Все	1. Общее состояние по шкале Карновского [226]* <80% 2. Интервал от диагностики до системного лечения менее 1 года 3. Уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы 4. Скорректированный уровень кальция (>10,2 мг/дл) 5. Уровень нейтрофилов выше верхней границы нормы (>7,0 × 10 ⁹ /л) 6. Уровень тромбоцитов выше верхней границы нормы (>400,000) 0 факторов: благоприятный прогноз 1–2 фактора: промежуточный прогноз 3–6 факторов: плохой прогноз

IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки; MSKCC – Мемориальный онкологический центр Слоана-Кеттеринга.

* Калькулятор шкалы общего состояния Карновского: <https://www.thecalculator.co/health/Karnofsky-Score-for-Performance-Status-Calculator-961.html>.

** Калькулятор MSKCC: <https://www.mdcalc.com/memorial-sloan-kettering-cancer-center-mskcc-motzer-score-metastaticrenal-cell-carcinoma-rcc>.

*** Калькулятор IMDC: <https://www.mdcalc.com/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-score-rcc>.

7. Лечение

7.1. Лечение локализованного почечно-клеточного рака

7.1.1. Введение

Данные, представленные в разделах 7.1.2 и 7.2.4.2, основаны на результатах систематического обзора, включавшего все сравнительные исследования по хирургическому лечению локализованного ПКР (T1–2N0M0). В обзор вошли РКИ или квазирандомизированные клинические исследования. Из-за очень небольшого количества РКИ в анализ также включены нерандомизированные проспективные обсервационные исследования с контрольной группой, ретроспективные исследования с сопоставлением пар и сравнительные исследования на основании баз данных реестров хорошего качества. Исторически хирургические методы являются краеугольным камнем лечения ПКР.

7.1.2. Хирургическое лечение

7.1.2.1. Резекция почки по сравнению с радикальной нефрэктомией при локализованном почечно-клеточном раке

7.1.2.1.1. Почечно-клеточный рак стадии T1

Первый показатель: канцероспецифическая выживаемость

Большая часть сравнительных данных по радикальной нефрэктомии и резекции почки получена при сравнении ретроспективных исследований, включавших когорты пациентов разного размера, как правило небольшого [252, 253]. В единственном проспективном РКИ по пациентам с локализованным ПКР ограниченного размера (<5 см) показано, что канцероспецифическая выживаемость после резекции почки не уступает показателям для радикальной нефрэктомии (ОР 2,06 (95% ДИ 0,62–6,84)) [254].

Второй и третий показатели: общая смертность и функция почки

Резекция почки позволяет лучше сохранить общую почечную функцию по сравнению с радикальной нефрэктомией, тем самым снижая риск развития метаболических или сердечно-сосудистых расстройств [252, 255–259]. В ряде ретроспективных анализов крупных баз данных показано снижение сердечно-сосудистой смертности после резекции почки [256, 260], а также увеличение общей выживаемости по сравнению с нефрэктомией. Однако в части исследований различие наблюдалось только у молодых пациентов и/или больных без значимых сопутствующих заболеваний на момент выполнения операции [261, 262]. При анализе базы данных Medicare [263] не выявлено преимуществ в общей выживаемости у пациентов в возрасте 75 лет и старше при сравнении радикальной нефрэктомии, резекции почки и наблюдения.

В других исследованиях, в которых анализировали данную проблему и которые также включали пациентов из базы Medicare, обнаружено преимущество в общей выживаемости в группе пожилого возраста (75–80 лет) в пользу хирургического лечения по сравнению с наблюдением. Shuch и соавт. в ретроспективном анализе базы данных сравнивали пациентов, которым проводилась резекция почки по поводу ПКР, с контрольной группой здоровых лиц без онкологических заболеваний. Общая выживаемость была выше в группе ПКР [264]. Эти противоречивые результаты свидетельствуют о том, что неизвестные статистические факторы делают неточным ретроспективный анализ онкологических реестров. Напротив, по результатам единственного проспективного РКИ, которое было завершено преждевременно и которому сильно не хватило статистической мощности, резекция почки уступает радикальной нефрэктомии по общей выживаемости в анализе «по намеренному лечению» (ОР 1,50 (95% ДИ 1,03–2,16)). Однако при анализе популяции интереса показано, что преимущество в пользу радикальной нефрэктомии не было статистически значимым [254]. На основании этих данных можно прийти к выводу, что преимущество в общей выживаемости после резекции остается недоказанным.

У больных с нормальной функцией почки перед операцией и снижением СКФ вследствие хирургического лечения, как правило, наблюдается стабильная функция почки в отдаленном периоде [259]. Напротив, у пациентов с исходным снижением СКФ низкая общая выживаемость, вероятно, связана не с дальнейшим нарушением функции после операции, а скорее с сопутствующими заболеваниями, которые привели к хронической болезни почек (ХБП) [265]. Тем не менее резекция почки является методом выбора для снижения риска развития ТСЗП, которая требует гемодиализа, в особенности у пациентов с исходной ХБП. Huang и соавт. показали, что у 26% пациентов с впервые выявленным ПКР СКФ составляет ≤ 60 мл/мин, несмотря на исходный уровень креатинина в нормальном диапазоне [103].

Четвертый и пятый показатели: периоперационные результаты и качество жизни

В отношении интра- и периоперационной травматичности/осложнений, связанных с резекцией почки и радикальной нефрэктомией, в РКИ, проведенном EORTC, показано, что резекция почки при небольших, случайно выявленных и легко удаляемых образованиях при наличии здоровой контралатеральной почки является безопасным вмешательством с немного более высокой частотой осложнений по сравнению с радикальной нефрэктомией [256].

Лишь в ряде исследований сравнивали качество жизни после резекции почки и нефрэктомии, вне зависимости от используемого доступа (открытого или малоинвазивного). Хотя качество жизни выше после резекции почки, общее состояние здоровья ухудшается после обоих методов [266, 267].

Учитывая эти данные, а также сопоставимую онкологическую безопасность (канцероспецифическую и безрецидивную) резекции почки и радикальной нефрэктомии, резекция является методом выбора при ПКР стадии T1, поскольку позволяет лучше сохранить функцию почки и уменьшить риск развития в отдаленном периоде метаболических расстройств и сердечно-сосудистых осложнений. Остается непонятным, связано ли снижение смертности по всем причинам заболевания с самой резекцией почки, но у больных с выявленной ХБП она является предпочтительным методом лечения, поскольку позволяет избежать дальнейшего нарушения функции почки, которое связано с высоким риском развития ТСЗП с необходимостью в гемодиализе. Вне зависимости от опубликованных данных, необходимо определять на индивидуальной основе тактику лечения «уязвимых» пациентов, взвешивая риски и преимущества резекции почки и радикальной нефрэктомии, повышенные риски периоперационных осложнений и риск развития и ухудшения ХБП после операции.

7.1.2.1.2. Почечно-клеточный рак стадии T2

В литературе представлены единичные публикации по оптимальному хирургическому лечению пациентов с крупными образованиями почки (T2). Опубликован ряд ретроспективных сравнительных исследований резекции почки и радикальной нефрэктомии [268]. В группах резекции почки показана тенденция к снижению риска рецидива и смерти от ПКР. При этом при резекции почки выше объем кровопотери и риск послеоперационных осложнений [244]. В многоцентровом исследовании сравнивали отдаленные показатели выживаемости у пациентов с сПКР большого размера (≥ 7 см), которым проводилась резекция почки и радикальная нефрэктомия (медиана наблюдения 102 месяца). По сравнению с радикальной нефрэктомией после резекции почки выше медиана общей ($p = 0,014$) и канцероспецифической выживаемости ($p = 0,04$) [269]. В ретроспективных сравнительных исследованиях, в которых у пациентов с ПКР стадии cT1 и cT2 после операции стадия была повышена до pT3a, получены противоречивые результаты. В ряде публикаций онкологические показатели были сопоставимы между резекцией почки и радикальной нефрэктомией [270], хотя в другом исследовании показано, что безрецидивная выживаемость после резекции почки по поводу ПКР в случае повышения стадии с cT1 до pT3 ниже, чем после радикальной нефрэктомии

[271]. В этих исследованиях получены доказательства низкого уровня. Следует отметить высокий риск неточностей при отборе пациентов из-за дисбаланса между резекцией почки и радикальной нефрэктомией в отношении возраста, сопутствующих заболеваний, размера, стадии и локализации опухоли. Такие различия в ковариантных факторах может оказывать большее влияние на результаты лечения, чем выбор между двумя методами. Рабочая группа имеет низкую уверенность в результатах, поэтому истинный эффект может в значительной степени отличаться.

Учитывая вышеизложенное, необходимо обсуждать риски и преимущества резекции почки, которая может быть показана пациентам с ПКР стадии T2, единственной почкой, двусторонними опухолями или ХБП, если она технически выполнима и позволит сохранить достаточное количество паренхимы, чтобы обеспечить функцию почки после операции.

7.1.2.1.3. Почечно-клеточный рак стадии T3

В метаанализе 9 статей, включавших 1278 пациентов после резекции почки и 2113 больных после радикальной нефрэктомии (во всех случаях установлена стадия pT3a), не выявлено различий в канцероспецифической, безрецидивной и общей выживаемости, а также канцероспецифической смертности. Таким образом, если резекция почки технически выполнима, рекомендуется ее выполнять с целью улучшения функциональных результатов [272].

7.1.2.2. Сопутствующие вмешательства

7.1.2.2.1. Адреналэктомия

В проспективном нерандомизированном исследовании сравнивали результаты радикальной нефрэктомии или резекции почки с ипсилатеральной адреналэктомией либо без нее [273]. В многофакторном анализе показано, что локализация в верхнем полюсе не является прогностическим фактором поражения надпочечника в отличие от размера опухоли. Удаление надпочечника не влияло на пяти- и десятилетнюю общую выживаемость. Решение об адреналэктомии принималось на основании рентгенологических и интраоперационных критериев. Только 48 из 2065 пациентов выполнялась ипсилатеральная адреналэктомия, при этом у 42 больных не выявлено поражения надпочечника [273].

7.1.2.2.2. Лимфаденэктомия у пациентов без клинических признаков поражения лимфоузлов (cN0)

Показания к лимфаденэктомии (ЛАЭ) при резекции почки или радикальной нефрэктомии остаются противоречивыми [274]. Клиническая оценка статуса ЛУ основана на их увеличении на КТ/МРТ и интраоперационной пальпации. Из числа клинически положительных (cN+) ЛУ только в 20% выявляются метастазы при морфологическом исследовании (pN+) [275]. КТ/МРТ не позволяют выявить мелкие метастазы в ЛУ обычной формы и размеров [276]. Тактика лечения при клинически положительных ЛУ описана в разделе 7.2.2.

Результаты небольших ретроспективных исследований свидетельствуют о преимуществе более или менее обширной ЛАЭ, выполняемой при ПКР с высоким риском лимфогенного метастазирования. В крупном ретроспективном исследовании с использованием псевдорандомизации оценивали роль ЛАЭ во время радикальной нефрэктомии у пациентов с нематастатическим ПКР плохого прогноза. Согласно результатам, ЛАЭ не снижает риск отдаленных метастазов, канцероспецифическую смертность и смертность по всем причинам заболевания. Ни выполнение ЛАЭ, ни ее степень не связаны с улучшением онкологических показателей [277]. По данным ряда исследований, количество ЛУ с метастазами (<или >4), а также интра- и экстракапсулярная инвазия метастазов коррелируют с прогнозом [276, 278–280]. Показатели выживаемости выше у пациентов с небольшим числом положительных ЛУ (менее 4) и отсутствием экстранодального прорастания. На основании ретроспективного анализа базы данных SEER, включавшей >9000 пациентов, расширенная ЛАЭ не оказывает влияния на канцероспецифическую выживаемость пациентов с отсутствием метастазов при морфологическом исследовании [281]. Однако при выявлении метастазов (pN+) удаление 10 ЛУ повышает канцероспецифическую выживаемость на 10%. Кроме того, при анализе крупной когорты из 1983 пациентов Capitanio и соавт. показали, что расширенная ЛАЭ удлиняет канцероспецифическую выживаемость у больных с неблагоприятными прогностическими факторами (саркоматоидная дифференцировка, большой размер опухоли) [282]. Что касается травматичности расширенной ЛАЭ, в ретроспективном анализе крупной базы данных одного центра с псевдорандомизацией показано, что она не приводит к повышению риска осложнений >3-й степени по шкале Clavien. Кроме того, ЛАЭ не увеличивает длительность госпитализации и объем кровопотери [283].

К настоящему времени опубликовано всего одно проспективное РКИ, в котором оценивали роль ЛАЭ в комбинации с хирургическим лечением первичного ПКР. Частота лимфогенного метастазирования составила 4%. Учитывая это, (супер)расширенная ЛАЭ проводится только с целью стадирования [275]. Следует отметить, что в этом исследовании у многих больных были опухоли

стадии pT2, которые связаны с низким риском поражения ЛУ. Кроме того, всего 25% пациентов с ПКР стадии pT3 была проведена полная ЛАЭ. Авторы не описали границ выполняемой ЛАЭ.

Оптимальный хирургический доступ не описан. В ретроспективных исследованиях показано, что расширенная ЛАЭ должна включать ЛУ, окружающие ипсилатеральные крупные сосуды и интераортокавальную область от ножки диафрагмы до общей подвздошной артерии. В 35–45% случаев наблюдается вовлечение интераортокавальных ЛУ без поражения ЛУ ворот почки [276, 284, 285]. При ЛАЭ следует удалить не менее 15 ЛУ [282, 286]. В настоящее время изучается эффективность ЛАЭ с удалением сторожевых ЛУ [287, 288].

7.1.2.2.3. Эмболизация

Предварительная эмболизация опухоли перед обычной нефрэктомией не дает никаких преимуществ [289, 290]. У пациентов, которые не могут перенести операцию, или больных с нерезектабельным ПКР эмболизация помогает контролировать симптомы, например макрогематурию или боль в боку [291, 292]. Эти показания описаны в разделах 7.2 и 7.3 с перекрестными ссылками на данные литературы и рекомендации, представленные ниже.

7.1.2.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению локализованного почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
Резекция почки дает сопоставимые с радикальной нефрэктомией онкологические результаты при локализованном ПКР стадии c/pT1	1b
В ретроспективных исследованиях показаны сопоставимые онкологические результаты резекции почки и радикальной нефрэктомии у пациентов с большим размером опухоли (≥ 7 см). Частота послеоперационных осложнений выше после резекции почки	3b
Ипсилатеральная адреналэктомия во время радикальной нефрэктомии или резекции почки не дает преимуществ в выживаемости при отсутствии данных за поражение надпочечника	3
По данным РКИ, выполнение ЛАЭ во время радикальной нефрэктомии у не дает преимуществ в выживаемости пациентам с локализованным ПКР без увеличения ЛУ	2b
В ретроспективных исследованиях подтверждена эффективность ЛАЭ у пациентов группы плохого прогноза	2b
Если пациенты с массивной макрогематурией или болью в боку не в состоянии перенести операцию, в качестве паллиативного лечения эффективна эмболизация	3

Рекомендации	СР
При локализованном варианте ПКР для излечения рекомендуется хирургическое лечение	Сильная
Пациентам с опухолями стадии T1 показана резекция почки	Сильная
Пациентам с опухолями стадии T2 единственной почки или ХБП показана резекция почки, если она технически выполнима	Слабая
Ипсилатеральная адреналэктомия не рекомендуется, если нет клинических признаков инвазии в надпочечник	Сильная
Расширенная лимфаденэктомия не показана пациентам с локализованным ПКР	Слабая
Эмболизация показана пациентам с тяжелой макрогематурией или болью в боку и противопоказаниями к радикальному лечению	Слабая

7.1.3. Методики радикальной нефрэктомии и резекции почки

7.1.3.1. Методики радикальной нефрэктомии

К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы сравнивали онкологические результаты лапароскопической и открытой радикальной нефрэктомии. Опубликованы когортное исследование [293] и ретроспективный анализ баз данных с низким методологическим качеством, в которых получены сопоставимые онкологические показатели даже при более высокой стадии заболевания и местно-распространенных опухолях [294–296]. Согласно результатам систематического обзора, лапароскопическая радикальная нефрэктомия имеет более низкую травматичность, чем открытая [252].

По данным РКИ [268] и двух нерандомизированных исследований [297, 298], после лапароскопической операции значительно меньше длительность госпитализации и потребность в обезболивающих препаратах по сравнению с открытой. Восстановление также занимает значительно меньше времени [298]. Для обоих подходов не выявлено различий в частоте переливания крови, но во всех трех исследованиях отмечалась более низкая кровопотеря в группе лапароскопической нефрэктомии [295, 297, 298]. Хирургические осложнения наблюдались редко, и данные имеют очень

широкий доверительный интервал. Несмотря на отсутствие различий в осложнениях, открытая нефрэктомия занимала значительно меньше времени. Показатели качества жизни после операции в обеих группах были сопоставимы [297].

В ряде сравнительных исследований оценивали периоперационные результаты лапароскопической и открытой радикальной нефрэктомии при опухолях стадии $\geq T2$. В группе лапароскопии отмечалось преимущество в объеме кровопотери, выраженности боли после операции, длительности госпитализации и времени до выздоровления по сравнению с открытой операцией [296, 298, 299]. В обеих группах наблюдались сопоставимые показатели интра- и послеоперационных осложнений. Кроме того, получены эквивалентные показатели канцероспецифической и общей выживаемости и ВБП [296, 298, 299] (УД: 2b). В другом многоцентровом исследовании с псевдорандомизацией, в котором сравнивали лапароскопическую и открытую нефрэктомию при ПКР стадии pT3a, не выявлено различий в трехлетней безрецидивной выживаемости [300]. В двух РКИ [301, 302] и квази-рандомизированном исследовании [303] получены сопоставимые онкологические результаты для ретро- и трансперитонеального доступа. Между двумя видами нефрэктомии не наблюдалось различий в качестве жизни. В квазирандомизированном исследовании [303] и обзоре базы данных сравнивали стандартную лапароскопическую радикальную нефрэктомию и технику с ручной ассистенцией. Показатели пятилетней общей, канцероспецифической и безрецидивной выживаемости были сопоставимы [304]. При использовании ручной ассистенции время операции было значительно короче, но длительность госпитализации и время до наступления возможности заниматься нетяжелыми видами деятельности были меньше после стандартной лапароскопической радикальной нефрэктомии [303, 304]. Следует отметить, что в эти исследования было включено небольшое число пациентов.

Результаты крупного ретроспективного когортного исследования по робот-ассистированной радикальной нефрэктомии свидетельствуют об отсутствии повышения риска серьезных осложнений по сравнению с лапароскопическим доступом, несмотря на большее время операции и расходы на госпитализацию [305]. В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 7 исследований ($n = 1832$), не выявлено различий между двумя подходами в периоперационных результатах, включая время операции, объем кровопотери, частоту конверсии и осложнений [306]. В систематическом обзоре, в котором сравнивали лапароскопическую и робот-ассистированную радикальную нефрэктомию, не показано различий в частоте местных рецидивов и канцероспецифической смертности [307]. Аналогичные результаты получены в обсервационном когортном исследовании, в котором при сравнении однопортовой и трехпортовой лапароскопической радикальной нефрэктомии не выявлено различий в периоперационных результатах [308, 309].

7.1.3.2. Методики резекции почки

7.1.3.2.1. Открытый и лапароскопический доступ

В исследованиях, в которых сравнивали лапароскопическую и открытую резекцию почки, не обнаружено различий в ВБП [310–313] и общей выживаемости [312, 313] в центрах, обладающих опытом выполнения лапароскопических операций. К настоящему времени онкологические показатели после лапароскопической, робот-ассистированной и открытой резекции почки сравнивали только в исследованиях с небольшой длительностью наблюдения [300]. Большее число пациентов в группах открытой операции может отражать неточности отбора, когда робот-ассистированные операции предлагаются в случае более простой анатомии [300]. При лапароскопическом доступе ниже средний объем кровопотери [310, 312, 314], но отсутствуют различия в послеоперационной смертности, частоте развития тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии [310, 312]. При лапароскопической резекции, как правило, больше общее время операции [283–285] и время тепловой ишемии [310, 312, 314, 315]. При сравнительном анализе показано, что снижение СКФ в раннем послеоперационном периоде более выражено в группе лапароскопической резекции [313], хотя при длительности наблюдения 3,6 года различий не наблюдалось. По данным другого сравнительного исследования, хирургический доступ не является независимым прогностическим фактором развития ХБП после операции [315]. Ретро- и трансперитонеальная резекция почки дают сопоставимые периоперационные результаты [316]. В крупном исследовании показано, что обычная энуклеация опухоли не отличается по ВБП и канцероспецифической выживаемости от стандартной резекции почки или радикальной нефрэктомии [317]. У отдельных пациентов технически выполнима однопортовая лапароскопическая резекция, но для подтверждения ее безопасности и клинической роли требуется провести более крупные исследования [318].

7.1.3.2.2. Открытый и робот-ассистированный доступ

В проспективном исследовании оценивали периоперационные результаты робот-ассистированной и открытой резекции почки, выполненной одним опытным хирургом. Робот-ассистированная резекция почки превосходила открытую в отношении объема кровопотери и срока госпитализации. В обе-

их группах были сопоставимы время тепловой ишемии, длительность операции, ранние и ближайшие осложнения, изменение уровня креатинина и частота положительного хирургического края [319].

В многоцентровом исследовании во Франции сравнивали результаты 1800 пациентов, перенесших открытую и робот-ассистированную резекцию почки и включенных в проспективную базу данных. Несмотря на короткий период наблюдения, в группе робот-ассистированной операции были ниже травматичность, общая частота осложнений, частота серьезных осложнений, переливания крови и намного короче длительность госпитализации [320].

7.1.3.2.3. Открытый доступ и лапароскопический доступ с ручной ассистенцией

Лапароскопическая резекция почки с ручной ассистенцией выполняется редко. В сравнительном исследовании открытой и лапароскопической резекции почки с ручной ассистенцией при средней длительности наблюдения не выявлено различий в общей или безрецидивной выживаемости. В группе лапароскопической операции была ниже частота интраоперационных и послеоперационных осложнений любой степени в течение 30 дней, хотя при сравнении частоты осложнений высокой степени по шкале Clavien различий не выявлено. СКФ через 3 месяца была выше в группе открытой резекции [321].

7.1.3.2.4. Открытый, лапароскопический и робот-ассистированный доступ

В ретроспективном исследовании с подбором контрольной группы по индексу соответствия, в котором сравнивали открытую, лапароскопическую и робот-ассистированную резекцию почки, при медиане наблюдения 5 лет не выявлено различий в частоте местного рецидива, отдаленных метастазов или канцероспецифической смертности [322].

7.1.3.2.5. Лапароскопический и робот-ассистированный доступ

В другое исследование было включено 50 последних пациентов, которым проводилась лапароскопическая и робот-ассистированная резекция почки при опухолях стадии T1-T2 двумя хирургами с опытом более 200 лапароскопических и робот-ассистированных резекций почки соответственно на момент набора пациентов. Периоперационные и ближайшие онкологические и функциональные результаты в обеих группах были сопоставимы [323].

В метаанализе, в который вошли нерандомизированные исследования различного методологического качества, сравнивали периоперационные результаты робот-ассистированной и лапароскопической резекции почки. В группе робот-ассистированной резекции показатели конверсии на открытую операцию и радикальную нефрэктомии были ниже, чем в группе лапароскопической резекции, как и время тепловой ишемии, изменение СКФ после операции и длительность госпитализации. При этом отсутствовали различия в осложнениях, изменении уровня креатинина, времени операции, объеме кровопотери и частоте положительного хирургического края [324].

В многоцентровом проспективном исследовании, включавшем 105 пациентов с опухолями ворот почки, показано преимущество робот-ассистированной резекции по времени тепловой ишемии (20,2 и 27,7 минуты) при сопоставимой частоте положительного хирургического края (1,9%) с исторической контрольной группой лапароскопической резекции почки, выделенной при литературном поиске по времени тепловой ишемии и метаанализе по частоте положительного хирургического края [325].

7.1.3.2.6. Лапароскопический чрезбрюшинный и забрюшинный доступ

В рамках итальянского многоцентрового проспективного обсервационного проекта RECORD 2 проводилось сравнение лапароскопической и ретроперитонеоскопической резекции почки. При анализе методом псевдорандомизации (в каждой группе по 413 пациентов) не выявлено различий в послеоперационных осложнениях (хирургических и общего профиля), частоте положительного хирургического края, а также уровне СКФ в ближайшем и отдаленном периоде. Частота интраоперационных и хирургических осложнений была несколько выше при чрезбрюшинном доступе, однако он занимал меньше времени [326].

7.1.3.2.6. Количество операций

В анализе 8753 пациентов, которым проводилась резекция почки, показана обратная нелинейная связь количества операций в отделении и частоты осложнений резекции почки с достижением плато после 35–40 операций в год в целом и 18–20 операций для робот-ассистированной резекции [327]. В ретроспективном исследовании Национальной онкологической базы данных США оценивали прогностическое влияние количества операций в клинике на результаты робот-ассистированной резекции почки ($n = 18\,724$). Согласно результатам, периоперационные показатели (конверсия на открытую операцию, длительность госпитализации и частота положительного хирургического края) были лучше в клиниках с большим числом операций [328]. Во французском исследовании, включавшем 1222 робот-ассисти-

рованные резекции почки, показано, что количество операций в клинике является основным прогностическим фактором достижения трифекты после поправки на другие факторы, включая опыт хирурга [329]. В проспективном исследовании REgistry of COnservative and Radical Surgery for cortical renal tumour Disease (RECORD-2; n = 2076), показано, что выполнение >60 резекций почки в год является независимым прогностическим фактором положительного хирургического края [330].

7.1.3.2.8. Эмболизация перед резекцией почки

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 270 пациентов, показано снижение объема кровопотери у больных, которым перед резекцией проводилась селективная эмболизация почечной артерии (n = 222; 154 ± 22,6 мл и n = 48; 353,4 ± 69,6 мл) [331].

7.1.3.3. Положительный хирургический край после резекции почки

Частота положительного хирургического края после резекции почки составляет около 2–8% [324]. В исследованиях, в которых сравнивали различные доступы (открытый, лапароскопический и робот-ассистированный), получены противоречивые результаты [322, 323]. По данным большинства работ, интраоперационное исследование замороженных срезов не влияет на риск выявления положительного хирургического края при послеоперационном исследовании [334]. Положительный хирургический край встречается чаще, когда органосохраняющее лечение проводится по абсолютным показаниям (опухоли единственной почки, двусторонние опухоли), и у пациентов с неблагоприятными морфологическими характеристиками (pT2a–T3a, степень злокачественности III–IV) [335–338]. Влияние положительного края на отдаленные онкологические результаты до конца не изучено [332].

Согласно большинству ретроспективных анализов, опубликованных к настоящему времени, положительный хирургический край не связан с увеличением риска отдаленных метастазов или снижением канцероспецифической выживаемости [336, 337]. При этом в крупном одноцентровом ретроспективном исследовании показано, что положительный хирургический край является независимым прогностическим фактором ВВП из-за увеличения частоты отдаленных метастазов и местного рецидива [339]. В другое ретроспективное исследование включено 42114 пациентов в группу резекции почки, в том числе 2823 больных с положительным хирургическим краем (6,7%). Фактором риска было повышение стадии опухоли до pT3 (14,1%). При опухолях стадии pT3a положительный хирургический край связан с увеличением смертности по всем причинам заболевания и снижением 5-летней общей выживаемости (69% и 90,9%) [340].

Лишь у небольшого числа больных с сомнительным хирургическим краем может оставаться резидуальная опухоль [341]. Местный рецидив в ложе опухоли выявляется у 16% пациентов с положительным и 3% больных с отрицательным хирургическим краем [335]. По этой причине радикальная нефрэктомия или повторная резекция краев во многих случаях является избыточной. Необходимо информировать пациентов с положительным хирургическим краем, что им требуется более интенсивное наблюдение (визуализация) и у них выше вероятность повторного местного лечения [336, 342]. При этом отрицательный хирургический край не является абсолютной защитой от рецидива [343].

7.1.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методикам радикальной нефрэктомии и резекции почки

Резюме по данным литературы	УД
Лапароскопическая радикальная нефрэктомия имеет более низкую травматичность по сравнению с открытой операцией	1b
Краткосрочные онкологические результаты для опухолей T1-T2a после лапароскопической и открытой радикальной нефрэктомии сопоставимы	2a
Резекцию почки можно выполнить открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом, в зависимости от опыта и навыков хирурга	2b
Робот-ассистированная и лапароскопическая резекция почки дают преимущество по времени госпитализации и объему кровопотери по сравнению с открытой резекцией почки	2b
Частота положительного хирургического края выше после резекции почки, чем радикальной нефрэктомии	3
Чрезбрюшинная и ретроперитонеоскопическая резекция почки сопоставимы по частоте послеоперационных и общих осложнений, показателям положительного хирургического края и функции почки	2b
Количество резекций почки в клинике влияет на частоту осложнений, положительного хирургического края и время тепловой ишемии	3
Радикальная нефрэктомия при положительном хирургическом крае является во многих случаях избыточным лечением	3

Рекомендации	СР
Пациентам с опухолями T2 и локализованным ПКР, при которых нельзя выполнить резекцию почки, показана лапароскопическая радикальная нефрэктомия	Сильная
Не следует проводить малоинвазивную радикальную нефрэктомию пациентам с опухолями стадии T1, которым можно выполнить резекцию почки другим доступом, включая открытый	Сильная
Малоинвазивные операции не показаны, если они могут отрицательно влиять на онкологические, функциональные или периоперационные результаты	Сильная
Пациентам с положительным хирургическим краем требуется более интенсивное наблюдение, особенно при повышении стадии до pT3a	Слабая

7.1.4. Нехирургические подходы в качестве альтернативы хирургическому лечению

7.1.4.1. Сравнение хирургического и нехирургического лечения

В популяционных исследованиях показана более низкая канцероспецифическая смертность у больных с размером опухоли <4 см, которым проводилось хирургическое лечение (радикальная нефрэктомия или резекция почки), по сравнению с наблюдением [263, 344, 345]. Следует отметить, что пациенты в группе наблюдения были старше, у них было хуже общее состояние и они были менее подходящими кандидатами на операцию. Смертность по неонкологическим причинам в группе наблюдения значительно превышала аналогичные показатели в группе хирургического лечения [344]. При анализе пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) в группе хирургического лечения не выявлено преимуществ в канцероспецифической смертности [346–348].

7.1.4.2. Наблюдение

У пациентов пожилого возраста и с сопутствующими заболеваниями с инцидентальными небольшими образованиями почки показана низкая канцероспецифическая смертность и высокая смертность по другим причинам [349, 350]. Активное наблюдение определяется как мониторинг размера опухоли с помощью методов визуализации (УЗИ, КТ или МРТ) с отсроченным хирургическим лечением при прогрессировании опухоли [319]. Концепция активного наблюдения отличается от выжидательной тактики, которая предназначена для пациентов с сопутствующими заболеваниями, не позволяющими проводить какое-либо активное лечение. Им не требуется повторная инструментальная диагностика до появления клинических симптомов.

В самой крупной из опубликованных серий активного наблюдения в большинстве случаев рост опухоли был медленным, а прогрессирование с развитием метастазов отмечалось лишь у очень небольшого числа пациентов [352, 353].

В одноцентровом исследовании, в котором сравнивали результаты лечения пациентов ≥ 75 лет, показана более низкая общая выживаемость в группе активного наблюдения и нефрэктомии по сравнению с резекцией почки при опухолях стадии T1. По данным многофакторного анализа, после поправок на возраст, сопутствующие заболевания и другие переменные тактика ведения не влияла на общую выживаемость [349]. В другом сравнительном исследовании радикальной нефрэктомии, резекции почки и активного наблюдения больных с опухолями почки стадии T1a при длительности наблюдения 34 месяца не выявлено различий в общей и канцероспецифической выживаемости [354]. В проспективное нерандомизированное исследование Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) включено 497 пациентов с размером опухоли <4 см, которые выбирали активное наблюдение или первичное лечение. Больные в группе активного наблюдения были старше, с большим числом сопутствующих заболеваний, меньшим размером опухоли и чаще с двусторонними и множественными опухолями. Общая медиана скорости роста небольших образований почки составила 0,09 см в год при медиане наблюдения 1,83 года. При более длительном наблюдении отмечалось уменьшение скорости роста и различий. В группе наблюдения ни у одного из пациентов не развились метастазы и не было смертей от ПКР [355, 356].

Показатели двух- и пятилетней общей выживаемости в группе лечения и наблюдения составили 98 и 96%, 92 и 75% соответственно ($p = 0,06$), а пятилетняя канцероспецифическая выживаемость составила 99 и 100% соответственно ($p = 0,3$). По данным регрессионной модели, при относительно небольшой длительности исследования активное наблюдение не было прогностическим фактором общей или канцероспецифической выживаемости [355]. В целом как кратко-, так и среднесрочные онкологические результаты показывают, что у отдельных пациентов пожилого возраста и/или больных с сопутствующими заболеваниями тактика активного наблюдения является подходящей для первичной оценки небольших образований почек с возможным переходом к лечению в случае прогрессирования [351–353, 357–360].

В многоцентровом проспективном исследовании оценивали качество жизни пациентов в группе раннего лечения и активного наблюдения. В группе вмешательства у больных исходно были выше показатели качества жизни, в особенности по физическому здоровью. Субъективное ощущение более высокого уровня физического здоровья сохранялось на протяжении как минимум года после лечения. В группе активного наблюдения не наблюдалось отрицательного влияния на психическое здоровье, включая домены депрессии и тревоги [361].

В группе из 136 пациентов с подтвержденным на биопсии ПКР небольшого размера проводилось активное наблюдение (медиана 5,8 года, межквартильный размах 3,4-7,5 года). Темпы роста сПКР были выше, чем у пПКР 1-го типа (в среднем 0,25 и 0,02 см/год, $p = 0,0003$). Прогрессирование наблюдалось в 60 случаях (44,1%), включая быстрый рост (удвоение объема, $n = 49$ [82%]), увеличение до размера >4 см ($n = 7$, [12%]); 4 пациента соответствовали обоим критериям (6,7%). У 6 больных с сПКР развились отдаленные метастазы [362].

7.1.4.3. Роль биопсии опухоли почки перед активным наблюдением

Гистологические характеристики небольших образований почки, определенные при биопсии, позволяют отобрать пациентов с низким риском прогрессирования опухоли на основании степени злокачественности и подтипа, которым можно безопасно проводить активное наблюдение. Морфологическое исследование также помогает определить схему наблюдения. В самой крупной когорте пациентов с подтвержденным на биопсии спорадическим ПКР небольшого размера, которым проводилось активное наблюдение, наблюдались сильные различия в темпах роста и прогрессировании между различными подтипами. сПКР растет быстрее, чем пПКР 1-го типа (0,25 и 0,02 см/год в среднем соответственно, $p = 0,0003$) [362].

7.1.4.4. Методы абляции

7.1.4.4.1. Роль биопсии опухоли почки

Перед абляцией опухоли необходимо проводить биопсию (см. разделы 5.3 «Биопсия опухоли почки» и 5.4 «Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака»). По данным литературы, до 45% пациентов проводится термальная абляция по поводу доброкачественных опухолей или образований неопределенного характера [363, 364]. Биопсия опухоли почки представляет собой отдельное вмешательство, которое позволяет значительно снизить риск избыточного лечения, поскольку 80% пациентов с доброкачественными образованиями не будет выполнена термальная абляция [332]. В ряде публикаций показано, что онкологические результаты после термальной абляции зависят от подтипа ПКР, который следует учитывать при выборе тактики лечения. В исследовании 229 пациентов с ПКР стадии cT1a (средний размер 2,5 см), которым проводилась РЧА, пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 90% для сПКР и 100% для пПКР (80 месяцев: 100 и 87% соответственно, $p = 0,04$) [365]. В другой публикации общая эффективность термальной абляции составила 90,9% при сПКР и 100% при пПКР [366]. В исследовании, посвященном сравнению РЧА и резекции почки при сПКР стадии cT1b, получены менее благоприятные результаты в группе РЧА, несмотря на отсутствие различий при несветлоклеточном ПКР [367]. Кроме того, пациенты с ПКР высокого риска или метастазами могут выбирать другое лечение вместо термальной абляции. Наконец, пациентам без биопсии или ее недиагностическом результате часто устанавливают диагноз ПКР и проводят ненужные рентгенологические методы диагностики или лечение.

7.1.4.4.2. Криоабляция по сравнению с резекцией почки

Криоабляция проводится чрескожным или лапароскопическим доступом с технической эффективностью в $>95\%$ случаев [368]. В сравнительных исследованиях лапароскопической и чрескожной криоабляции не показано различий в общей частоте осложнений [369–371]. В другом исследовании получены сопоставимые показатели общей и канцероспецифической выживаемости, а также ВБП у 145 пациентов после лапароскопической криоабляции с более длительным наблюдением и 118 больных после чрескожной криоабляции при более коротком наблюдении [370]. При использовании чрескожного доступа ниже средняя длительность госпитализации [370–372]. Согласно результатам систематического обзора, который включал 82 статьи, частота осложнений составляет от 8 до 20%, и они в большинстве случаев имеют легкую степень [373]. Несмотря на отсутствие точного определения рецидива, авторы описали более низкую безрецидивную выживаемость по сравнению с резекцией почки.

У пациентов с опухолями стадии cT1a показаны благоприятные онкологические результаты после криоабляции. В исследовании 308 пациентов с опухолями стадии cT1 и cTb, которым проводилась чрескожная криоабляция, частота местного рецидива составила 7,7 и 34,5% соответственно, а безрецидивная выживаемость во всей когорте – 92,5% через 1 год, 89,3% через 2 года

и 86,7% через 3 года. При многофакторном регрессионном анализе показано, что риск прогрессирования повышался на 32% при увеличении размера опухоли на 1 см (отношение риска (ОР) 1,32, $p < 0,001$). Среднее снижение СКФ составило 11,7 мл/мин/1,73 м² [374]. В другом крупном исследовании 220 больных с подтвержденным на биопсии ПКР стадии cT1 пятилетняя выживаемость без местного рецидива составила 93,9%, а выживаемость без отдаленных метастазов – 94,4% [368]. В исследовании, включавшем 134 пациента с ПКР стадии T1 (медиана размера 2,8 см), которым проводилась чрескожная криоабляция, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 94% [375].

Частота местного рецидива значительно возрастает при опухолях стадии cT1b. Через 3 года местный рецидив отсутствовал всего у 60,3% пациентов [376]. В другой публикации ВБП через 12 месяцев составила 66,7% [377]. Кроме того, по данным последнего анализа, пятилетняя канцероспецифическая смертность достигает 7,6–9% [378, 379]. При многофакторном анализе показано, что криоабляция опухолей стадии T1b связана с 2,5-кратным повышением риска смерти от ПКР по сравнению с резекцией почки [378].

При рецидиве после первичной криоабляции часто проводится повторная криоабляция, но через 2 года всего у 45% больных отсутствуют признаки опухоли [380].

7.1.4.4.3. Радиочастотная абляция

РЧА может выполняться лапароскопическим или чрескожным доступом. В литературе опубликованы результаты трех исследований, в которых сравнивали лапароскопическую или чрескожную РЧА у пациентов с опухолями стадии cT1a [381–384]. Частота осложнений составила 29%, но в основном они имели легкую степень. Показатели осложнений в группе лапароскопической и чрескожной абляции были сопоставимы.

Первичная техническая эффективность при оценке в ранние сроки (1 месяц) после одного сеанса РЧА составляет 94% для опухолей стадии cT1a и 81% для опухолей стадии cT1b [385]. Как правило, повторная РЧА позволяет достичь общих показателей технической эффективности >95% за один и более сеансов [386].

Описаны отдаленные (более 5 лет) результаты РЧА. Пятилетняя общая выживаемость составляет 73–79% [385, 386], что связано с отбором пациентов. Онкологические результаты лечения больных с опухолями стадии cT1a выглядят благоприятными. Десятилетние показатели безрецидивной выживаемости достигают 82%, но снижаются до 68% при размере опухоли >3 см [386]. В исследовании, посвященном опухолям стадии cT1b (4,1–7,0 см), пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 74,5–81% [385, 387]. Хотя онкологические результаты уступают показателям после хирургического лечения, сравнительные данные имеют серьезные неточности (см. раздел 7.1.4.3.4). В большинстве случаев рецидив является местным и редко развивается в сроки более 5 лет [386, 387].

7.1.4.4.4. Сравнение абляции опухоли и резекции почки

Рабочая группа провела систематический обзор исследований по протоколу (включавших >50 пациентов), посвященных сравнению термальной абляции и резекции почки при образованиях стадии T1N0M0 [7]. Всего включено 26 сравнительных РКИ, опубликованных с 2000 по 2019 г. ($n = 16\,780$). В четырех исследованиях сравнивали лапароскопическую термальную абляцию и лапароскопическую/робот-ассистированную резекцию почки; в 16 исследованиях – лапароскопическую или чрескожную термальную абляцию с открытой, лапароскопической или робот-ассистированной резекцией почки; в двух исследованиях – различные техники термальной абляции и в четырех – термальную абляцию с резекцией почки и радикальной нефрэктомией. В этом систематическом обзоре показана безопасность термальной абляции в качестве метода лечения опухолей почки стадии T1 в отношении осложнений и нежелательных явлений, хотя еще не определена отдаленная онкологическая безопасность по сравнению с резекцией почки. Основной причиной неопределенности стало качество опубликованных данных; большинство исследований были ретроспективными обсервационными с плохо подобранной контрольной группой или без нее и коротким периодом наблюдения. Во многих исследованиях плохо описан или отсутствовал метод сравнения. Кроме того, имеются сильные методологические различия. Другим важным ограничением было отсутствие четких критериев эффективности. Даже при описании первичного оцениваемого критерия, например общей выживаемости, трудно интерпретировать данные из-за различной длительности и характера наблюдения. Рабочая группа также проанализировала опубликованные систематические обзоры с помощью инструмента AMSTAR 2 – они имеют критически низкий или низкий уровень [7].

По данным ряда несравнительных исследований, абляция опухоли связана с хорошей отдаленной выживаемостью [388, 389]. Из-за отсутствия контрольной группы эти результаты имеют большую неопределенность. Остается непонятным, связана ли выживаемость с низким агрессивным потен-

циалом или терапевтической эффективностью термальной абляции по сравнению с резекцией почки. Кроме того, результаты сравнительных исследований свидетельствуют о более низких онкологических показателях после термальной абляции, включая частоту местного рецидива, отдаленных метастазов и канцероспецифическую смертность [261, 378, 379, 390, 391]. Вероятно, что между термальной абляцией и активным наблюдением отсутствует клинически значимое различие в пятилетней канцероспецифической смертности [345].

Рабочая группа пришла к выводу, что опубликованных данных недостаточно, чтобы оценить эффективность термальной абляции по сравнению с резекцией почки. Учитывая неопределенность и наличие доказательств низкого уровня, термальную абляцию можно рекомендовать только ослабленным пациентам и/или при наличии хронических заболеваний и небольшом размере образования почки.

7.1.4.4.5. Стереотаксическая абляция

В последние годы появляются публикации о том, что стереотаксическая аблятивная лучевая терапия (SABR) может быть вариантом лечения для неоперабельных пациентов с локализованным ПКР стадии cT1a и cT1b. Схема облучения обычно включает 26 Гр за одну фракцию, три фракции по 14 Гр или пять фракций по 6 Гр [392, 393]. По данным систематического обзора несравнительных исследований с одной группой, в 97,2% случаев отсутствует местный рецидив, а среднее изменение СКФ составляет 7,7 мл/мин/1,73 м². Нежелательные явления 3-й или 4-й степени развились в 1,5% случаев. При этом на биопсии после SABR часто выявляются живые опухолевые клетки, хотя их клиническое значение остается неизвестным [393]. Несмотря на перспективные ранние результаты, необходимо получить больше данных из РКИ.

7.1.4.4.6. Другие методы абляции

В ряде исследований показана эффективность других методов абляции, включая микроволновую абляцию, лазерную абляцию, абляцию сфокусированным высокоинтенсивным ультразвуком и необратимую электропорацию. Тем не менее в настоящее время эти методы остаются экспериментальными.

Наиболее убедительные данные получены для чрескожной микроволновой абляции. В исследовании 185 пациентов с медианой наблюдения 40 месяцев пятилетние показатели местного прогрессирования составили 3,2%, а у 4,3% больных развились отдаленные метастазы [394]. Метод также выглядит эффективным при опухолях стадии cT1b [395]. Опубликованные данные по криоабляции, РЧА и микроволновой абляции свидетельствуют об их эквивалентности при краткосрочном наблюдении в отношении осложнений, онкологических и функциональных результатов [396].

7.1.4.4.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по нехирургическим подходам в качестве альтернативы хирургическому лечению

Резюме по данным литературы	УД
Большинство анализов популяционных исследований показывают более низкую канцероспецифическую смертность после хирургического лечения по сравнению с наблюдением	3
В когорте активного наблюдения показан медленный рост небольших опухолей почки в большинстве случаев, а прогрессирование до развития метастазов встречается редко (1–2%)	3
В исследованиях с низким уровнем доказательств показана высокая частота рецидивов после РЧА опухолей размером >3 см и криоабляции опухолей размером >4 см	3
Результаты исследований низкого качества свидетельствуют о более высокой частоте местного рецидива после малоинвазивных методов лечения по сравнению с резекцией почки, но качество опубликованных данных не позволяет сделать однозначные выводы	3

Рекомендации	УР
При небольших опухолях почки ослабленным пациентам и/или больным с сопутствующими заболеваниями можно предлагать активное наблюдение или термальную абляцию	Слабая
Чрескожная биопсия опухоли почки показана перед, а не во время термальной абляции	Сильная
Необходимо информировать пациентов, которым предлагается активное наблюдение или термальная абляция, о недостатках/преимуществах в отношении онкологических результатов и осложнений	Сильная
Термальная абляция не показана на рутинной основе при опухолях почки размером >3 см, а криоабляция – при опухолях размером >4 см	Слабая

7.2. Лечение местно-распространенного почечно-клеточного рака

7.2.1. Введение

Кроме данных литературы и рекомендаций, представленных в разделе 7.1 по локализованному ПКР, предложен ряд стратегий лечения для пациентов с местно-распространенным ПКР.

7.2.2. Роль поражения лимфоузлов при местно-распространенном почечно-клеточном раке

При местно-распространенном ПКР роль ЛАЭ остается противоречивой. В единственном РКИ не выявлено преимуществ в выживаемости, однако в него включено много пациентов с локализованным ПКР [275]. В публикациях, в которых оценивали роль ЛАЭ в условиях местно-распространенного ПКР, получены противоречивые результаты, как и в систематических обзорах. Bhindi и соавт. не смогли показать преимущества в выживаемости у пациентов с высоким риском прогрессирования, которым выполнена ЛАЭ [397]. В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Luo и соавт. и включавшем 13 исследований, выявлено преимущество в выживаемости у больных с местно-распространенным ПКР при выполнении ЛАЭ [398]. В подгруппе пациентов с местно-распространенным ПКР (cT3-T4NxM0) ЛАЭ позволила увеличить общую выживаемость (ОР 0,73, 95% ДИ 0,60–0,90, $p = 0,003$).

7.2.2.1. Лечение пациентов без клинических признаков поражения лимфоузлов (cN-)

При стадии cN- вероятность выявления метастазов в ЛУ составляет от 0 до 25% и зависит в основном от размера опухоли и наличия отдаленных метастазов [399]. При отсутствии поражения ЛУ на методах визуализации ЛАЭ показана только при выявлении увеличенных или пальпируемых ЛУ во время операции [400], по крайней мере для стадирования, определения прогноза и схемы наблюдения, хотя влияние на онкологические результаты не доказано [277, 397]. Также остается противоречивым, необходимо ли расширять ЛАЭ и удалять забрюшинные ЛУ при опухолях стадии cN- [276].

7.2.2.2. Лечение пациентов с клиническими признаками поражения лимфоузлов (cN+)

При стадии cN+ вероятность выявления метастазов в ЛУ составляет от 10,3% при ПКР стадии cT1 до 54,5% при местно-распространенном ПКР. При наличии клинически увеличенных ЛУ (cN+) проведение ЛАЭ всегда оправданно [400], по крайней мере для стадирования, определения прогноза и схемы наблюдения, хотя влияние на онкологические результаты не доказано [277, 397].

7.2.3. Лечение местно-распространенного нерезектабельного почечно-клеточного рака

При местно-распространенном неоперабельном ПКР рекомендуется проводить многопрофильное обсуждение с участием урологов, медицинских онкологов и лучевых терапевтов для обеспечения максимального контроля над опухолью, болевым синдромом и проведения наилучшей поддерживающей терапии. У пациентов с неоперабельной опухолью эмболизация позволяет купировать макрогематурию или боль в боку [291, 292, 401]. Проведение системной терапии для уменьшения размера опухоли остается экспериментальным подходом, и его нельзя рекомендовать вне рамок клинических исследований.

7.2.4. Лечение почечно-клеточного рака с опухолевым тромбом

Образование опухолевого тромба в нижней полой вене у пациентов с ПКР представляет собой важный неблагоприятный прогностический фактор. Как правило, пациентам с опухолевым тромбом проводится удаление почки вместе с тромбом. Агрессивное хирургическое лечение широко применяется в качестве стандартного подхода [402–410].

7.2.4.1. Доказательная база по хирургическому лечению пациентов с опухолевым тромбом

Данные о том, следует ли оперировать пациентов с опухолевым тромбом, получены из серий наблюдений. В одном из крупнейших из опубликованных к настоящему времени исследований [407] авторы обнаружили, что более протяженный тромбоз не связан с диссеминацией опухоли в ЛУ, перинефральную жировую клетчатку или появлением отдаленных метастазов. Таким образом, всем пациентам с опухолевым тромбом без отдаленных метастазов, а также с приемлемым общим состоянием показано хирургическое лечение, вне зависимости от протяженности опухолевого тромбоза на момент диагностики. В каждом случае необходимо индивидуально выбирать хирургическую технику и доступ, в зависимости от протяженности опухолевого тромба.

7.2.4.2. Доказательная база различных хирургических стратегий

Рабочая группа провела систематический анализ, который включал только сравнительные исследования, посвященные лечению ПКР с опухолевым тромбом без метастазов [411, 412]. В анализ включено

всего пять исследований, в которых с высокой вероятностью имеются методологические неточности. Малоинвазивные техники позволяют уменьшить время операции по сравнению со стандартной срединной стернотомией [413-416]. Хирургический метод зависит от уровня опухолевого тромба и степени окклюзии просвета нижней полой вены [411, 413, 414, 417]. Остаются неясными относительные преимущества и недостатки других стратегий и подходов, касающихся доступа к нижней полой вене, роли кавафилтра и шунтирования.

7.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечно-клеточного рака с опухолевым тромбом

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с местно-распространенным ПКР вследствие клинических признаков поражения ЛУ не доказано преимущество ЛАЭ в отношении выживаемости, но она имеет важное значение для стадирования, прогноза и наблюдения	3
Данные низкого качества свидетельствуют о том, что пациентам с опухолевым тромбом при отсутствии отдаленных метастазов необходимо проводить хирургическое лечение	3

Рекомендации	СР
При клинических признаках поражения ЛУ можно выполнить ЛАЭ с целью стадирования, определения прогноза и схемы наблюдения	Слабая
Удаление пораженной почки и тромба из нижней полой вены показано пациентам с ПКР при отсутствии отдаленных метастазов	Сильная
При мПКР необходимо обсуждать целесообразность хирургического лечения с многопрофильной командой	Слабая

7.2.5. Неoadъювантная и адъювантная терапия

В настоящее время в клинических исследованиях изучают неoadъювантную терапию. В систематическом обзоре, включающем 10 ретроспективных исследований и два РКИ, не показано увеличения выживаемости при проведении адъювантной лучевой терапии [418].

Влияние на общую выживаемость опухолевой вакцины, вводимой в адъювантном режиме ряду пациентов с ПКР стадии Т3, которым проводилась нефрэктомия, остается недоказанным [419-423] (УД: 1b). Аналогичные данные получены в исследовании адъювантной терапии гирантуксимабом, моноклональным антителом против карбоангидразы IX (CAIX) (ARISER) [424].

К настоящему времени отсутствуют данные по эффективности адъювантной терапии ингибиторами VEGF-R или m-TOR. Опубликованы результаты нескольких РКИ, в которых сравнивали ингибиторы VEGF и плацебо [425-432]. В 2015 г. опубликованы результаты промежуточного анализа одного из самых крупных исследований по адъювантной терапии сунитинибом, сорафенибом и плацебо (ASSURE). В анализе не показано различий в канцероспецифической или общей выживаемости между лечебными группами и группой плацебо [425]. В 2018 г. опубликован обновленный анализ подгруппы плохого прогноза, по результатам которого пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе сунитиниба, сорафениба и плацебо составила 47,7, 49,9 и 50,0% соответственно, а пятилетняя общая выживаемость – 75,2, 80,2 и 76,5% (различия статистически незначимы). Результаты свидетельствуют об отсутствии эффективности адъювантной терапии сунитинибом и сорафенибом [425, 426].

В исследовании PROTECT рандомизировано 1135 пациентов в группу пазопаниба (n = 571) и плацебо (n = 564) в соотношении 1:1 [427]. После включения 400 пациентов в группу пазопаниба 800 мг и плацебо была изменена первичная конечная точка для определения безрецидивной выживаемости при приеме пазопаниба 600 мг. В первичном анализе безрецидивной выживаемости «по намеренному лечению» показано отсутствие различий в группе пазопаниба 600 мг (ОР 0,86; 95% ДИ 0,7–1,06; p = 0,16). При этом в анализе «по намеренному лечению» отмечалось улучшение безрецидивной выживаемости в группе пазопаниба 800 мг (ОР 0,69; 95% ДИ 0,61–0,94, 1,06; p = 0,02). В анализе «по намеренному лечению» не выявлено увеличения общей выживаемости в группе пазопаниба 600 мг: ОР 0,79 (0,57–1,09, p = 0,16). Результаты анализа

подгрупп свидетельствуют об улучшении безрецидивной выживаемости при приеме полной дозы. Кроме того, для ПКР отсутствует сильная связь между безрецидивной и общей выживаемостью [428].

В двойном слепом РКИ III фазы ATLAS пациенты в соотношении 1:1 получали акситиниб (5 мг 2 р/сут) или плацебо в течение <3 лет, но минимум 1 года. Лечение прекращалось в случае рецидива, появления второй опухоли, выраженной токсичности или отказа пациента. Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость. Всего рандомизировано 724 пациента (363 и 361 соответственно). Исследование было завершено преждевременно после заранее запланированного промежуточного анализа по достижении 203 событий. По данным независимого центрального анализа между группами отсутствовали различия в безрецидивной выживаемости (ОР: 0,870, 95% ДИ: 0,660–1,147, $p=0,3211$). К моменту завершения исследования не удалось получить данные по общей выживаемости. Несмотря на сопоставимые показатели нежелательных явлений (99% и 92%) и серьезных нежелательных явлений (19% и 14%), в группе акситиниба чаще наблюдалась токсичность 3–4-й степени (61% и 30%) [431].

Исследование S-TRAC включало 615 пациентов, рандомизированных в группу сунитиниба и плацебо [433]. Результаты свидетельствуют о преимуществе сунитиниба перед плацебо в отношении канцероспецифической выживаемости (ОР 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98; $p = 0,03$), но данные по общей выживаемости остаются незрелыми. Частота осложнений 3–4-й степени в группе сунитиниба составила 60,5%, что отразилось в статистически значимом различии в качестве жизни, связанном с потерей аппетита и диареей [432]. Обновленные результаты исследования опубликованы в 2018 г. Данные по безрецидивной выживаемости статистически значимо не изменились (ОР 0,74; 95% ДИ 0,55–0,99, $p = 0,04$), и ни в одной из групп не достигнута медиана общей выживаемости (ОР 0,92, 95% ДИ 0,66–1,28, $p = 0,6$) [432].

В последнее РКИ SORCE, в котором изучали адъювантную терапию сорафенибом в течение 1 и 3 лет, также были включены пациенты с несветлоклеточным ПКР [434]. У больных группы высокого риска не выявлено различий в безрецидивной или общей выживаемости, как и у пациентов с сПКР. Медиана безрецидивной выживаемости не была достигнута ни в группе 3-летней терапии сорафенибом, ни в группе плацебо (ОР: 1,01, 95% ДИ: 0,83–1,23; $p = 0,95$). При этом получено различие по общей выживаемости (ОР: 1,06, 95% ДИ: 0,82–1,38; $p = 0,638$). Более чем половина пациентов прекратили прием препарата через 12 месяцев. Частота нежелательных явлений ≥ 3 -й степени в группе 1- и 3-летней терапии сорафенибом составила 58,6% и 63,9% соответственно [434].

В настоящее время ожидается публикация результатов РКИ по адъювантной терапии эверолимусом (EVEREST) у пациентов с ПКР.

Опубликован метаанализ РКИ III фазы по адъювантной терапии ингибиторами ТКИ у пациентов с сПКР [435]. В общей популяции объединенное ОР общей и безрецидивной выживаемости составило 0,89 (95% ДИ 0,76–1,04) и 0,84 (95% ДИ 0,76–0,93) соответственно, а безрецидивной выживаемости у пациентов группы благоприятного и плохого прогноза – 0,98 (95% ДИ 0,82–1,17) и 0,85 (95% ДИ 0,75–0,97) соответственно. Таким образом, адъювантная терапия ингибиторами ТКИ не дает преимуществ в общей выживаемости. Тем не менее в общей популяции и группе плохого прогноза показано увеличение безрецидивной выживаемости, что указывает на важность правильного отбора пациентов с ПКР для адъювантной терапии. При этом необходимо взвешивать эффективность и серьезную токсичность терапии.

В заключение, в настоящее время не доказано преимущество адъювантной терапии ингибиторами VEGF-R/ТКИ у пациентов с ПКР группы плохого прогноза после нефрэктомии. Европейское медицинское агентство не одобрило сунитиниб для адъювантной терапии у взрослых пациентов с ПКР плохого прогноза после нефрэктомии.

Ингибиторы иммунных контрольных точек, разработанные для восстановления и усиления активности иммунной системы против опухолевых клеток, имеют высокую эффективность при метастатических опухолях. В ряде исследований изучали данные препараты при мПКР, после чего произошла революция в подходах к лечению. Внедрение данных препаратов в клиническую практику привело к проведению третьего поколения исследований по адъювантной терапии, в которых изучают ингибиторы рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) ниволумаб (PROSPER; NCT03055013), пембролизумаб (KEYNOTE-564; NCT03142334), а также ингибиторы лиганда рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) атезолизумаб (IMmotion010; NCT03024996) и дурвалумаб (RAMPART (Renal Adjuvant MultiPle Arm Randomised Trial); NCT03288532). В большинство исследований продолжается набор пациентов, и их результаты ожидаются в 2022–2023 г., кроме исследования KEYNOTE-564.

В исследовании Keynote-564 впервые описано преимущество по безрецидивной выживаемости в качестве первичной конечной точки [436]. В нем сравнивали пембролизумаб (17 циклов каждые 3 недели) и плацебо в качестве адъювантной терапии у 994 пациентов группы промежуточного (pT2, G4 или саркоматоидные характеристики, N0 M0; или pT3, любая G, N0, M0) или высокого риска (pT4, любая G N0 M0; или любая pT и G, N+, M0) или с ПКР стадии M1 (без признаков заболевания после удаления первичной опухоли с полной резекцией мягкотканых метастазов в сроки <12 месяцев после нефрэктомии). Медиана наблюдения, определяемая как время от рандомизации до цензурирования данных, составила 24,1 месяца. Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость по оценке исследователя. В группе пембролизумаба наблюдалось статистически значимое улучшение показателя (отношение риска: 0,68, 95% ДИ: 0,53–0,87, $p = 0,001$). Рассчитанная 24-месячная безрецидивная выживаемость составила 77% и 68% соответственно. Преимущество в выживаемости наблюдалось для разных подгрупп, включая пациентов со стадией M1/без признаков заболевания после хирургического лечения ($n = 58$ [6%]). Благодаря применимости в клинической практике, оцениваемая исследователем безрецидивная выживаемость выглядит более предпочтительным критерием, чем установленная при центральном пересмотре. Кроме того, показана статистически незначимая тенденция к преимуществу в общей выживаемости в группе пембролизумаба (отношение риска: 0,54, 95% ДИ: 0,30–0,96, $p = 0,0164$). Период наблюдения был небольшим, и в исследовании наблюдалось небольшое количество летальных исходов (2-летняя общая выживаемость составила 97% и 94% соответственно). Нежелательные явления 3-5-й степени развились у 32% и 18% больных соответственно. При оценке качества жизни по шкале FKS-DRS и QLQ30 ни в одной из групп не наблюдалось статистически или клинически значимого снижения качества жизни, связанного со здоровьем, или показателя шкалы симптомов.

После анализа по методу GRADE рабочая группа достигла консенсуса и оценила рекомендацию по адъювантной терапии пембролизумабом у пациентов с операбельным ПКР высокого риска (по критериям исследования) как слабую до получения окончательных данных по выживаемости [437]. Хотя ранее не рекомендовалось назначать сунитиниб, несмотря на преимущество в безрецидивной выживаемости при отсутствии различий в общей выживаемости [432, 433, 438], рабочая группа приняла решение по адъювантной терапии пембролизумабом по следующим причинам:

- ингибиторы иммунных контрольных точек отличаются по механизму действия от ингибиторов VEGFR и TKI. В неотобранной по экспрессии PD-1 группе пациентов с мПКР частота полного ответа составила 16% [439]. Несмотря на отсутствие окончательных данных по общей выживаемости, ранние показатели вероятно можно связать с пациентами со стадией M1, и рабочая группа не может исключить, что при более длительном наблюдении появится преимущество в выживаемости. Этого не наблюдалось в исследовании адъювантной терапии сунитинибом (STRAC) [432, 436].
- пембролизумаб лучше переносится, чем сунитиниб, и не приводит к снижению качества жизни по сравнению с плацебо, в отличие от сунитиниба [436, 440].
- в ряде исследований адъювантной терапии ингибиторами VEGFR не показано преимущества в безрецидивной выживаемости для сунитиниба или других ингибиторов, что подтверждено в метаанализе [441].

Рабочая группа выделила следующие аспекты, вызывающие настороженность, на основании которых рекомендация имеет слабую силу:

- большая часть пациентов после радикального лечения получает терапию, которая может быть излишней и связана с риском осложнений.
- профиль переносимости выглядит приемлемым, но частота нежелательных явлений 3–5-й степени в группе пембролизумаба была выше на 14,7% по сравнению с плацебо (развились примерно у 1/3 пациентов). Около 18% больных были вынуждены прекратить терапию на ранних сроках по причине нежелательных явлений, что в широком смысле может отражать переносимость.
- нежелательные явления со стороны эндокринной системы могут потребовать пожизненной терапии.
- не опубликовано других исследований по ингибиторам иммунных контрольных точек, в связи с чем нельзя провести метаанализ.
- не представлены данные по биомаркерам для прогнозирования эффективности терапии и нежелательных явлений.
- не опубликованы окончательные данные по общей выживаемости.

Таблица 7.1. Обновленные рекомендации ЕАУ по адъювантной терапии сПКР высокого риска [437]

Исследование III фазы по ингибиторам адъювантной терапии у пациентов с ПКР ингибиторами PD-1						
Исследование	Число пациентов	Экспериментальная группа	Первичный оцениваемый критерий	Группы риска	Безрецидивная выживаемость (месяцы) Медиана (95% ДИ) Отношение риска	Общая выживаемость (месяцы) Медиана (95% ДИ) Отношение риска
Keynote-564 NCT03142334 Медиана наблюдения 24,1 месяца [436]	994	Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 недели (17 циклов) и плацебо	Безрецидивная выживаемость в анализе «по намеренному лечению» по оценке исследователя	Промежуточный-высокий Стадия pT2, G4 или саркоматоидные характеристики Стадия pT3, любая G Высокий риск: pT4, любая G, pN1 Стадия M1 без признаков заболевания: cM0 после резекции единичных метастазов в течение последних 12 месяцев	(анализ «по намеренному лечению») Пембролизумаб: не описана (не установлена) Плацебо: не описана (не установлена) Отношение риска: 0,68 (95% ДИ: 0,53-0,87) p < 0,002 Безрецидивная выживаемость через 24 месяца: Пембролизумаб: 77,3% Плацебо: 68,1%	(анализ «по намеренному лечению») Пембролизумаб: не описана (не установлена) Плацебо: не описана (не установлена) Отношение риска: 0,54 (95% ДИ: 0,30-0,96); статистически незначимо Пропорция пациентов, оставшихся в живых через 24 месяца: Пембролизумаб: 96,6% Плацебо: 93,5%

7.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии

Резюме по данным литературы	УД
Адъювантная терапия цитокинами не увеличивает выживаемость после нефрэктомии	1b
В единственном РКИ показано улучшение ВБП, но не общей выживаемости у отдельных пациентов группы высокого риска	1b
Адъювантная терапия сорафенибом, пазопанибом, эверолимусом, гирентуксимабом или акситинибом не повышает безрецидивную или общую выживаемость после радикальной нефрэктомии	1b
Адъювантная терапия пембролизумабом после нефрэктомии у пациентов с ПКР высокого риска улучшает ВБП	1b
В РКИ показано, что адъювантная терапия пембролизумабом улучшает безрецидивную выживаемость у отдельных пациентов группы промежуточного/высокого или высокого риска или больных с ПКР стадии M1 без признаков заболевания после хирургического лечения	1b
В настоящее время продолжаются РКИ по адъювантной терапии, в которых оценивают преимущество адъювантной иммунотерапии после нефрэктомии у пациентов группы высокого риска	1b

Рекомендации	СР
Адъювантная терапия сорафенибом, пазопанибом, эверолимусом, гирентуксимабом или акситинибом не показана	Сильная
После хирургического лечения сПКР плохого прогноза не показана адъювантная терапия сунитинибом	Слабая
После радикального хирургического лечения сПКР с риском рецидива по критериям исследования* показана адъювантная терапия пембролизумабом	Слабая

*pT2G4 или pT3 любая G; pT4 любая G; pN+ любая G.

7.3. Местно-распространенный/метастатический почечно-клеточный рак

7.3.1. Местное лечение местно-распространенного/метастатического почечно-клеточного рака

7.3.1.1. Циторедуктивная нефрэктомия

Хирургическое вмешательство приводит к излечению лишь при условии удаления всех определяемых опухолевых очагов. В это число входят пациенты с первичной опухолью и одним или несколькими резектабельными метастазами. У большинства больных с метастазами циторедуктивная нефрэктомия носит паллиативный характер и после нее требуется системная терапия. В комбинированном анализе двух исследований, в которых сравнивали циторедуктивную нефрэктомию в сочетании с иммунотерапией и иммунотерапию в режиме монотерапии, у пациентов в группе комбинированного лечения были выше показатели отдаленной выживаемости [442].

При этом в современной клинической практике больше не проводится иммунотерапия на основе ИФН. С целью оценки роли и последовательности циторедуктивной нефрэктомии в эру таргетной терапии проведен структурированный литературный поиск для анализа РКИ и систематических обзоров, опубликованных за период с 1 июля 2018 г. по 30 июня 2019 г. Всего найдено два РКИ [400, 443] и один описательный систематический обзор [444], включавший наряду с этими исследованиями еще 10 нерандомизированных. В РКИ не меньшей эффективности III фазы CARMENA, в котором сравнивали раннюю циторедуктивную нефрэктомию с последующей терапией сунитинибом и монотерапию сунитинибом, показано, что монотерапия не уступает по общей выживаемости комбинированной терапии [445]. В исследовании было включено 450 пациентов с метастатическим сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, из которых 226 рандомизировали в группу ранней циторедуктивной нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом, а 224 – в группу монотерапии сунитинибом. Медиана количества метастазов в обеих группах равнялась двум. В обеих группах медиана/средний объем измеряемых очагов по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1 составил 140 см³, из которых 80 см³ приходилось на первичную опухоль. В исследование не удалось набрать необходимое количество пациентов (576), и независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал управляющему комитету закрыть его. В анализе «по намеренному лечению» при медиане наблюдения 50,9 месяца медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 13,9 месяца по сравнению с 18,4 месяца в группе монотерапии сунитинибом (ОР 0,89; 95% ДИ 0,71–1,10). Результаты были сопоставимы для обеих групп прогноза. У пациентов группы промежуточного прогноза MSKCC (n = 256) медиана общей выживаемости составила 19,0 месяца в группе нефрэктомии и 23,4 месяца в группе сунитиниба (ОР 0,92; 95% ДИ 0,60–1,24), а у пациентов группы плохого прогноза (n = 193) – 10,2 и 13,3 месяца соответственно (ОР 0,86; 95% ДИ 0,62–1,17). Не меньшая эффективность была также подтверждена в двух анализах по протоколу, в которых учитывали пациентов в группе комбинированного лечения, которым или не была выполнена нефрэктомия (n = 16), или не назначался сунитиниб (n = 40), и больных в группе монотерапии, которые не получили сунитиниб (n = 11). Медиана ВБП при анализе «по намеренному лечению» составила 7,2 месяца в группе циторедуктивной нефрэктомии и 8,3 месяца в группе монотерапии сунитинибом (ОР 0,82; 95% ДИ 0,67–1,00). Показатели эффективности, определяемые как контроль над заболеванием после 12 недель, составили 36,6% в группе комбинированного лечения и 47,9% в группе сунитиниба (p = 0,022). Следует отметить, что 38 больным в группе монотерапии в последующем была выполнена циторедуктивная нефрэктомия из-за развития симптомов или полного или почти полного ответа. Медиана времени от рандомизации до вторичной циторедуктивной нефрэктомии составила 11,1 месяца.

В РКИ EORTC SURTIME показано, что последовательность циторедуктивной нефрэктомии и сунитиниба не влияет на ВБП (ОР 0,88; 95% ДИ 0,59–1,37; p = 0,569). Поскольку в исследование не набрано достаточного числа пациентов, его результаты имеют преимущественно описательный характер. При анализе вторичной конечной точки «по намеренному лечению» выявлено преимущество в общей выживаемости в пользу отсроченной циторедуктивной нефрэктомии с медианой общей выживаемости 32,4 месяца (14,5–65,3) по сравнению с 15,0 месяца (9,3–29,5) в группе ранней циторедуктивной нефрэктомии (ОР 0,57; 95% ДИ 0,34–0,95; p = 0,032). Вероятно, что отсроченное выполнение нефрэктомии

позволяет отобрать пациентов с резистентностью к системной терапии [446]. Это подтверждено в исследованиях II фазы с одной группой [444, 447]. Более того, по данным единственного РКИ, можно с некоторой осторожностью сделать вывод о безопасности отсроченной циторедуктивной нефрэктомии после терапии сунитинибом. Пациентам с плохим общим состоянием или мПКР группы плохого прогноза, небольшой первичной опухолью и большим объемом метастазов и/или саркоматоидной опухолью не рекомендуется выполнять циторедуктивную нефрэктомию [448]. Данная рекомендация подтверждается результатами исследования CARMENA [445]. Предварительная таргетная терапия ингибиторами VEGF-R с последующей циторедуктивной нефрэктомией выглядит целесообразной [449].

Рекомендации по терапии первой линии для пациентов, которым не проводилась нефрэктомия, изменились на комбинированную терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (см. раздел 7.4.2.4). Сунитиниб и другие ингибиторы VEGF/TKI в режиме монотерапии показаны только больным, которые не переносят иммунотерапию, или если она не доступна. В настоящее время не получено убедительных данных по циторедуктивной нефрэктомии у пациентов, которые получают иммунотерапию. При этом в первые исследования комбинированной иммунотерапии включено до 30% больных с первично-метастатическим ПКР, которым не проводилась нефрэктомия (таблица 7.2). ОР в анализе подгрупп, если доступно, свидетельствует о большей эффективности комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек по сравнению с монотерапией сунитинибом. В систематическом обзоре показано преимущество в общей выживаемости при выполнении циторедуктивной нефрэктомии у пациентов с мПКР, которым не требуется раннее назначение препаратов [444]. Эти данные подтверждаются в национальном реестровом исследовании, в котором наблюдалось преимущество в общей выживаемости во всех возрастных группах у больных, отобранных для первичной циторедуктивной нефрэктомии [450].

Таблица 7.2. Основные исследования по ингибиторам иммунных контрольных точек при первично-метастатическом ПКР

Исследование	Комбинация препаратов	Число и пропорция пациентов, которым не проводилась нефрэктомия	Число пациентов, которым проводилось лечение без нефрэктомии (комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек или сунитиниб)		Анализ подгрупп (ОР с 95% ДИ)	
			Комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек	Сунитиниб	ВБП	Общая выживаемость
CheckMate 214 [451]	Ипилимумаб + ниволумаб	187/847 (22%)	84	103	Не доступно	0,63 (0,42–0,94)
CheckMate 9ER [452]	Кабозантиниб + ниволумаб	196/651 (30,1%)	101	95	0,63 (0,43–0,92)	0,79 (0,48–1,29)
Javelin 101 [453]	Акситиниб + авелумаб	179/886 (20,2%)	90	89	0,75 (0,48–1,65)	Не доступно
KEYNOTE E-426 [455]	Акситиниб + пембролизумаб	143/861 (16,6%)	73	70	0,68 (0,45–1,03)	0,57 (0,36–0,89)
CLEAR [455]	Ленватиниб + пембролизумаб	179/714 (25,1%)	97	82	0,38 (0,31–0,48)	0,52 (0,31–0,86)

Результаты исследований CARMENA и SURTIME свидетельствуют, что при необходимости системной терапии эффективно раннее назначение препаратов. Хотя в настоящее время продолжаются РКИ, посвященные сравнению отсроченной циторедуктивной нефрэктомии и наблюдения с ингибиторами иммунных контрольных точек, включая комбинированную терапию, эксплоративные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности комбинации двух ингибиторов иммунных контрольных точек или ингибитора иммунных контрольных точек и ингибитора TKI в отношении первичной опухоли и метастатических очагов по сравнению с сунитинибом (табл. 7.2). В соответствии с исследованиями CARMENA и SURTIME, пациентам с мПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которым не проводилась операция, показана комбинированная терапия на основе ингибиторов иммунных контрольных точек. В случае достижения ответа можно рассмотреть выполнение циторедуктивной нефрэктомии.

7.3.1.1.1. Эмболизация первичной опухоли

У пациентов с противопоказаниями к операции или нерезектабельной опухолью эмболизация позволяет контролировать симптомы, включая макрогематурию или боль в боку [291, 292, 401] (см. рекомендации в разделе 7.1.2.2.4).

7.3.1.1.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению местно-распространенного/метастатического почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
По данным анализа вторичной конечной точки, отсроченная циторедуктивная нефрэктомия после терапии сунитинибом у пациентов с СПКР группы промежуточного прогноза дает преимущество в выживаемости и позволяет отобрать пациентов с ПКР, резистентных к системной терапии	2b
Монотерапия сунитинибом не уступает по эффективности ранней циторедуктивной цистэктомии с последующей терапией сунитинибом у пациентов группы промежуточного и плохого прогноза MSKCC, которым требуется системная анти-VEGF-терапия	1a
Циторедуктивная нефрэктомия с одновременным удалением солитарного или единичных метастазов позволяет улучшить выживаемость и отсрочить проведение системной терапии	3
Пациентам с ПКР группы плохого прогноза MSKCC или IMDC (≥ 4 факторов риска) циторедуктивная нефрэктомия не показана	1a
По данным сравнительного анализа, комбинированная терапия на основе ингибиторов иммунных контрольных точек позволяет увеличить ВБП и общую выживаемость у пациентов, которым не проводилась операция, по сравнению с сунитинибом	2b

Рекомендации	СР
Циторедуктивная нефрэктомия не показана пациентам с метастатическим ПКР группы плохого прогноза	Сильная
Ранняя циторедуктивная нефрэктомия не показана пациентам группы промежуточного прогноза MSKCC с бессимптомной синхронной первичной опухолью, которым требуется системная анти-VEGF-терапия	Слабая
Системная терапия без циторедуктивной нефрэктомии показана пациентам группы промежуточного прогноза MSKCC с бессимптомной синхронной первичной опухолью, которым требуется системная анти-VEGF-терапия	Слабая
При высокой эффективности системной терапии следует рассмотреть отсроченную циторедуктивную нефрэктомию	Слабая
Ранняя циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам с хорошим общим состоянием, которым не требуется системная терапия	Слабая
Ранняя циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам с олигометастатическим раком при возможности полного удаления опухоли и метастазов	Слабая

7.3.2. Местное лечение метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке

Рабочая группа провела систематический обзор местного лечения метастазов ПКР в любой из органов [456]. Проводилось сравнение метастазэктомии, различных методик лучевой терапии и отсутствия местного лечения. В качестве критериев эффективности оценивали общую и канцероспецифическую выживаемость, ВБП, местный контроль над симптомами и нежелательные явления. Кроме того, выполнена оценка риска систематических ошибок в исследованиях [457]. Из 2235 найденных публикаций в анализ включено 16 нерандомизированных сравнительных исследований.

В восьми исследованиях представлены результаты местного лечения метастазов ПКР в различные органы [458–465]. Они включали метастазы как в один орган, так и в несколько. В трех исследованиях описано местное лечение метастазов в кости, включая позвоночник [466–468], в двух – в головной мозг [469, 470] и по одному – в печень [471], легкие [472] и поджелудочную железу [473]. Для трех исследований [461, 463, 472] доступны только тезисы. Данные были слишком неоднородными, чтобы проводить метаанализ. Также следует отметить значительные вариации типа и распределения системной терапии (цитокины и ингибиторы VEGF), а также в методе описания результатов.

7.3.2.1. Сравнение полного и неполного удаления метастазов

В систематический обзор включено восемь исследований по метастамам ПКР в различных органах, в которых сравнивали полное удаление метастазов с отсутствием лечения и (или) неполным удалением [458–465]. В одном из исследований в группе метастазэктомии, которую сравнивали с группой

наблюдения, полную резекцию выполнили только в 45% случаев [465]. В исследованиях не применялись нехирургические методы лечения. В шести из восьми исследований [459–461, 463–465] показано увеличение медианы общей или канцероспецифической выживаемости после полной метастазэктомии (медиана общей выживаемости или канцероспецифической выживаемости составила 40,75 месяца при диапазоне от 23 до 122 месяцев) по сравнению с неполной метастазэктомией или ее отсутствием (соответствующие показатели – 14,8 месяца при диапазоне от 8,4 до 55,5 месяца). Из двух других исследований в одном [458] не выявлено различий в канцероспецифической выживаемости между группами с метастазэктомией и без нее, а еще в одном [462] медиана общей выживаемости была выше в группе метастазэктомии, хотя в анализе не указано значение *p*.

В трех исследованиях описано лечение метастазов ПКР в легкие [472], печень [471] и поджелудочную железу [473] соответственно. В исследовании по метастазам в легкие после метастазэктомии медиана общей выживаемости была выше, чем в группе медикаментозного лечения (таргетная и иммунотерапия). Аналогичным образом в исследованиях по метастазам в печень и поджелудочную железу показано, что метастазэктомия дает преимущество в медиане и пятилетней общей выживаемости.

7.3.2.2. Местное лечение метастазов почечно-клеточного рака в кости

Из трех опубликованных исследований в одном сравнивали один сеанс облучения под контролем визуализации с гипофракционированной лучевой терапией под контролем визуализации у пациентов с метастазами ПКР в кости [468]. В группе одного сеанса (≥ 24 Гр) был выше показатель трехлетней выживаемости без местного прогрессирования, что также подтверждено в регрессионном анализе Кокса. В другом исследовании сравнивали метастазэктомию/выскабливание и местную стабилизацию с отсутствием хирургического лечения единичных метастазов ПКР в кости различной локализации [466]. В группе лечения была выше пятилетняя канцероспецифическая выживаемость. После поправки на ранее выполненную нефрэктомию, пол и возраст в многофакторном анализе подтверждена эффективность метастазэктомии/выскабливания и стабилизации. В третьем исследовании сравнивали эффективность и длительность устранения боли после одного сеанса стереотаксической лучевой терапии тела (SBRT) и стандартной лучевой терапии у пациентов с метастазами ПКР в позвоночник [467]. Между группами не выявлено различий в интенсивности боли, показателях объективного ответа, интервале времени до снижения интенсивности боли и длительности устранения боли.

7.3.2.3. Местное лечение метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг

В анализ включено два исследования по метастазам ПКР в головной мозг. В исследовании с тремя группами [469] сравнивали стереотаксическую радиохимию (SRS), облучение всего мозга (WBRT) и их комбинацию. Каждая группа была дополнительно разделена на классы рекурсивного анализа от I до III (в I класс вошли пациенты с хорошим общим состоянием, во II – с удовлетворительным, а в III – с плохим). Показатели двухлетней общей выживаемости и внутричерепного контроля были эквивалентными в обеих группах.

Оба метода превосходили по эффективности монотерапию WBRT в общей популяции и в анализе подгрупп. При сравнении SRS и SRS + WBRT в анализе подгрупп показана более высокая двухлетняя общая выживаемость и внутричерепной контроль для I класса в группе SRS + WBRT (на основании результатов всего трех пациентов). В другом исследовании сравнивали фракционированную стереотаксическую радиотерапию (FSRT), метастазэктомию + стандартную лучевую терапию или стандартную лучевую терапию в режиме монотерапии [470]. Части пациентов во всех группах проводились альтернативные хирургические и нехирургические вмешательства после первичного лечения. Показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости были выше в группе FSRT, чем для комбинации метастазэктомии и стандартной лучевой терапии или стандартной лучевой терапии в режиме монотерапии, хотя различие не было статистически значимым. FSRT не превосходит комбинацию метастазэктомии и стандартной лучевой терапии по показателям отсутствия местного рецидива в течение двух лет.

7.3.2.4. Эмболизация метастазов

Эмболизация перед удалением метастазов с интенсивным кровотоком в костях или позвоночнике позволяет снизить интраоперационную кровопотерю [166]. У ряда пациентов с болезненными костными или паравертебральными метастазами с помощью эмболизации можно купировать симптомы [167] (см. рекомендации в разделе 7.1.2.2.4).

7.3.2.5. Адъювантная терапия после метастазэктомии при стадии cM0

У пациентов после метастазэктомии и отсутствием данных за опухолевые очаги (cM0) высокий риск рецидива. Попытки улучшить безрецидивную выживаемость за счет назначения адъювант-

ной терапии ингибиторами ТКИ после метастазэктомии оказались безрезультатными. В исследовании II фазы рандомизировали 129 пациентов в группу пазопаниба 800 мг/сут и плацебо на период 52 недель. В исследовании не была достигнута первичная конечная точка, увеличение безрецидивной выживаемости на 42% через 3 года (с 25 до 45%). ОР для безрецидивной выживаемости составило 0,85 (0,55–1,31), $p = 0,47$ [168]. Во втором исследовании II фазы рандомизировали 69 пациентов с сПКР после метастазэктомии и отсутствием данных за опухолевые очаги в группы сорафениба (400 мг 2 раза в сутки) и наблюдения. Исследование было завершено преждевременно из-за медленного набора пациентов и появления новых препаратов и мультимодальной терапии, включая хирургическое, местное и регионарное лечение. В исследовании также не была достигнута первичная конечная точка (безрецидивная выживаемость): 21 месяц в группе сорафениба и 37 месяцев в группе наблюдения ($p = 0,404$) [169].

В исследовании KEYNOTE-564 небольшой части пациентов проводилась радикальная нефрэктомия с полным удалением метастазов через год после установки первичного диагноза (6% в экспериментальной группе и 6% в группе плацебо) [436]. По классификации IMDC метахронный интервал <1 года для рецидива после радикального лечения является плохим прогностическим фактором [249, 474]. Системная терапия на основе комбинаций иммунных препаратов имеет более высокий уровень доказательности, чем хирургическое лечение ПКР группы промежуточного прогноза или распространенного ПКР [475]. Кроме того, в исследованиях по адъювантной терапии ингибиторами ТКИ после метастазэктомии не показано преимущества в безрецидивной или общей выживаемости [168, 169].

В настоящее время трудно интерпретировать результаты монотерапии пембролизумабом после удаления метастазов из-за небольшого числа пациентов. Тем не менее, отношение риска для безрецидивной выживаемости составляет 0,29 (95% ДИ: 0,12–0,69) в пользу полного удаления метастазов в комбинации с пембролизумабом, свидетельствуя о том, что системная терапия пембролизумабом эффективна у больных с субклиническим, но прогрессирующим заболеванием, которым выполнена метастазэктомия. На основании опубликованных данных нельзя сделать вывод о том, что для пациентов с олигометастатическим раком выполнение метастазэктомии в течение первого года после первичной диагностики с последующей адъювантной терапией пембролизумабом эффективнее, чем наблюдение с комбинированной терапией ингибиторами иммунных контрольных точек в виде первой линии при прогрессировании. Согласно результатам исследований по ингибиторам ТКИ, медиана времени от момента диагностики олигометастатического рака до начала системной терапии составляет до 16 месяцев, и такой подход часто применяется в рутинной клинической практике (30%) [476, 477].

Кроме того, возможно, что метастазэктомия может приводить к менее благоприятным результатам, чем системная терапия, поскольку рецидив в течение первых 12 месяцев и наличие синхронного (олиго-)метастатического рака относится к группе промежуточного прогноза по IMDC. Как следствие, рабочая группа не рекомендует проводить метастазэктомию и адъювантную терапию пембролизумабом больным с рецидивом ПКР в течение года после хирургического лечения. В таких случаях необходимо провести тщательную диагностику для оценки статуса заболевания и исключения быстрого прогрессирования. В изучении данного вопроса помогут результаты других исследований по адъювантной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, включая пациентов со стадией M1 и отсутствием признаков заболевания (IMmotion010, NCT03024996).

7.3.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке

Резюме по данным литературы	УД
В обзор, проведенный рабочей группой, включены только ретроспективные нерандомизированные сравнительные исследования, что приводит к высокому риску систематических ошибок, связанных с отсутствием рандомизации, потерей пациентов из-под наблюдения и выборочным описанием результатов	3
За исключением метастазов в мозг и, возможно, кости, метастазэктомия остается по умолчанию единственным видом местного лечения для большинства локализаций	3
Результаты ретроспективных сравнительных исследований свидетельствуют о преимуществе полной метастазэктомии у пациентов с мПКР в отношении общей и канцероспецифической выживаемости и времени до проведения системной терапии	3
Лучевая терапия метастазов в головном мозге и костях при ПКР позволяет значительно облегчить местные симптомы (например, боль)	3
Ингибиторы ТКИ не повышает безрецидивную выживаемость у пациентов после метастазэктомии и с отсутствием опухолевых очагов по сравнению с плацебо или наблюдением	1b

Рекомендации	СР
Местное лечение, включая метастазэктомию, показано пациентам с благоприятным профилем риска и операбельными метастазами или необходимостью контроля над симптомами	Слабая
Для облегчения симптомов и местного контроля при метастазах в кости или головной мозг показана стереотаксическая радиохирургия	Слабая
Ингибиторы ТКИ не показаны пациентам с мПКР после метастазэктомии при отсутствии опухолевых очагов	Сильная
Перед метастазэктомией поперечно-срезовые методы визуализации позволяют исключить быстрое прогрессирование метастазов, которое потребует системной терапии	Слабая
В случае невозможности удалить метастазы у пациентов с олигометастатическим ПКР, можно обсудить вариант наблюдения до подтверждения прогрессирования перед началом системной терапии	Слабая

7.4. Системная терапия при метастатическом почечно-клеточном раке

7.4.1. Химиотерапия

Химиотерапия неэффективна в лечении ПКР, но ее можно проводить в отдельных случаях, за исключением пациентов с раком собирательных протоков и медуллярной карциномой [170].

7.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии при местно-распространенном/метастатическом почечно-клеточном раке

Рекомендация	СР
Пациентам с мПКР химиотерапия не показана	Сильная

7.4.2. Таргетная терапия

При спорадическом сПКР накопление HIF из-за инактивации гена VHL приводит к избыточной экспрессии VEGF и тромбоцитарного фактора роста (ТФР), стимулирующих неоангиогенез [478–480]. Этот процесс в значительной мере способствует развитию и прогрессированию ПКР. В настоящее время доступно несколько препаратов таргетного действия, одобренных для применения при мПКР в США и Европе.

В большинстве опубликованных исследований выбирали пациентов с подтипами сПКР, вследствие чего нельзя дать убедительные рекомендации по лечению несветлоклеточного ПКР.

В большинстве исследований, по результатам которых проводилась регистрация таргетных препаратов, пациентов стратифицировали по классификации IMDC [251] (см. табл. 7.3).

Таблица 7.3. Медиана общей выживаемости и пропорция пациентов, переживших двухлетний срок и получавших лечение в эпоху таргетной терапии в соответствии с классификацией групп прогноза IMDC*, **

Модель IMDC	Пациенты**	Медиана общей выживаемости, месяцы*	Двухлетняя общая выживаемость (95% ДИ)**	
	n	%		
Благоприятный	157	18	43,2	75% (65–82%)
Промежуточный	440	52	22,5	53% (46–59%)
Плохой	252	30	7,8	7% (2–16%)

* На основании [251].

** На основании [474].

7.4.2.1. Ингибиторы тирозинкиназы

7.4.2.1.1. Сорафениб

Сорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор. Эффективность сорафениба сравнивали с плацебо при прогрессировании ПКР на фоне предыдущей системной иммунотерапии или у пациентов, которым невозможно проводить иммунотерапию. В группе сорафениба была выше ВБП (отношение вероятности 0,44; 95% ДИ 0,35–0,55; $p < 0,01$) [481]. Улучшение общей выживаемости отмечалось также у пациентов, вначале получавших плацебо, которые были цензурированы при переходе в группу сорафениба [482].

В исследовании II фазы у больных, ранее не принимавших препаратов по поводу мПКи, сорафениб не превосходил по эффективности ИФН-. Во многих РКИ сорафениб использовали в качестве препарата контрольной группы при резистентности к сунитинибу для сравнения с акситинибом, довитинибом и темсиrolимусом. Ни в одном из этих исследований не выявлено улучшения выживаемости по сравнению с сорафенибом.

7.4.2.1.2. Сунитиниб

Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы, который обладает противоопухолевой и антиангиогенной активностью. В исследовании монотерапии сунитинибом в рамках первой линии лечения показано преимущество в ВБП перед ИФН-. Общая выживаемость была выше у пациентов, получавших сунитиниб в течение 26,4 и 21,8 месяца, несмотря на переход между группами [483].

В исследовании EFFЕСТ сравнивали сунитиниб 50 мг/сут (4 недели приема/2 недели перерыва) с непрерывным постоянным приемом сунитиниба 37,5 мг/сут у пациентов со светлоклеточным мПКи [484]. Медиана времени до прогрессирования при приеме 50 мг сунитиниба была выше, чем в группе 37,5 мг/сут (9,9 и 7,1 месяца). При этом между группами не выявлено различий в общей выживаемости (23,1 месяца по сравнению с 23,5 месяца, $p = 0,615$). Токсичность в обеих группах была сопоставимой. Из-за статистически незначимой, но более длительной медианы до прогрессирования при приеме 50 мг авторы рекомендуют использование данного режима. В случае развития токсичности используется альтернативная схема (2 недели приема /1 неделя перерыва), хотя в настоящее время отсутствуют убедительные данные в поддержку такого подхода [485, 486].

7.4.2.1.3. Пазопаниб

Пазопаниб – пероральный ингибитор ангиогенеза. В сравнительном исследовании пазопаниба и плацебо у пациентов, не получавших медикаментозного лечения, и больных, получавших цитокины, показано улучшение ВБП и показателей ответа [487].

В исследовании не меньшей эффективности, в котором сравнивали пазопаниб и сунитиниб (COMPARZ), установлено, что пазопаниб может быть еще одним препаратом для первой линии терапии. В группе пазопаниба показатели ВБП и общей выживаемости не уступали таковым в группе сунитиниба. У этих двух препаратов разные профили нежелательных явлений [488], при этом качество жизни лучше при приеме пазопаниба. В другом исследовании (PISCES) пациенты чаще предпочитали пазопаниб сунитинибу (70 и 22%, $p < 0,05$) из-за нежелательных явлений [489]. Оба исследования имеют ограничения в том, что в них сравнивали периодическую терапию (сунитиниб) и непрерывный прием препарата (пазопаниб).

7.4.2.1.4. Акситиниб

Акситиниб – пероральный селективный ингибитор VEGFR-1, -2 и -3. Акситиниб вначале оценивали в качестве препарата второй линии терапии. В исследовании AXIS акситиниб сравнивали с сорафенибом у пациентов, у которых была неэффективной терапия цитокинами или таргетными препаратами (в основном сунитинибом) [490].

Общая медиана ВБП была выше в группе акситиниба. Различие было максимальным у пациентов, ранее получавших терапию цитокинами. В подгруппе больных, которые получали в качестве препарата первой линии сунитиниб, показатели ВБП были выше для акситиниба (4,8 и 3,4 месяца). В группе акситиниба чаще наблюдались нежелательные явления <3-й степени, включая диарею (11%), артериальную гипертензию (16%) и слабость (11%). В окончательном анализе общей выживаемости не показано различий между акситинибом и сорафенибом [491, 492]. В РКИ III фазы, в котором сравнивали акситиниб с сорафенибом у пациентов со светлоклеточным мПКи, не получавших ранее терапии, медиана ВБП не отличалась между группами, хотя исследованию не хватило статистической мощности, что повышает вероятность ошибки II типа [471]. По результатам этого исследования акситиниб не был одобрен в качестве препарата первой линии.

7.4.2.1.5. Кабозантиниб

Кабозантиниб – пероральный ингибитор ТКИ, включая MET, VEGF и AXL. Кабозантиниб оценивали в исследовании I фазы у пациентов с ПКР, резистентным к ингибиторам VEGF и mTOR. Результаты свидетельствуют о хороших показателях объективного ответа и контроля над заболеванием [221]. На основании этих данных было проведено РКИ III фазы, в котором сравнивали кабозантиниб и эверолимус у пациентов с сПКР, ранее получавших одну или более линий анти-VEGF-терапии (METEOR) [494, 495]. В группе кабозантиниба отмечалось увеличение ВБП по сравнению с эверолимусом у больных, у которых была неэффективна анти-VEGF-терапия (ОР 0,58, 95% ДИ 0,45–0,75) [494] (УД: 1b). Медиана общей выживаемости у пациентов с ПКР, резистентным к анти-VEGF-терапии, составила 21,4 месяца (95% ДИ 18,7 – не установлена) в группе кабозантиниба и 16,5 месяца

(95% ДИ 14,7–18,8) в группе эверолимуса. ОР летального исхода составило 0,66 (95% ДИ 0,53–0,83; $p = 0,0003$) [495]. У 74% пациентов, получавших кабозантиниб, развились нежелательные явления 3-й или 4-й степени по сравнению с 65% в группе эверолимуса. При появлении нежелательных явлений проводилось снижение дозы: в группе кабозантиниба ее снизили у 60% больных.

В исследовании II фазы Alliance A031203 CABOSUN, в котором сравнивали кабозантиниб и сунитиниб в рамках первой линии терапии у пациентов с ПКР группы промежуточного и плохого прогноза, показано преимущество кабозантиниба по показателям ответа и ВБП, но не общей выживаемости [496, 497]. По сравнению с сунитинибом на фоне приема кабозантиниба увеличилась медиана ВБП (8,2 и 5,6 месяца) и на 34% снизились показатели прогрессирования или летального исхода (скорректированное ОР 0,66; 95% ДИ 0,46–0,95, односторонний $p = 0,012$). Показатели объективного ответа для кабозантиниба составили 46% (95% ДИ 34–57) по сравнению с 18% для сунитиниба (95% ДИ 10–28). В обеих группах была сопоставима частота нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с любыми причинами. Вследствие ограничений статистического анализа в исследовании уровень полученных доказательств ниже, чем для других применяемых препаратов.

7.4.2.1.6. Ленватиниб

Ленватиниб представляет собой пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназ VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3 с ингибиторной активностью против рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4), рецептора тромбоцитарного фактора роста α (PDGFR α), перестроенного во время трансфекции (RET), и рецептора к фактору стволовых клеток (KIT). В РКИ II фазы сравнивали комбинацию ленватиниба с эверолимусом и монотерапию этими препаратами (результаты представлены в разделе 7.4.4.1.1) [498].

7.4.2.1.7. Тивозаниб

Тивозаниб является сильным и селективным ингибитором тирозинкиназ VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, который сравнивали в двух РКИ III фазы с сорафенибом в рамках первой линии таргетной терапии у пациентов с мПКР [499, 500]. Тивозаниб одобрен Европейским медицинским агентством для первой линии терапии мПКР. Хотя в обоих исследованиях показано преимущество в ВБП, различия в общей выживаемости отсутствовали. Учитывая применение сорафениба в контрольной группе в рамках терапии первой линии и слишком большое количество неточностей, а также принимая во внимание большой выбор привлекательных альтернативных схем, рабочая группа не может рекомендовать тивозаниб по данным показаниям.

7.4.2.2. Моноклональные антитела против циркулирующего VEGF

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело. В двойном слепом исследовании AVOREN сравнивали бевацизумаб + ИФН- с монотерапией ИФН-. Общая частота ответа была выше в группе комбинированной терапии. Медиана ВБП увеличилась с 5,4 месяца в группе монотерапии ИФН- до 10,2 месяца в группе комбинированного лечения, хотя у пациентов плохого прогноза по шкале MSKCC преимущества не наблюдалось. Медиана общей выживаемости, с учетом допустимого перехода после прогрессирования, была сопоставимой в обеих группах (23,3 и 21,3 месяца) [501].

В исследовании с открытым приемом CALGB90206, в котором сравнивали эффективность бевацизумаба + ИФН- и монотерапии ИФН-, медиана ВБП была выше в группе комбинированной терапии, как и частота общего ответа [502^ 503]. Общая токсичность была выше для бевацизумаба + ИФН-, при этом значительно чаще встречались артериальная гипертензия III степени, анорексия, утомляемость и протеинурия. Бевацизумаб в режиме моно- или комбинированной терапии не рекомендуется широко применять при мПКР в связи с наличием более эффективных препаратов.

7.4.2.3. Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих

7.4.2.3.1. Темсиrolimus

Темсиrolimus – пероральный специфический ингибитор mTOR [504]. Он больше не применяется в качестве препарата первой линии.

7.4.2.3.2. Эверолимус

Эверолимус – пероральный ингибитор mTOR, который зарегистрирован для лечения ПКР, резистентного к анти-VEGF-терапии. В исследовании RECORD сравнивали эверолимус в комбинации с наилучшей поддерживающей терапией и плацебо в комбинации с таким же лечением у пациентов, у которых была неэффективна анти-VEGF-терапия (или у тех, кто ранее не смог перенести таргетную анти-VEGF-терапию) [505]. Медиана ВБП составила 4,0 месяца в группе эверолимуса и 1,9 месяца в группе плацебо [505].

Рабочая группа по ПКР считает, что даже в отсутствие убедительных данных эверолимус является целесообразным вариантом лечения в случае непереносимости или неэффективности иммунотерапии или анти-VEGF-терапии (УД: 4). В исследовании II фазы получены перспективные результаты при добавлении ленватиниба.

7.4.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по таргетной терапии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
Комбинированная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек вытеснила монотерапию анти-VEGF-препаратами	1b
Пазопаниб не уступает по эффективности сунитинибу в первой линии терапии мПКР	1b
Кабозантиниб превосходит сунитиниб по влиянию на общую частоту ответа и ВБП, но не общую выживаемость у пациентов с сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения	2b
Тивозаниб одобрен к применению ЕМА, но, согласно опубликованным данным, он уступает по эффективности другим препаратам в рамках первой линии терапии	3
После первой линии комбинированной терапии на основе ингибиторов PD-L1 рекомендуется проводить монотерапию анти-VEGF-препаратами. Следует избегать повторного назначения уже применявшихся ранее препаратов	3
Кабозантиниб и ниволумаб в режиме монотерапии превосходят эверолимус по ВБП у пациентов, ранее получавших одну и более линий анти-VEGF-терапии	1b
Эверолимус продлевает ВБП по сравнению с плацебо у пациентов, которые получали анти-VEGF-терапию. Он не должен широко применяться раньше, чем в третьей линии терапии	1b
Ингибиторы mTOR и анти-VEGF-препараты имеют ограниченную эффективность при несветлоклеточном ПКР. Сунитиниб статистически незначимо превосходит эверолимус по онкологическим результатам	2a
Ленватиниб в комбинации с эверолимусом несколько превосходит монотерапию эверолимусом по ВБП при неэффективности анти-VEGF-терапии. Его роль после терапии ингибиторами иммунных контрольных точек не определена. Учитывая отсутствие убедительных данных, не представляется возможным дать рекомендации по его применению	2a

Рекомендации	СР
Пациентам со светлоклеточным мПКР, резистентным к анти-VEGF-терапии, которые не получали ингибиторы иммунных контрольных точек, после одной или двух линий терапии показаны ниволумаб или кабозантиниб	Сильная
Для терапии третьей линии показано последовательное назначение препаратов, не применявшихся в рамках второй линии терапии (ниволумаб или кабозантиниб)	Слабая
Пациентам с ПКР, резистентным к комбинации ниволумаба и ипилимумаба, акситиниба и пембролизумаба, кабозантиниба и ниволумаба, ленватиниба и пембролизумаба, в рамках второй линии терапии показана анти-VEGF-терапия	Слабая
При метастатическом сПКР после анти-VEGF-терапии рекомендуется кабозантиниб	Сильная
При метастатическом сПКР необходимо последовательно назначать таргетные препараты	Сильная
При распространенном метастатическом сПКР с саркоматоидными характеристиками показана комбинированная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек	Слабая

7.4.3. Иммунотерапия

7.4.3.1. Блокада иммунных контрольных точек

7.4.3.1.1. Иммунотерапия в режиме монотерапии

Блокада иммунных контрольных точек моноклональными антителами направлена на ингибирование сигнального пути рецептора PD-1 или цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4) с целью восстановления активности опухоль-специфических Т-клеток [506]. Ингибиторы иммунных контрольных точек в режиме монотерапии изучаются в рамках второй и третьей линии терапии. В исследовании III фазы, в котором сравнивали ниволумаб и эверолимус после нескольких линий анти-VEGF-терапии (CheckMate 025, NCT01668784), показано увели-

чение общей выживаемости, более высокое качество жизни и более низкая частота нежелательных явлений 3-й или 4-й степени в группе ниволумаба [507]. У пациентов с ПКТ, рефрактерным к анти-VEGF-терапии, общая выживаемость была выше в группе ниволумаба, чем в группе эверолимуса (ОР 0,73, 95% ДИ 0,57–0,93, $p < 0,002$) с медианой 25 и 19,6 месяца соответственно. Показатели пятилетней выживаемости составили 26 и 18% (УД: 1b) [508]. В это исследование были включены пациенты с прогрессированием ПКТ после различных линий анти-VEGF-терапии, что позволяет широко экстраполировать его результаты. Исследование включало 15% больных группы плохого прогноза по шкале MSKCC. Несмотря на преимущество в общей выживаемости, в группе ниволумаба не показано различий в ВБП. При этом ВБП не выглядит достоверным критерием эффективности ингибиторов PD-1 при ПКТ. В настоящее время для отбора пациентов не используют экспрессию биомаркера PD-L1.

В литературе не опубликовано РКИ, в которых бы оценивали монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек у пациентов, не получавших лечение. По данным РКИ II фазы, в котором сравнивали атезолизумаб и сунитиниб, ОР составляет 1,19 (95% ДИ 0,82–1,71), что не оправдывает дальнейшее изучение атезолизумаба в качестве монотерапии в рамках первой линии в данной подгруппе пациентов, несмотря на высокую частоту полного ответа у больных с положительной экспрессией биомаркера [509]. В исследовании II фазы по пембролизумабу с одной группой (из исследования Keynote-427) показана высокая частота ответа (38%; до 50% у пациентов с положительной экспрессией PD-L1), но ВБП составила 8,7 месяца (95% ДИ 6,7–12,2) [509]. На основании этих результатов и в отсутствие РКИ III фазы не рекомендуется проводить монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек в рамках первой линии терапии.

7.4.3.2. Иммунотерапия/комбинированная терапия

В исследовании III фазы CheckMate 214 (NCT 02231749) показано преимущество ниволумаба и ипилимумаба перед сунитинибом. Первично оцениваемой популяцией были пациенты группы промежуточного и плохого прогноза IMDC, в которой показано преимущество в общей выживаемости (ОР 0,63, 95% ДИ 0,44–0,89), что привело к одобрению комбинации [451] и сдвигу парадигмы в лечении мПКР [1]. Результаты исследования CheckMate 214 подтвердили эффективность комбинации ипилимумаба и ниволумаба в отношении частоты ответа (39% в анализе «по намеренному лечению»), частоты полного ответа (8% при централизованном анализе «по намеренному лечению») и длительности ответа по сравнению с сунитинибом. Различие в ВБП не достигло заранее определенного показателя. По данным эксплоративного анализа, общая выживаемость у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 составила 0,45 (95% ДИ 0,29–0,41).

В недавно обновленном анализе 48-месячных результатов показано сохранение преимущества комбинированной иммунотерапии по частоте полного ответа, оцениваемой исследователем, в 10%. При этом ОР общей выживаемости у пациентов группы промежуточного и плохого прогноза составило 0,65 (95% ДИ 0,54–0,78). Показатели 48-месячной общей выживаемости составили 50% в группе ипилимумаба + ниволумаба и 39% в группе сунитиниба [510]. В группе благоприятного прогноза IMDC сунитиниб сохраняет свою эффективность, хотя они ниже, чем в более раннем анализе (ОР общей выживаемости 0,93 [95% ДИ 0,62–1,40]) [511].

На фоне комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом частота нежелательных явлений 3–5-й степени составила 15%, а летальных исходов, связанных с лечением, – 1,5%. По этой причине комбинированную иммунотерапию необходимо проводить в специализированных центрах, в которых многопрофильная команда специалистов обладает опытом назначения иммунной и поддерживающей терапии (УД: 4). В настоящее время для отбора пациентов не используют экспрессию биомаркера PD-L1.

Частое назначение стероидов создает противоречия и требует дальнейшего анализа, включая результаты из рутинной клинической практики. По этой причине рабочая группа по-прежнему рекомендует комбинацию ипилимумаба и ниволумаба пациентам группы промежуточного и плохого прогноза.

В исследовании Keynote-426 (NCT02853331) сравнивали комбинированную терапию акситинибом и пембролизумабом и монотерапию сунитинибом у 861 пациента с метастатическим сПКР, которые не получали лечения [512]. Композитная первичная конечная точка включала общую выживаемость и ВБП, оцениваемые при централизованном независимом анализе в популяции «по намеренному лечению». Вторичными конечными точками были частота ответа и эффективность у пациентов с положительной экспрессией PD-L1. В первом промежуточ-

ном анализе при медиане наблюдения 12,8 месяца достигнуты обе первичные конечные точки. Медиана ВБП в группе пембролизумаба и акситиниба составила 15,1 месяца по сравнению с 11,1 месяца в группе сунитиниба (ОР 0,69; 95% ДИ 0,57–0,84, $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп, но риск смерти в группе комбинированной терапии был ниже на 47% (ОР для общей выживаемости 0,53; 95% ДИ 0,38–0,74, $p < 0,0001$). Частота ответа также была выше в группе комбинированной терапии (59,3 и 35,7%). Эффективность не зависела от группы прогноза IMDC и экспрессии PD-L1. Нежелательные явления, связанные с лечением (≥ 3 -й степени), развились у 63% пациентов в группе комбинированной терапии и 58% больных, получавших сунитиниб. Частота смертей, связанных с лечением, в обеих группах составила около 1%.

В последнем обновлении исследования KEYNOTE-426 с минимальной длительностью наблюдения 23,4 месяца (медиана 30,6 месяца) в группе акситиниба в комбинации с пембролизумабом при анализе «по намеренному лечению» показано сохранение преимущества в общей выживаемости (ОР 0,68, 95% ДИ 0,55–0,85, $p < 0,001$) и ВБП (ОР 0,71, 95% ДИ 0,60–0,84, $p < 0,0001$). Преимущество в ВБП не зависело от группы IMDC, но у больных группы хорошего прогноза общая выживаемость в группе сунитиниба была сопоставимой. Согласно независимому анализу, частота полного ответа составила 9% в группе комбинированной терапии и 3% в группе сунитиниба [513].

В исследовании III фазы CheckMate 9ER рандомизировали 651 пациента со светлоклеточным мПРКР, которые не получали лечения, в группу ниволумаба + кабозантиниб ($n = 323$) и группу сунитиниба ($n = 328$). Первичным оцениваемым критерием была ВБП, оцениваемая при центральном независимом анализе, в популяции «по намеренному лечению». В группе комбинированной терапии наблюдалось увеличение ВБП (16,6 месяца) по сравнению с сунитинибом (8,3 месяца, ОР 0,51, 95% ДИ 0,41–0,64, $p < 0,0001$). В группе комбинации ниволумаба/кабозантиниба также показано преимущество в общей выживаемости по сравнению с сунитинибом (дополнительный оцениваемый критерий; ОР 0,60, ДИ 0,40–0,89, $p = 0,0010$) при медиане наблюдения 18,1 месяца. Частота объективного ответа, по данным независимого анализа, составила 55,7 и 27,1%, а полного ответа – 8 и 4,4% соответственно. Эффективность наблюдалась во всех группах прогноза IMDC, вне зависимости от экспрессии PD-L1. Нежелательные явления 3-й степени и выше, связанные с лечением, развились у 61% больных в группе комбинированной терапии и 51% в группе сунитиниба. Кроме того, в группе комбинированной терапии отмечен один летальный исход, связанный с лечением, и два летальных исхода в группе сунитиниба.

В РКИ III фазы CLEAR (Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma) [439] рандомизировали 1069 пациентов (в соотношении 1:1:1) в группу ленватиниба + пембролизумаб ($n = 355$), ленватиниба + эверолимус ($n = 357$) и сунитиниба ($n = 357$). В исследовании достигнут первичный оцениваемый критерий (ВБП по независимой оценке) при медиане 23,9 и 9,2 месяца для ленватиниба + пембролизумаб по сравнению с сунитинибом (ОР 0,39, 95% ДИ 0,32–0,49, $p < 0,001$). Общая выживаемость также была выше (ОР 0,66, 95% ДИ 0,49–0,88, $p = 0,005$). Частота объективного ответа в группе ленватиниба + пембролизумаб составила 71%, а у 16% больных достигнута полная ремиссия. Эффективность терапии наблюдалась во всех группах прогноза IMDC, вне зависимости от экспрессии PD-L1. В группе комбинированной терапии нежелательные явления 3-й степени и выше, связанные с лечением, развились у 72% больных. Кроме того, в ней зафиксировано четыре летальных исхода, связанных с лечением, по сравнению с одним в группе сунитиниба.

В РКИ III фазы JAVELIN оценивали 886 пациентов, получавших авелумаб в комбинации с акситинибом и монотерапию сунитинибом [453]. В нем достигнута одна из первичных конечных точек (ВБП у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 при первом промежуточном анализе (медиана наблюдения 11,5 месяца)). ОР ВБП и общей выживаемости при анализе «по намеренному лечению» составило 0,69 (95% ДИ 0,56–0,84) и 0,78 (95% ДИ 0,55–1,08) соответственно. Аналогичные данные получены для комбинации атезолизумаба и бевацизумаба. Несмотря на преимущество в ВБП перед сунитинибом у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 при промежуточном анализе и анализе «по намеренному лечению» (ОР 0,74 (95% ДИ 0,57–0,96)), различие в общей выживаемости еще не было статистически значимым (ОР 0,81 (95% ДИ 0,63–1,03)) [514]. Таким образом, нельзя рекомендовать комбинированную терапию, пока не будут получены дальнейшие результаты по общей выживаемости.

Таблица 7.4. Исследования по комбинированной терапии первой линии ингибиторами иммунных контрольных точек при сПКР

Сравнение результатов исследований не рекомендуется и следует проводить с осторожностью

Исследование	n	Экспериментальная группа	Первичная конечная точка	Группа риска	ВБП Медиана (95% ДИ) ОР	Общая выживаемость (месяцы) Медиана (95% ДИ) ОР
KEYNOTE-426 NCT02853331 Медиана наблюдения 30,6 месяца [513, 515]	861	Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 недели + акситиниб 5 мг внутри 2 р/сут или сунитиниб 50 мг внутри 4/2 недели	ВБП и общая выживаемость в популяции «намерение излечить» по результатам независимого централизованного анализа с ослеплением данных	IMDC Благоприятный 31% Промежуточный 56% Плохой 13% MSKCC Не оценивалась	(популяция «намерение излечить») Комбинированная терапия 15,1 (12,6–17,7) Сунитиниб 11,1 (8,7–12,5) ОР 0,69 (95% ДИ 0,57–0,84) p ≤ 0,0001	(популяция «по намеренному лечению») Комбинированная терапия: не описано Сунитиниб 35,7 (33,3 – не установлена) ОР 0,68 (95% ДИ 0,55–0,85) p = 0,0003
JAVELIN 101 NCT02684006 Медиана наблюдения 19 месяцев [453, 508]	886	Авелумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели + акситиниб 5 мг внутри 2 р/сут или сунитиниб 50 мг внутри 4/2 недели	ВБП у пациентов с экспрессией PD-L1 и общая выживаемость в популяции «намерение излечить» по результатам независимого централизованного анализа с ослеплением данных	IMDC Благоприятный 22% Промежуточный 62% Плохой 16% MSKCC Благоприятный 23% Промежуточный 66% Плохой 12%	(положительная экспрессия PD-L1) Комбинированная терапия 13,8 (11,1 – не установлена) Сунитиниб 7,2 (5,7–9,7) ОР 0,61 (95% ДИ 0,475–0,790) p < 0,0001	(положительная экспрессия PD-L1) Комбинированная терапия: не описано Сунитиниб 28,6 (27,4 – не установлена) ОР 0,83 (95% ДИ 0,60–1,15) p = 0,1301
Immotion 151 NCT02420821 Медиана наблюдения 24 месяца [514]	915	Атезолизумаб 1200 мг фиксированная доза в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в на 1-й и 22-й дни каждого 42-дневного цикла или сунитиниб 50 мг внутри 4/2 недели	ВБП у пациентов с экспрессией PD-L1 и общая выживаемость в популяции «намерение излечить» по результатам анализа исследователя	IMDC Не оценивалась MSKCC Благоприятный 20% Промежуточный 70% Плохой 10%	(положительная экспрессия PD-L1) Комбинированная терапия 11,2 (8,9–15,0) Сунитиниб 7,7 (6,8–9,7) ОР 0,74 (95% ДИ 0,57–0,96) p = 0,02	(положительная экспрессия PD-L1) Комбинированная терапия 33,6 (29,0 –не установлена) Сунитиниб 34,9 (27,8 – не установлена) ОР 0,93 (95% ДИ 0,76–1,14) p = 0,4751
CheckMate 214 NCT02231749 Медиана наблюдения 48 месяцев [451, 511]	1096	Ниволумаб 3 мг/кг + ипилиумаб 1 мг/кг в/в каждые 3 недели (4 дозы), далее ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели или сунитиниб 50 мг внутри 4/2 недели	ВБП и общая выживаемость у пациентов группы плохого и промежуточного прогноза по результатам независимого централизованного анализа с ослеплением данных	IMDC Благоприятный 23% Промежуточный 61% Плохой 17% MSKCC Не оценивалась	(группа промежуточного/ плохого прогноза IMDC) Комбинированная терапия 11,8 (8,7–15,5) Сунитиниб 8,4 (7,0–10,8) ОР 0,82 (99,1% ДИ 0,64–1,05) p = 0,03	(группа промежуточного/ плохого прогноза IMDC) Комбинированная терапия 48,1 (35,6 –не установлена) Сунитиниб 26,6 (22,1–33,5) ОР 0,65 (95% ДИ 0,54–0,78)

CheckMate 9ER NCT03141177 Медиана наблюдения 23,5 месяца [452, 516]	651	Ниволумаб 240 мг (фиксированная доза) в/в каждые 2 недели + кабозантиниб 40 мг внутри 1 р/сут или сунитиниб 50 мг внутри 4/2 недели	ВБП по результатам независимого централизованного анализа «по намеренному лечению» с ослеплением данных	IMDC Благоприятный 22% Промежуточный 58% Плохой 20% MSKCC Не оценивалась	популяция «по намеренному лечению» 16,6 (12,5–24,9) Сунитиниб 8,3 (7,0–9,7) ОР 0,51 (95% ДИ 0,41–0,64) p < 0,0001	популяция «по намеренному лечению» не описано (не установлена) Сунитиниб не описано (22,6 – не установлена) ОР 0,60 (98,9% ДИ 0,40–0,89) p = 0,0010
CLEAR NCT02811861 Медиана наблюдения 33,4 месяца [439, 517]	712	Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 недели + ленватиниб 20 мг внутри 1 р/сут или сунитиниб 50 мг внутри 4/2 недели	ВБП по результатам независимого централизованного анализа «по намеренному лечению» с ослеплением данных	IMDC Благоприятный 31% Промежуточный 59% Плохой 9% Не установлена 1% MSKCC Благоприятный 27% Промежуточный 64% Плохой 9%	(популяция «по намеренному лечению») Комбинированная терапия 23,9 (20,8–27,7) Сунитиниб 9,2 (6,0–11,0) ОР 0,39 (95% ДИ 0,32–0,49) p > 0,001	(популяция «по намеренному лечению») Комбинированная терапия: не описано (33,6 – не установлена) Сунитиниб не описано (не установлена – не установлена) ОР 0,66 (95% ДИ 0,49–0,88) p = 0,005

Пациентам, которые отказались от ниволумаба или ипилимумаба по причине токсичности, не рекомендуется повторно назначать их без рекомендаций экспертов или многопрофильной команды (УД: 1). Больным, которые не получили четыре полные дозы ипилимумаба вследствие токсичности, можно продолжить монотерапию ниволумабом, если она считается безопасной и эффективной (УД: 4). Продолжение комбинированной терапии ниволумабом с ипилимумабом после прогрессирования выглядит целесообразным, но требует тщательного наблюдения и рекомендаций многопрофильной команды (УД: 1) [514, 518].

Пациенты, которые отказались от комбинированной терапии акситинибом и пембролизумабом из-за токсичности, связанной с иммунотерапией, могут продолжить монотерапию акситинибом после купирования нежелательных явлений (УД: 1). Лечение нежелательных явлений, включая трансаминаит и диарею, требует особого внимания, поскольку они могут быть вызваны обоими препаратами. В случае развития серьезной токсичности перед повторным назначением ингибиторов иммунных контрольных точек необходимо обсудить пациента с экспертами (УД: 4). Комбинированная терапия акситинибом и пембролизумабом или ниволумабом с кабозантинибом после прогрессирования требует тщательной оценки, поскольку биологически она отличается от терапии ипилимумабом в комбинации с ниволумабом до прогрессирования.

В целом рабочая группа считает, что комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом, или пембролизумабом и акситинибом, или ниволумабом и кабозантинибом необходимо проводить в специализированных центрах, в которых имеется опыт назначения комбинированной иммунотерапии и поддерживающей терапии в условиях многопрофильной команды (УД: 4).

7.4.4. Стратегии лечения

7.4.4.1. Лечение пациентов со светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения

Комбинация пембролизумаба и акситиниба, а также ниволумаба и ипилимумаба является стандартом лечения всех пациентов группы промежуточного и плохого прогноза IMDC (рис. 7.1). По этой причине монотерапия ингибиторами ТКИ в рамках первой линии мПКР утратила свое значение. Сунитиниб, пазопаниб и кабозантиниб остаются привлекательными вариантами в случае недоступности или непереносимости ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов группы промежуточного и плохого прогноза IMDC (рис. 7.1).

7.4.4.1.1. Выбор последовательности таргетной терапии

При мПКР описано последовательное назначение таргетных препаратов, которое позволяет улучшить результаты лечения [498, 507]. Пембролизумаб + акситиниб, ниволумаб + кабозантиниб, ленватиниб + пембролизумаб, ниволумаб + ипилимумаб представляют собой новый стандарт первой линии терапии. Влияние ингибиторов иммунных контрольных точек в рамках первой линии на эффективность последующего лечения неизвестно. В настоящее время отсутствуют результаты РКИ по пациентам с ПКР, резистентным к комбинации ниволумаба и пембролизумаба или комбинации пембролизумаба и акситиниба; опубликованы только данные когортных исследований [519]. Хотя проведены проспек-

тивные исследования кабозантиниба и акситиниба у пациентов с прогрессированием ПКР на фоне иммунной терапии, в них не оценивалась отдельно иммунотерапия в рамках первой линии; в анализе подгрупп не было достаточного числа пациентов, чтобы сделать убедительные выводы [507, 520].

В ретроспективных исследованиях по ингибиторам ТКИ при прогрессировании ПКР на фоне комбинированной иммунной терапии первой линии имеются значительные ограничения. Хотя при комплексной оценке показана некоторая активность, в настоящее время нельзя рекомендовать какой-либо из ингибиторов ТКИ вместо другого после комбинированной иммунотерапии или комбинации иммунотерапии и анти-VEGF-терапии (рис. 7.2). В случае прогрессирования ПКР на фоне комбинации акситиниба и пембролизумаба рекомендуется поменять ингибитор ТКИ на кабозантиниб или другой ингибитор ТКИ, который ранее не применялся.

Рабочая группа не рекомендует использовать ингибиторы mTOR, кроме случаев, когда противопоказана анти-VEGF-терапия, которая обладает более высокой эффективностью при мПКР [521]. В настоящее время не определен выбор препаратов для третьей линии после терапии ингибиторами иммунных контрольных точек и последующей анти-VEGF-терапии. Рабочая группа рекомендует использовать другие препараты, одобренные при ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии, за исключением повторного назначения ингибиторов иммунных контрольных точек. Кабозантиниб является единственным препаратом, для которого показано преимущество в выживаемости в РКИ III фазы при ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии, и его назначение остается приоритетным [503]. Акситиниб положительно влияет на ВБП при ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии. Сорафениб и эверолимус уступают по эффективности другим препаратам при ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии, и не являются препаратами выбора [521]. Комбинация ленватиниба с эверолимусом превосходит по эффективности монотерапию эверолимусом и получила одобрение ЕМА к применению на основании результатов РКИ II фазы. Данная комбинация представляет собой хорошую альтернативу [498]. По результатам другого исследования, в которое также были включены пациенты, получавшие ингибиторы иммунных контрольных точек, с ПКР, резистентным к анти-VEGF-терапии, тивозаниб превосходит сорафениб по ВБП [522].

7.4.4.1.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке

Резюме по данным литературы	УД
<i>Пациенты, ранее не получавшие лечение</i>	
В настоящее время экспрессия PD-L1 не влияет на отбор пациентов	2b
Комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом у пациентов со светлоклеточным мПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, дает преимущество в выживаемости и частоте объективного ответа по сравнению с сунитинибом	1b
Комбинированная терапия пембролизумабом и акситинибом, ленватинибом и пембролизумабом, ниволумабом и кабозантинибом дает преимущество пациентам со светлоклеточным мПКР, которые не получали лечения, в общей выживаемости, ВБП и общей частоте ответа по сравнению с сунитинибом, вне зависимости от группы прогноза IMDC	1b
Комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом, пембролизумабом и акситинибом, ниволумабом и кабозантинибом или ленватинибом и пембролизумабом необходимо проводить в специализированных центрах, в которых имеется опыт назначения комбинированной иммунотерапии и поддерживающей терапии в условиях многопрофильной команды	4
Комбинация ниволумаба и ипилимумаба у пациентов со светлоклеточным мПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, дает преимущество в выживаемости по сравнению с сунитинибом	2b
<i>Последовательность назначения препаратов</i>	
Ниволумаб превосходит эверолимус по влиянию на общую выживаемость у пациентов, у которых были неэффективны одна или две линии анти-VEGF-терапии	1b
В случае развития побочных эффектов, связанных с иммунотерапией, на фоне комбинированного приема акситиниба и пембролизумаба, кабозантиниба и ниволумаба, ленватиниба и пембролизумаба можно продолжить монотерапию акситинибом, кабозантинибом или ленватинибом. Повторное назначение комбинированной терапии требует обсуждения с экспертами	4
Пациенты, которые не получили четыре полные дозы ипилимумаба вследствие токсичности, могут продолжить монотерапию ниволумабом, если она считается безопасной и эффективной. Повторное назначение комбинированной терапии требует обсуждения с экспертами	4
Лечение после прогрессирования ПКР выглядит целесообразным, но требует тщательного наблюдения и консультации многопрофильной команды	1b
На фоне комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом частота токсичности 3–5-й степени составляет 15%, а летальных исходов, связанных с лечением, – 1,5%. Соответствующие показатели для комбинированной терапии ингибиторами ТКИ и иммунных контрольных точек варьируют в пределах 61–72% и 1% соответственно	1b

Рекомендации	СР
<i>Пациенты, ранее не получавшие лечение</i>	
Пациентам со светлоклеточным мПКР, резистентным к анти-VEGF-терапии, которые не получали ингибиторы иммунных контрольных точек, после одной или двух линий терапии показаны ниволумаб или кабозантиниб	Сильная
Пациентам со светлоклеточным мПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, показана комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом	Сильная
Комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом, пембролизумабом и акситинибом, леватинибом и пембролизумабом или ниволумабом и кабозантинибом необходимо проводить в специализированных центрах, в которых многопрофильная команда специалистов обладает опытом назначения иммунной и поддерживающей терапии	Слабая
В случае невозможности проведения или непереносимости терапии ингибиторами иммунных контрольных точек пациентам со светлоклеточным мПКР группы благоприятного, промежуточного и плохого прогноза показана терапия сунитинибом или пазопанибом	Сильная
В случае невозможности проведения или непереносимости терапии ингибиторами иммунных контрольных точек пациентам со светлоклеточным мПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечения, показан кабозантиниб	Сильная*
Пациенты, которые не получили четыре полные дозы ипилимумаба вследствие токсичности, могут продолжить монотерапию ниволумабом, если она считается безопасной и эффективной	Слабая
<i>Последовательность назначения препаратов</i>	
В случае развития побочных эффектов, связанных с комбинированной иммунотерапией (акситиниб и пембролизумаб, кабозантиниб и ниволумаб, ипилимумаб, леватиниб и пембролизумаб), показана монотерапия акситинибом, кабозантинибом или леватинибом	Слабая
Лечение после прогрессирования ПКР выглядит целесообразным, но требует тщательного наблюдения и консультации многопрофильной команды	Слабая
Пациентам, которые отказались от комбинированной терапии по причине токсичности, не рекомендуется повторно назначать иммунотерапию без рекомендаций экспертов или многопрофильной команды	Сильная

* Хотя рекомендация основана на результатах РКИ II фазы, кабозантиниб выглядит сопоставимым по эффективности с сунитинибом в этой популяции. Это оправдывает данную рекомендацию в исключительных обстоятельствах.

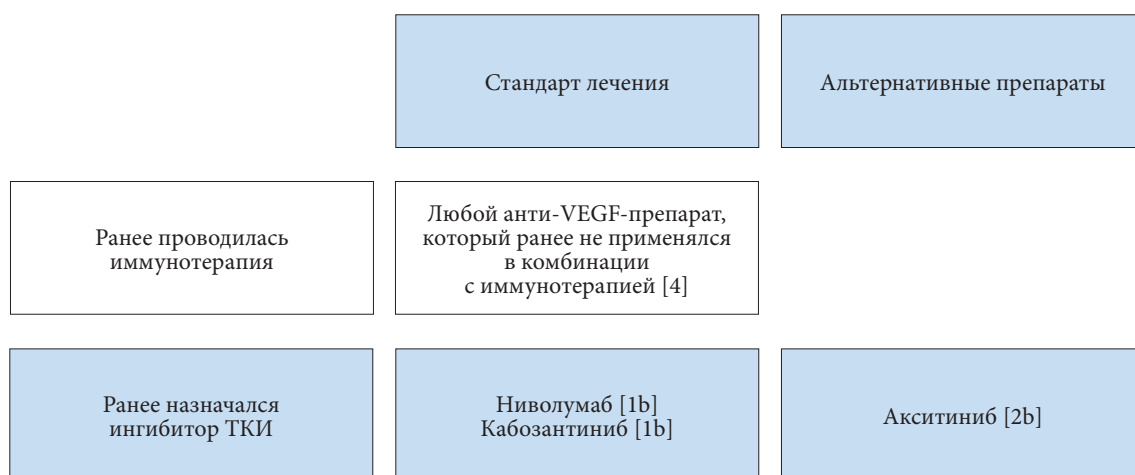
	Стандарт лечения	Альтернативные препараты у пациентов в случае недоступности или непереносимости ингибиторов контрольных иммунных точек
Группа благоприятного прогноза	Ниволумаб/кабозантиниб [1b] Пембролизумаб/акситиниб [1b] Пембролизумаб/леватиниб [1b]	Сунитиниб [1b] Пазопаниб* [1b]
Группа промежуточного и плохого прогноза	Ниволумаб/кабозантиниб [1b] Пембролизумаб/акситиниб [1b] Пембролизумаб/акситиниб [1b] Ниволумаб/ипилимумаб [1b]	Кабозантиниб* [2a] Сунитиниб [1b] Пазопаниб* [1b]

* Пазопаниб показан только в группе промежуточного прогноза.

[1b] = основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы.

[2a] = основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании II фазы.

Рис. 7.1. Обновленные рекомендации по терапии первой линии у пациентов со светлоклеточным мПКР



[1b] = основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы.

[2b] = анализ подгрупп рандомизированного контролируемого исследования III фазы.

[4] = мнение экспертов.

Рис. 7.2. Рекомендации по последующим линиям терапии

7.4.4.1.3. Почечно-клеточный рак с саркоматоидными характеристиками

При анализе подгрупп показана эффективность ингибиторов PD-L1 в комбинации с анти-CTLA4 или анти-VEGF таргетной терапии при опухолях почки с саркоматоидными характеристиками. Вместо монотерапии ингибиторами VEGF можно назначить бевацизумаб/атезолизумаб, ипилимумаб/ниволумаб, акситиниб/пембролизумаб и авелумаб/акситиниб. Эти варианты дают преимущество в общей выживаемости по сравнению с сунитинибом, и они вытеснили анти-VEGF терапию.

Таблица 7.5. Исследования по комбинированной терапии первой линии ингибиторами иммунных контрольных точек при саркоматоидном ПКР

Сравнение результатов исследований не рекомендуется и следует проводить с осторожностью

Исследование	Число пациентов («по намеренному лечению»)	Терапия	Число пациентов с саркоматоидным ПКР	ВВП (месяцы) Медиана (95% ДИ) ОР	Общая выживаемость (месяцы) Медиана (95% ДИ) ОР	Общая частота ответа (%; 95% ДИ)
KEYNOTE E-426 NCT02853331 Медиана наблюдения 12,8 месяца [523]	861	Пембролизумаб + акситиниб Сунитиниб	51 54	Не описано 8,4 ОР: 0,54 (0,29–1,00)	Не описано Не описано ОР: 0,58 (0,21–1,59)	58,8 31,5
Javelin 101 NCT02684006 [524]	886	Авелумаб + акситиниб Сунитиниб	47 61	7,0 (5,3–13,8) 4,0 (2,7–5,7) ОР 0,57 (0,33–1,00)	Не доступно	46,8 (32,1–61,9) 21,3 (11,9–33,7)
Immotion 151 NCT02420821 Медиана наблюдения 13–17 месяцев [525]	915	Атезолизумаб + бевацизумаб Сунитиниб	68 74	8,3 (5,4, 12,9) 5,3 (3,3, 6,7) ОР: 0,52 (0,34–0,79)	21,7 (15,3, не установлена) 15,4 (10,4, 19,5) 0,64 (0,41, 1,01)	49 (36–1) 14 (7–23)
Checkmate 214 NCT02231749 Медиана наблюдения 30 месяцев [526]	1096	Ниволумаб + ипилимумаб Сунитиниб	60 52	8,4 (5,2–24,0) 4,9 (4,0–7,0) ОР: 0,61 (0,38–0,97)	31,2 (23,0 не установлена) 13,6 (7,7–20,9) ОР: 0,55 (0,33–0,90)	56,7 (43,2–69,4) 19,2 (9,6–32,5)

CheckMate 9ER NCT03141177 Медиана наблюдения 16 месяцев [516]	651	Ниволумаб + кабозантиниб	34 41	10,3 (5,6–19,4) 4,2 (2,6–8,3) ОР: 0,42 (0,23–0,74)	Не описано (22,8 не установлена) 19,7 (8,9–29,5) ОР: 0,36 (0,17–0,79)	55,9 (37,9–72,8) 22,0 (10,6–37,6)
CLEAR NCT02811861 Медиана наблюдения 27 месяцев [439, 517]	712	Пембролизумаб + ленватиниб Сунитиниб	28 21	11,1 5,5 ОР: 0,39 (0,18–0,84)	не установлена Не установлена ОР: 0,91 (0,32–2,58)	60,7 23,8

7.4.4.1.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по таргетной терапии при почечно-клеточном раке с саркоматоидными характеристиками

Резюме по данным литературы	УД
По данным анализа подгруппы сПКР с саркоматоидными характеристиками комбинированная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек превосходит сунитиниб по ВБП и общей выживаемости	2а
Рекомендация	СР
При распространенном метастатическом сПКР с саркоматоидными характеристиками показана комбинированная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек	Слабая

7.4.4.2. Лечение пациентов с несветлоклеточным почечно-клеточным раком

К настоящему времени не проводилось исследований III фазы по лечению пациентов с несветлоклеточным мПКР. Программы расширенного доступа и анализы в подгруппах исследований по мПКР свидетельствуют о более низкой эффективности таргетных препаратов, чем у пациентов с сПКР. В исследованиях таргетной терапии при несветлоклеточном ПКР оценивали темсиролиму, эверолиму, сорафениб, сунитиниб и пембролизумаб [528–531].

7.4.4.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по таргетной терапии метастатического несветлоклеточного почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
Ингибиторы mTOR и анти-VEGF-препараты имеют ограниченную эффективность при несветлоклеточном мПКР. Сунитиниб статистически незначимо превосходит эверолиму по онкологическим результатам	2а
По данным систематического обзора исследований II фазы и подгрупп пациентов с несветлоклеточным мПКР сунитиниб дает преимущество в ВБП по сравнению с эверолиму	2а
Рекомендация	СР
Сунитиниб показан пациентам с несветлоклеточным ПКР, кроме папиллярного типа	Слабая

7.4.4.3. Метастатический папиллярный почечно-клеточный рак

Наиболее распространенным подтипом несветлоклеточного типа рака является пПКР 1-го и 2-го типа. Имеются отдельные исследования по сунитинибу и эверолиму без контрольной группы [9, 531–534]. В исследовании, включавшем пациентов с обоими типами пПКР, которые получали эверолиму (RAPTOR) [534], медиана ВБП при централизованном анализе «по намеренному лечению» составила 3,7 месяца, а общая выживаемость – 21,0 месяца. В нерандомизированном исследовании II фазы изучали комбинацию бевацизумаба 10 мг/кг в/в каждые две недели и эрлотиниба 150 мг внутрь 1 раз в сутки при пПКР 2-го типа, связанном с семейным онкологическим синдромом – наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком, – развивающимся в результате герминальной мутации в гене фермента фумаратдегидрогеназы [535]. Частота объективного ответа

в группе комбинированной терапии у больных с наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком составила 64% (27/42; 95% ДИ 49–77) с медианой ВБП 21,1 месяца (95% ДИ 15,6–26,6). Нежелательные явления ≥ 3 -й степени, связанные с лечением, развились у 47% пациентов, включая артериальную гипертензию (34%) и протеинурию (13%).

В РКИ II фазы SWOG PARMET, в котором сравнивали сунитиниб с кабозантинибом, кризотинибом и саволитинибом у 152 пациентов с метастатическим пПКР, получены новые данные [536]. ВБП была выше в группе кабозантиниба (медиана 9,0 месяца, 95% ДИ: 6–12), чем сунитиниба (5,6 месяца, ДИ 3–7; отношение риска прогрессирования или смерти 0,60 [0,37–0,97, односторонний показатель $p = 0,019$]).

Частота ответа на кабозантиниб составила 23% по сравнению с 4% в группе сунитиниба (двусторонний показатель $p=0,010$). Саволитиниб и кризотиниб не давали преимуществ в ВБП по сравнению с сунитинибом. Нежелательные явления 3-й и 4-й степени развились у 69% пациентов (31/45) в группе сунитиниба, 74% (32/43) в группе кабозантиниба, 37% (10/27) в группе кризотиниба и 39% (11/28) в группе саволитиниба. В группе кабозантиниба один пациент умер от тромбоза (нежелательное явление 5-й степени). Эти результаты указывают на возможность применения кабозантиниба у пациентов с пПКР, учитывая преимущество в ВБП перед сунитинибом.

Кроме того, саволитиниб изучали в исследовании SAVOIR [537] в рамках первой линии терапии в случае выявления при анализе ДНК мутаций MET, включая дополнительную 7-ю хромосому, амплификацию, вариации домена киназы MET или амплификацию фактора роста гепатоцитов (положительный результат примерно у 30% пациентов, прошедших скрининг). В небольшом исследовании саволитиниб ($n = 27$) сравнивали с сунитинибом ($n = 33$). Исследование было завершено преждевременно, в основном из-за плохого набора пациентов. Эффективность была выше в группе саволитиниба (медиана ВБП 7,0 месяца, 95% ДИ: 2,8 месяца–не описано и 5,6 месяца, 95% ДИ: 4,1–6,9 месяца; отношение риска для ВБП: 0,71, 95% ДИ: 0,37–1,36, для общей выживаемости: 0,51, 94% ДИ: 0,21–1,17, ОР: 27% и 7% для саволитиниба и сунитиниба соответственно). Медиана общей выживаемости в группе саволитиниба не описана. Препарат лучше переносился, чем сунитиниб – частота нежелательных явлений ≥ 3 -й степени составила 42% и 81% соответственно.

Эффективность пембролизумаба при пПКР в исследовании II фазы с одной группой (118/165) составила: ОР 29%, ВБП 5,5 месяцев (95% ДИ: 3,9–6,1 месяца) и общая выживаемость 31,5 месяцев (95% ДИ: 25,5 месяцев–не описана) [509]. Из-за нехватки пембролизумаба для других подгрупп пациентов его не рекомендуется применять по данному показанию. По возможности пациентов с несветлоклеточным мПКР следует включать в клинические исследования.

7.4.4.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по таргетной терапии метастатического папиллярного почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
Кабозантиниб улучшает ВБП по сравнению с сунитинибом у пациентов с распространенным пПКР, вне зависимости от результатов молекулярного анализа	2а
Саволитиниб улучшает ВБП по сравнению с сунитинибом у пациентов с распространенным пПКР, связанным с мутацией MET	2а
В исследовании с одной группой в подгруппе больных пПКР показано, что пембролизумаб увеличивает медиану общей выживаемости при длительном наблюдении	2а

Рекомендации по системной терапии метастатического папиллярного почечно-клеточного рака	СР
Пациентам с распространенным пПКР показан кабозантиниб без молекулярного анализа	Слабая
Пациентам с распространенным пПКР и выявленными мутациями MET показан саволитиниб	Слабая
Пациентам с распространенным пПКР показан пембролизумаб без проведения молекулярного анализа	Слабая

7.4.4.4. Лечение пациентов с редкими опухолями почки

7.4.4.4.1. Медуллярная карцинома почки

Медуллярная карцинома почки является одним из наиболее агрессивных вариантов ПКР [33, 34], и у большинства пациентов (~67%) при первичной диагностике выявляются метастазы [33, 35]. Даже у больных, у которых устанавливается диагноз локализованного ПКР, вскоре после лечения могут появляться макрометастазы, часто в течение нескольких недель.

Несмотря на лечение, медиана общей выживаемости в большинстве исследований составляет 13 месяцев [33]. Вследствие инфильтративного роста и эпицентров радикальная нефрэктомия выглядит более предпочтительной, чем резекция почки, даже при локализованной опухоли ранней стадии. Согласно ретроспективным данным, циторедуктивная нефрэктомия в комбинации с системной химиотерапией увеличивает общую выживаемость (16,4 и 7,0 месяца) по сравнению с химиотерапией в режиме монотерапии, но выживаемость была выше у больных с объективным ответом после химиотерапии первой линии [33, 538]. К настоящему времени неизвестна роль метастазэктомии или нефрэктомии при наличии метастазов.

Паллиативная лучевая терапия позволяет достичь регрессии в таргетных зонах, но не влияет на прогрессирование за пределами поля облучения [539, 540]. Медуллярная карцинома почки устойчива к монотерапии таргетными антиангиогенными препаратами, включая ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ) и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [33, 165]. Краеугольным камнем системного лечения является цитотоксическая терапия, на фоне которой примерно у 29% пациентов наблюдается частичный или полный ответ [165]. В литературе не опубликовано результатов проспективного сравнения различных режимов химиотерапии, но в большинстве исследований использовали различные комбинации препаратов платины, таксанов, гемцитабина и/или антрациклинов [33, 34]. Кроме того, эффективна высокодозная комбинированная ХТ по схеме «метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин» (MVAC) [541], хотя в ретроспективном исследовании не показано преимущества перед комбинацией цисплатина, паклитаксела и гемцитабина (CPG) [34]. В ряде публикаций описана эффективность монотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1, хотя к настоящему времени недостаточно данных по показателям ответа [539, 540]. Если это возможно, необходимо включать пациентов в клинические исследования новых подходов к лечению, особенно при неэффективности цитотоксической терапии первой линии.

7.4.4.5. Лечение наследственного почечно-клеточного рака

7.4.4.5.1. Почечно-клеточный рак, связанный с болезнью Гиппель-Линдау

У пациентов с болезнью Гиппель-Линдау часто развивается ПКР и опухоли других органов, включая ЦНС, гемангиобластому сетчатки и поджелудочную железу. Нередко больным проводится несколько хирургических вмешательств в течение жизни. FDA одобрило препарат белзутифан, ингибитор гипоксией индуцируемого фактора 2 альфа, для лечения сПКР и других опухолей, связанных с болезнью Гиппель-Линдау, если не требуется срочная операция. Препарат одобрен на основании результатов открытого исследования II фазы с одной группой, включавшего пациентов с опухолями размером не более 3 см [542]. При приеме белзутифана частота объективного ответа составила 49%, а стабилизация заболевания через 21,8 месяца терапии наблюдалась в 98,4% случаев. У всех пациентов с образованиями поджелудочной железы частота объективного ответа составила 77%, а при гемангиобластоме ЦНС – 30%. У 33% больных развились нежелательные явления >3-й степени, а 7 пациентов (11,5%) прекратили лечение. При этом всего 52% пациентов с болезнью Гиппель-Линдау продолжали получать пазопаниб в сроки более 24 недель [543].

Благодаря хорошей эффективности и относительно благоприятному профилю побочных эффектов белзутифан представляется ценным препаратом для лечения пациентов с болезнью Гиппель-Линдау, и в настоящее время его рассматривают к одобрению ЕМА.

7.5. Рецидив почечно-клеточного рака

В большинстве исследований, посвященных онкологической эффективности хирургического лечения при рецидиве, не использовалось классическое определение «местный рецидив» после радикальной нефрэктомии, резекции почки и термальной абляции, включающее рост опухоли в истинном почечном ложе. Вместо этого к местному рецидиву также относили рецидив опухоли в почечной вене, ипсилатеральном надпочечнике или регионарных ЛУ. Данный вопрос плохо изучен, и часто расценивается как местный рецидив.

7.5.1. Местный рецидив почечно-клеточного рака после органосохраняющего лечения

Местный рецидив может развиваться в зоне операции после резекции почки и фокальной терапии, включая РЧА и криотерапию. Местный рецидив может быть связан с неполной резекцией первичной опухоли, местным распространением опухоли через микрососудистые эмболы (в меньшей части случаев) или истинным многофокусным ростом [203, 544].

У пациентов с рецидивом, не связанным с многофокусным ростом, плохой прогноз, несмотря на проведение нефрэктомии спасения [544]. Рецидив опухоли в регионарных ЛУ или ипсилатеральном надпочечнике может рассматриваться в качестве метастаза (см. раздел 7.3). После проведения местного лечения часто наблюдается системное прогрессирование [545, 546].

Частота внутрипочечных и регионарных рецидивов после термальной абляции или криотерапии достигает 14% [547]. При внутрипочечном рецидиве обычно рекомендуется повторная абляция опухоли, однако к настоящему времени неизвестно, какой из спасительных методов является наиболее эффективной альтернативой нефрэктомии.

7.5.2. Местный рецидив почечно-клеточного рака после радикальной нефрэктомии

После радикальной нефрэктомии изолированный местный рецидив встречается редко, всего в 1–3% случаев. Он чаще наблюдается при ПКР со степенью злокачественности G3-4 и стадией pT3-T4, чем при стадии pT1-T2. У большинства пациентов местный рецидив диагностируется при КТ/МРТ во время послеоперационного наблюдения [548]. Медиана времени до изолированного местного рецидива после радикальной нефрэктомии составляет 19–36 месяцев, а при учете пациентов с выявленными метастазами – 14,5 месяцев [548–550].

Изолированный местный рецидив связан с низкой выживаемостью [203, 551]. На основании ретроспективных исследований или исследований без группы сравнения предложено несколько вариантов тактики при изолированном местном рецидиве, включая хирургическое удаление, лучевую терапию, системное лечение и наблюдение [552–554]. Среди этих вариантов только хирургическое лечение с отрицательным хирургическим краем связано с улучшением выживаемости [551]. В литературе опубликованы хорошие результаты хирургического лечения [555, 556]. В исследовании, включавшем 2945 пациентов, которым проводилась нефрэктомия, авторы диагностировали 54 рецидива в почечной ямке, включая изолированные метастазы в ипсилатеральный надпочечник и ЛУ [552]. В другом исследовании выявлено 33 местных рецидива в когорте из 2502 пациентов после хирургического лечения, что подтверждает его эффективность по сравнению с консервативными подходами (наблюдение, медикаментозная терапия) [557].

При изолированном местном рецидиве 5-летняя общая выживаемость составляет 60% (95% ДИ: 0,44–0,73), а 10-летняя – 32% (95% ДИ: 0,15–0,51). Общая выживаемость в значительной степени отличается в зависимости от интервала времени до рецидива. Показатели 10-летней общей выживаемости при рецидиве в течение первых двух лет или в более поздние сроки составляет 31% (95% ДИ: 10,2–55,0) и 45% (95% ДИ: 21,5–65,8; отношение риска: 0,26; $p = 0,0034$) соответственно [548]. В другом исследовании отдаленные метастазы после хирургического лечения развились у 60 пациентов (58,8%) [549]. По данным исследования Marchioni и соавт., выживаемость зависит от типа проведенного лечения. В когорте из 96 пациентов метастазы на момент рецидива выявлены в 45,8% случаев. После хирургического лечения и системной терапии по поводу местного рецидива 3-летняя канцероспецифическая выживаемость составила 92,3% ($\pm 7,4\%$) по сравнению с 63,2% ($\pm 13,2\%$) при выполнении только операции, 22,7% ($\pm 0,9\%$) после системной терапии и 20,5% ($\pm 10,4\%$) при отсутствии какого-либо наблюдения ($p < 0,001$).

В отдельных публикациях описаны малоинвазивные подходы, включая стандартную лапароскопическую или с ручной ассистенцией, а также робот-ассистированную резекцию при изолированном рецидиве ПКР. Martini и соавт. опубликовали самую крупную серию по робот-ассистированным операциям по данному показанию ($n = 35$), описав стандартизированную номенклатуру и хирургическую технику для каждого случая, а также представив подробную информацию по осложнениям, функции почек и онкологическим результатам [558]. Кроме того, определенную роль при рецидиве могут играть аблативные методики, например криоабляция, РЧА и микроволновая абляция, но их результаты необходимо валидировать [559, 560].

В заключение, ограниченные данные свидетельствуют о том, что у отдельных пациентов оперативное лечение по поводу местного рецидива обеспечивает длительный контроль, несмотря на высокий риск осложнений. Johnson и соавт. опубликовали результаты 51 повторной резекции почки у 47 пациентов с местным рецидивом. Всего описано 40 периоперационных осложнений, самым частым из которых была транзиторная экстравазация мочи [561]. Поскольку местный рецидив развивался в ранние сроки (медиана интервала после лечения первичной опухоли 10–20 месяцев) [562], рекомендуется применять адаптированную схему наблюдения для раннего выявления рецидива (см. главу 8 «Наблюдение»), хотя не доказано преимущество в отношении онкологических показателей [563].

Неблагоприятные прогностические факторы включают короткий интервал (<3–12 месяцев) между лечением первичной опухоли и развитием рецидива [564], саркоматоидные характеристики опухоли и положительный хирургический край [552]. Если полное удаление очага технически невозможно из-за сопутствующих заболеваний (особенно в сочетании с неблагоприятными характеристиками опухоли), рекомендуется паллиативное лечение, включая лучевую терапию для купирования боли и/или профилактики местных осложнений (см. разделы 7.3 и 7.4).

В случае местного рецидива после метастазэктомии у больных, перенесших радикальную нефрэктомия, можно рассмотреть адъювантную терапию (см. раздел 7.2.5. Неоадъювантная и адъювантная терапия). При сочетании местного рецидива и отдаленных очагов лечение проводится как при мПКР.

7.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному рецидиву после лечения локализованного почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
Изолированный рецидив в почечном ложе встречается редко (<2% случаев)	3
Хирургическое лечение местного рецидива у пациентов без неблагоприятных характеристик (саркоматоидная дифференцировка или медиана интервала после лечения первичной опухоли <12 месяцев) обеспечивает длительную выживаемость без местного рецидива	3
Оптимальный метод лечения местного рецидива ПКР не определен	3

Рекомендации	СР
При местном рецидиве показано местное лечение, если оно технически выполнимо и отсутствует тяжелая сопутствующая патология	Слабая

8. Наблюдение после лечения почечно-клеточного рака

8.1. Введение

Динамическое наблюдение после хирургического лечения позволяет оценить или выявить:

- послеоперационные осложнения;
- функцию почек;
- местный рецидив;
- рецидив в контралатеральной почке;
- появление метастазов;
- сердечно-сосудистые заболевания.

В настоящее время не достигнуто консенсуса по наблюдению после лечения ПКР. В отдельных публикациях показано, что частое проведение методов визуализации не улучшает раннюю диагностику рецидива, которая привела бы к увеличению выживаемости [563]. Интенсивное рентгенологическое обследование не является необходимым для всех пациентов. Наблюдение имеет важное значение для оценки функциональных результатов и мониторинга отдаленных последствий операции, например нарушения почечной функции, ТСЗП и сердечно-сосудистых осложнений [565].

В настоящее время ключевым вопросом остается, приведет ли выявление рецидива во время наблюдения и последующее лечение к улучшению выживаемости.

В отличие от опухолей высокой степени злокачественности и/или местно-распространенного ПКР результаты хирургического лечения опухолей стадии T1a и низкой степени злокачественности почти всегда очень хорошие. В этой связи целесообразно выбирать схему наблюдения в зависимости от риска рецидива и метастазирования. Хотя не проводилось РКИ, в крупных исследованиях с длительным периодом наблюдения изучали прогностические факторы [188, 566, 567] (УД: 4). Только в одном исследовании показано, что структурированное наблюдение дает преимущество в общей выживаемости по сравнению с контрольной группой [568].

Недавно предложен индивидуализированный, основанный на риске подход к наблюдению пациентов с ПКР. Авторы использовали модель конкурирующих рисков, которая включала возраст, морфологическую стадию, локализацию рецидива и сопутствующие заболевания, чтобы рассчитать, не превышает ли риск летального исхода по другим причинам

риск смерти от рецидива ПКР [569]. Например, при низкой стадии заболевания, но показателе индекса Чарльсона ≥ 2 баллов риск летального исхода по другим причинам превышает риск смерти от местного рецидива уже через месяц после операции, вне зависимости от возраста. Консорциум базы данных RECUR, созданной рабочей группой, собирает аналогичные данные с целью создать группу сравнения для составления рекомендаций. Предварительные результаты поддерживают риск-адаптированный подход. В модели конкурирующих рисков показано, что у больных группы низкого риска вероятность смерти от неонкологических причин начинает превышать вероятность рецидива ПКР в короткие сроки после операции. Для пациентов группы промежуточного риска соответствующий временной интервал составляет 4–5 лет после операции. В группе высокого риска вероятность рецидива ПКР всегда превышает риск смерти от неонкологических причин [10]. В ближайшем будущем генетический профиль позволит пересмотреть существующие прогностические шкалы. Внешняя валидация в базах исследований по адъювантной терапии выглядит перспективной в улучшении стратификации риска рецидива [10, 570].

Местный рецидив после резекции почки встречается редко, но важно выявлять его на ранней стадии, поскольку хирургическое лечение является наиболее эффективным [555, 571]. Рецидив в контралатеральной почке наблюдается всего в 1–2% случаев и может развиваться в отдаленные сроки (медиана 5–6 лет) [572] (УД: 3). Основной целью наблюдения является раннее выявление метастазов или местного рецидива. В случае метастазирования расширенный рост опухоли может препятствовать удалению, которое считается стандартным методом при резецируемых и, оптимально, одиночных очагах. Кроме того, ранняя диагностика рецидива повышает эффективность системной терапии при небольшом объеме опухолевых очагов.

8.2. Каким образом, кого и когда обследовать?

- Рентгенография органов грудной клетки и УЗИ имеют низкую чувствительность в выявлении небольших метастазов. По данным сравнительных исследований с гистологическим подтверждением, рентгенография уступает по чувствительности КТ [573–575]. По этой причине обзорная рентгенография и УЗИ менее чувствительны в выявлении рецидива [576].
- При наблюдении пациентов с ПКР не рекомендуется использовать ПЭТ и ПЭТ-КТ, а также остеосцинтиграфию, учитывая их низкую чувствительность и специфичность [6, 127].
- Наблюдение должно включать оценку функции почек и сердечно-сосудистых факторов риска [565].
- Кроме регулярной визуализации органов грудной клетки и брюшной полости пациентам с органоспецифическими симптомами показаны дополнительные методы, например КТ или МРТ головного мозга у пациентов с неврологической симптоматикой [577].

В настоящее время сохраняются противоречия по оптимальной длительности наблюдения. Ряд специалистов возражают, что использование методов визуализации после 5 лет экономически неэффективно; однако поздние метастазы с большей вероятностью являются одиночными, и в таких случаях требуется более агрессивное лечение. Кроме того, при рецидиве опухоли в контралатеральной почке можно проводить органосохраняющие вмешательства, если он диагностирован на ранней стадии. Ряд авторов [238, 240, 578, 579] разработали балльные системы и номограммы для количественного определения вероятности риска рецидива, метастазов и последующей смерти пациента. В исследованиях сравнивали и валидировали модели, представленные в разделе 6 «Прогноз» [580] (УД: 2). С учетом прогностических факторов предложено несколько режимов наблюдения в зависимости от стадии заболевания, но в них не включены методы абляции [581: 582]. Послеоперационные номограммы позволяют оценить вероятность пятилетней безрецидивной выживаемости [235]. Совсем недавно опубликована и валидирована дооперационная прогностическая модель, в которой учитываются возраст, симптомы и стадия TNM [583] (УД: 3).

В настоящее время необходимо разработать алгоритм наблюдения пациентов с ПКР, в котором бы учитывалась не только группа риска, но также и эффективность проведенного лечения (табл. 8.1). Такие прогностические системы можно использовать для адаптации схемы наблюдения в соответствии с предполагаемым риском рецидива. Кроме того, оценка ожидаемой продолжительности жизни с учетом сопутствующих заболеваний и возраста при диагностике помогает в консультировании пациентов по длительности наблюдения [584].

Таблица 8.1. Предлагаемый алгоритм наблюдения после лечения ПКР с учетом профиля риска и эффективности лечения (на основании мнения экспертов (УД: 4))

Профиль риска	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца	30 месяцев	36 месяцев	Более 3 лет (**) (***)	Более 5 лет (**) (***)
Низкий риск рецидива Для сПКР: показатель шкалы Leibovich 0–2 балла Для несветло-клеточного ПКР: pT1a-T1b pNx-0 M0 и G1 или 2		КТ		КТ		КТ		КТ 1 раз в 2 года	
Промежуточный риск рецидива Для сПКР: показатель шкалы Leibovich 3–5 баллов Для несветло-клеточного ПКР: pT1b pNx-0 и/или G3 или 4		КТ	КТ		КТ		КТ	КТ ежегодно	КТ 1 раз в 2 года
Высокий риск рецидива Для сПКР: показатель шкалы Leibovich ≥ 6 баллов Для несветло-клеточного ПКР: pT2-pT4, вне зависимости от степени злокачественности или любая стадия pT, pN1 cM0 с любой степенью злокачественности	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ		КТ	КТ ежегодно	КТ 1 раз в 2 года

В таблице представлены рекомендации по стратегиям наблюдения для пациентов группы низкого, промежуточного и высокого риска рецидива, которым выполнено радикальное лечение локализованного ПКР (резекция почки или радикальная нефрэктомия). КТ – компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости. Кроме того, вместо КТ можно выполнить МРТ органов брюшной полости.

* Группу риска рецидива следует оценивать по валидированным прогностическим моделям. Рабочая группа по ПКР рекомендует использовать модель Leibovich для сПКР 2003 г. [215]. Кроме того, можно применять другие валидированные модели в зависимости от национальных/региональных рекомендаций. Аналогично, после радикального лечения локализованного несветлоклеточного ПКР рабочая группа рекомендует использовать для оценки риска рецидива систему University of California Los Angeles integrated staging system (UISS) [216].

** Для всех групп риска рецидива можно продолжать функциональное наблюдение, в основном оценку функции почек и сердечно-сосудистой системы, в соответствии с клинической необходимостью, вне зависимости от длительности онкологического наблюдения.

*** Следует консультировать пациентов группы низкого риска через 3 года и группы промежуточного риска через 5 лет о прекращении онкологического наблюдения (методов визуализации) на основании сопутствующих заболеваний, возраста, ожидаемой продолжительности жизни и/или пожеланий пациента.

8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикальной нефрэктомии, резекции почки или абляции почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
Наблюдение за почечной функцией после радикального лечения ПКР позволяет предотвратить нарушение функции почек и сердечно-сосудистые заболевания	4
Целью онкологического наблюдения является выявление местного рецидива или метастазирования на той стадии, когда эффективно хирургическое вмешательство	4
Риск рецидива после резекции почки выше при размере опухоли >7 см и положительном хирургическом крае	3
У пациентов, которым проводится наблюдение, общая выживаемость выше, чем у больных, которые не наблюдаются	3
Прогностические модели позволяют стратифицировать риск рецидива ПКР на основании стадии TNM и гистологических характеристик	3
В модели конкурирующих рисков показано, что у пациентов группы низкого риска вероятность смерти от неонкологических причин превышает вероятность рецидива или смерти от ПКР	3
Оценка ожидаемой продолжительности жизни помогает в консультировании пациентов по длительности наблюдения	4

Рекомендации	СР
Наблюдение после лечения локализованного ПКР зависит от риска рецидива	Сильная
После резекции почки или радикальной нефрэктомии необходимо оценивать почечную функцию и проводить профилактику сердечно-сосудистых заболеваний	Слабая
Наблюдение должно быть более интенсивным при выполнении резекции почки пациентам с более крупными опухолями (>7 см) или при положительном хирургическом крае	Слабая
Если риск смерти от неонкологических причин вдвое превышает риск рецидива, целесообразно сократить длительность наблюдения	Слабая
Стратификация по риску основана на доступных системах классификации, включая Leibovich Score для сПКР или интегрированную шкалу оценки риска Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе	Слабая

8.4. Исследовательские приоритеты

В настоящее время имеется очевидная потребность в исследованиях, чтобы определить, позволяет ли наблюдение улучшить выживаемость пациентов. Необходимо получить дополнительную информацию, в какой момент времени вероятность выявления рецидива при контрольном обследовании максимальная. Для определения риска рецидива с течением времени следует оценивать новые прогностические маркеры.

9. Литература

1. Ljungberg, B., et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. Eur Urol, 2019. 75: 799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803729/>
2. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
3. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date March 2022].
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine-levels-of-evidence-march-2009>
4. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
5. Fernandez-Pello, S., et al. Management of Sporadic Renal Angiomyolipomas: A Systematic Review of Available Evidence to Guide Recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171501/>

6. Vogel, C., et al. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528378/>
7. Abu-Ghanem, Y., et al. Limitations of Available Studies Prevent Reliable Comparison Between Tumour Ablation and Partial Nephrectomy for Patients with Localised Renal Masses: A Systematic Review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245655/>
8. Hofmann, F., et al. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 10: CD012796.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058158/>
9. Fernandez-Pello, S., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2017. 71: 426.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939075/>
10. Dabestani, S., et al. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 857.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29525381/>
11. Dabestani, S., et al. Intensive Imaging-based Follow-up of Surgically Treated Localised Renal Cell Carcinoma Does Not Improve Post-recurrence Survival: Results from a European Multicentre Database (RECUR). *Eur Urol*, 2019. 75: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318330/>
12. Abu-Ghanem, Y., et al. The Impact of Histological Subtype on the Incidence, Timing, and Patterns of Recurrence in Patients with Renal Cell Carcinoma After Surgery-Results from RECUR Consortium. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109495/>
13. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*, 2018. 103: 356.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100160/>
14. Capitanio, U., et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2019. 75: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243799/>
15. Levi, F., et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*, 2008. 101: 949.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18241251/>
16. Moch, H., et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 2016. 70: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935559/>
17. Tahbaz, R., et al. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol*, 2018. 28: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059103/>
18. Gansler, T., et al. Prevalence of Cigarette Smoking among Patients with Different Histologic Types of Kidney Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020. 29: 1406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32357956/>
19. Al-Bayati, O., et al. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. *Urol Oncol*, 2019. 37: 359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685335/>
20. van de Pol, J.A.A., et al. Etiologic heterogeneity of clear-cell and papillary renal cell carcinoma in the Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer*, 2021. 148: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638386/>
21. Jay, R., et al. Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Katzke V, Kühn T, Boeing H, Bergmann MM, Steffen A, Naska A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Saieva C, Grioni S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Hjeltner A, Weiderpass E, Arriola L, Molina-Montes E, Duell EJ, Santiuste C, Alonso de la Torre R, Barricarte Gurrea A, Stocks T, Johansson M, Ljungberg B, Wareham N, Khaw KT, Travis RC, Cross AJ, Murphy N, Riboli E, Scelo G. *Int J Cancer*. 2015 Oct 15;137(8):1953-66. [Epub 2015 Apr 28]. doi: 10.1002/ijc.29559. *Urol Oncol*, 2017. 35: 117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159493/>
22. Wozniak, M.B., et al. Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 2015. 137: 1953.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25866035/>

23. Antwi, S.O., et al. Alcohol consumption, variability in alcohol dehydrogenase genes and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2018. 142: 747.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29023769/>
24. Moch H, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, ed. WHO. 2016, Lyon. [Access date March 2022]
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHOClassification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
25. Klatte, T., et al. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol*, 2018. 36: 1943.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713755/>
26. Keegan, K.A., et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*, 2012. 188: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698625/>
27. Linehan, W.M., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2016. 374: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26536169/>
28. Hora, M. Re: Philip S. Macklin, Mark E. Sullivan, Charles R. Tapping, et al. Tumour Seeding in the Tract of Percutaneous Renal Tumour Biopsy: A Report on Seven Cases from a UK Tertiary Referral Centre. *Eur Urol* 2019;75:861-7. *Eur Urol*, 2019. 76: e96.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255420/>
29. Ledezma, R.A., et al. Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. *World J Urol*, 2016. 34: 687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407582/>
30. Volpe, A., et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int*, 2012. 110: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044519/>
31. Neves, J.B., et al. Pattern, timing and predictors of recurrence after surgical resection of chromophobe renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2021. 39: 3823.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851271/>
32. Amin, M.B., et al. Collecting duct carcinoma versus renal medullary carcinoma: an appeal for nosologic and biological clarity. *Am J Surg Pathol*, 2014. 38: 871.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24805860/>
33. Shah, A.Y., et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int*, 2017. 120: 782.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860149/>
34. Iacovelli, R., et al. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: E172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26085875/>
35. Alvarez, O., et al. Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. 62: 1694.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053587/>
36. Breda, A., et al. Clinical and pathological outcomes of renal cell carcinoma (RCC) in native kidneys of patients with end-stage renal disease: a long-term comparative retrospective study with RCC diagnosed in the general population. *World J Urol*, 2015. 33: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504760/>
37. Breda, A., et al. Erratum to: Clinical and pathological outcomes of renal cell carcinoma (RCC) in native kidneys of patients with end-stage renal disease: a long-term comparative retrospective study with RCC diagnosed in the general population. *World J Urol*, 2015. 33: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577798/>
38. Tsuzuki, T., et al. Renal tumors in end-stage renal disease: A comprehensive review. *Int J Urol*, 2018. 25: 780.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066367/>
39. Eble J.N., et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. WHO. 2004, IARC: Lyon.
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2004>
40. Shuch, B., et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378414/>

41. Moch, H., et al. Morphological clues to the appropriate recognition of hereditary renal neoplasms. *Semin Diagn Pathol*, 2018. 35: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454577/>
42. Srigley, J.R., et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: 1469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24025519/>
43. Pignot, G., et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology*, 2007. 69: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275070/>
44. Przybycin, C.G., et al. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol*, 2013. 20: 245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23752087/>
45. Shuch, B., et al. The surgical approach to multifocal renal cancers: hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. *Urol Clin North Am*, 2012. 39: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487757/>
46. Bratslavsky, G., et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. *J Urol*, 2008. 179: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17997447/>
47. Grubb, R.L., 3rd, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol*, 2007. 177: 2074.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509289/>
48. Nielsen, S.M., et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 2172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114602/>
49. Forde, C., et al. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Clinical, Molecular, and Screening Features in a Cohort of 185 Affected Individuals. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 764.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831373/>
50. Kauffman, E.C., et al. Molecular genetics and cellular features of TFE3 and TFEB fusion kidney cancers. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25048860/>
51. Jonasch, E., et al. Phase II study of the oral HIF-2 α inhibitor MK-6482 for Von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 5003.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5003
52. Bhatt, J.R., et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *Eur Urol*, 2016. 70: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873836/>
53. Fittschen, A., et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in-and out-patients. *Abdom Imaging*, 2014. 39: 1009.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24705668/>
54. Nese, N., et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol*, 2011. 35: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263237/>
55. Tsai, H.Y., et al. Clinicopathologic analysis of renal epithelioid angiomyolipoma: Consecutively excised 23 cases. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019. 35: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844148/>
56. Ramon, J., et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol*, 2009. 55: 1155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440125/>
57. Nelson, C.P., et al. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 2002. 168: 1315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352384/>
58. Bhatt, N.R., et al. Dilemmas in diagnosis and natural history of renal oncocytoma and implications for management. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: E709.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26664505/>
59. Bissler, J.J., et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. 31: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26156073/>

60. Bissler, J.J., et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One*, 2017. 12: e0180939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792952/>
61. Geynisman, D.M., et al. Sporadic Angiomyolipomas Growth Kinetics While on Everolimus: Results of a Phase II Trial. *J Urol*, 2020. 204: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250730/>
62. Wilson, M.P., et al. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi SPECT/CT for detecting renal oncocytomas and other benign renal lesions: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)*, 2020. 45: 2532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32193593/>
63. Patel, H.D., et al. Surgical histopathology for suspected oncocytoma on renal mass biopsy: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2017. 119: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058773/>
64. Liu, S., et al. Active surveillance is suitable for intermediate term follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous core biopsy. *BJU Int*, 2016. 118 Suppl 3: 30.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457972/>
65. Kawaguchi, S., et al. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. *J Urol*, 2011. 186: 1218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849182/>
66. Richard, P.O., et al. Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. *J Urol*, 2016. 195: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388501/>
67. Abdessater, M., et al. Renal Oncocytoma: An Algorithm for Diagnosis and Management. *Urology*, 2020. 143: 173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512107/>
68. Roubaud, G., et al. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. *Oncology*, 2011. 80: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720184/>
69. Abern, M.R., et al. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology*, 2012. 80: 140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626576/>
70. Husillos, A., et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp*, 2011. 35: 368.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21450372/>
71. Hora, M., et al. MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t (6; 11)] and Xp11.2 [t (X;1 or X or 17)]. *Springerplus*, 2014. 3: 245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24877033/>
72. Schoots, I.G., et al. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol*, 2017. 198: 12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286071/>
73. Tse, J.R., et al. Prevalence of Malignancy and Histopathological Association of Bosniak Classification, Version 2019 Class III and IV Cystic Renal Masses. *J Urol*, 2021. 205: 1031.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085925/>
74. Defortescu, G., et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol*, 2017. 24: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28147450/>
75. Silverman, S.G., et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*, 2019. 292: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210616/>
76. Donin, N.M., et al. Clinicopathologic outcomes of cystic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088469/>
77. Park, J.J., et al. Postoperative Outcome of Cystic Renal Cell Carcinoma Defined on Preoperative Imaging: A Retrospective Study. *J Urol*, 2017. 197: 991.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765694/>
78. Chandrasekar, T., et al. Natural History of Complex Renal Cysts: Clinical Evidence Supporting Active Surveillance. *J Urol*, 2018. 199: 633.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941915/>
79. Nouhaud, F.X., et al. Contemporary assessment of the correlation between Bosniak classification and histological characteristics of surgically removed atypical renal cysts (UroCCR-12 study). *World J Urol*, 2018. 36: 1643.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730837/>

80. Sobin LH., et al. TNM classification of malignant tumors, ed. UICC. Vol. 7th edn. 2009.
<https://www.wiley.com/en-nl/>
81. TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263562 81. Gospodarowicz, M.K., et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*, 2004. 100: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14692017/>
82. Kim, S.P., et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol*, 2011. 185: 2035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496854/>
83. Novara, G., et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*, 2010. 58: 588.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674150/>
84. Waalkes, S., et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol*, 2011. 59: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030143/>
85. Bertini, R., et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol*, 2009. 181: 2027.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286201/>
86. Poon, S.A., et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 103: 1622.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154464/>
87. Bedke, J., et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int*, 2009. 103: 1349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076147/>
88. Izumi, K., et al. Contact with renal sinus is associated with poor prognosis in surgically treated pT1 clear cell renal cell carcinoma. *Int J Urol*, 2020. 27: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458519/>
89. Heidenreich, A., et al. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*, 2004. 22: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15290202/>
90. Sheth, S., et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics*, 2001. 21 Spec No: S237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11598260/>
91. Amin, M.B., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
92. Klatte, T., et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol*, 2015. 68: 980.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911061/>
93. Spaliviero, M., et al. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *Eur Urol*, 2016. 69: 72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298208/>
94. Hakky, T.S., et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clin Genitourin Cancer*, 2014. 12: e13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120084/>
95. Jayson, M., et al. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*, 1998. 51: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9495698/>
96. Vasudev, N.S., et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open*, 2020. 10: e035938.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398335/>
97. Patard, J.J., et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2003. 44: 226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875943/>
98. Lee, C.T., et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*, 2002. 7: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12474528/>
99. Sacco, E., et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int*, 2009. 83: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641351/>

100. Kim, H.L., et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*, 2003. 170: 1742.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532767/>
101. Magera, J.S., Jr., et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology*, 2008. 71: 278.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308103/>
102. Uzzo, R.G., et al. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*, 2001. 166: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435813/>
103. Huang, W.C., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 735.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945768/>
104. Israel, G.M., et al. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*, 2005. 236: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040900/>
105. Israel, G.M., et al. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*, 2008. 28: 1325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18794310/>
106. Choudhary, S., et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*, 2009. 64: 517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348848/>
107. Rosenkrantz, A.B., et al. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. 195: W421.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21098174/>
108. Hindman, N., et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*, 2012. 265: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23012463/>
109. Pedrosa, I., et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics*, 2008. 28: 985.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635625/>
110. Yamashita Y. et al. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. *Nishinihon J Urol*, 1989: 51: 777.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.790381/full>
111. Gong, I.H., et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol*, 2012. 187: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099987/>
112. Ferda, J., et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol*, 2007. 62: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17324548/>
113. Shao, P., et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 1001.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695243/>
114. Fan, L., et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*, 2008. 27: 875.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18499847/>
115. Correas, J.M., et al. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)--update 2008]. *J Radiol*, 2009. 90: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19212280/>
116. Mitterberger, M., et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol*, 2007. 64: 231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881175/>
117. Janus, C.L., et al. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging*, 1991. 32: 69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1863349/>
118. Mueller-Lisse, U.G., et al. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2010. 28: 253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458484/>
119. Kabala, J.E., et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol*, 1991. 64: 683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1884119/>
120. Hallscheidt, P.J., et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr*, 2005. 29: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665685/>

121. Putra, L.G., et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*, 2009. 74: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604560/>
122. Giannarini, G., et al. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 61: 326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000497/>
123. Johnson, B.A., et al. Diagnostic performance of prospectively assigned clear cell Likelihood scores (ccLS) in small renal masses at multiparametric magnetic resonance imaging. *Urol Oncol*, 2019. 37: 941.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540830/>
124. Steinberg, R.L., et al. Prospective performance of clear cell likelihood scores (ccLS) in renal masses evaluated with multiparametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770377/>
125. Capogrosso, P., et al. Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines. *Eur Urol Focus*, 2016. 1: 272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723399/>
126. Furrer, M.A., et al. Comparison of the Diagnostic Performance of Contrast-enhanced Ultrasound with That of Contrast-enhanced Computed Tomography and Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Renal Masses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 464.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570270/>
127. Park, J.W., et al. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 103: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007371/>
128. Bechtold, R.E., et al. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*, 1997. 24: 507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9275976/>
129. Miles, K.A., et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol*, 1991. 13: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1889427/>
130. Lim, D.J., et al. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 1993. 150: 1112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8371366/>
131. Larcher, A., et al. When to perform preoperative chest computed tomography for renal cancer staging. *BJU Int*, 2017. 120: 490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684653/>
132. Voss, J., et al. Chest computed tomography for staging renal tumours: validation and simplification of a risk prediction model from a large contemporary retrospective cohort. *BJU Int*, 2020. 125: 561.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955483/>
133. Marshall, M.E., et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology*, 1990. 36: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2219605/>
134. Koga, S., et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001. 166: 2126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11696720/>
135. Henriksson, C., et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 1992. 26: 363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1292074/>
136. Seaman, E., et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 1996. 48: 692.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911510/>
137. Beuselinck, B., et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the detection of bone metastases and their prognostic impact in metastatic renal cell carcinoma patients treated with angiogenesis inhibitors. *Acta Oncol*, 2020. 59: 818.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297532/>
138. Kotecha, R.R., et al. Prognosis of Incidental Brain Metastases in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021. 19: 432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578374/>
139. Warren, K.S., et al. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*, 2005. 95: 939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15839908/>

140. Bosniak, M.A. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol*, 1997. 157: 1852.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112545/>
141. Richard, P.O., et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*, 2015. 68: 1007.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900781/>
142. Shannon, B.A., et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*, 2008. 180: 1257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18707712/>
143. Maturen, K.E., et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188: 563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242269/>
144. Volpe, A., et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*, 2008. 180: 2333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930274/>
145. Veltri, A., et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol*, 2011. 21: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809129/>
146. Abel, E.J., et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *J Urol*, 2010. 184: 1877.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850148/>
147. Richard, P.O., et al. Is Routine Renal Tumor Biopsy Associated with Lower Rates of Benign Histology following Nephrectomy for Small Renal Masses? *J Urol*, 2018. 200: 731.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653161/>
148. Marconi, L., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*, 2016. 69: 660.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323946/>
149. Leveridge, M.J., et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol*, 2011. 60: 578.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704449/>
150. Breda, A., et al. Comparison of accuracy of 14-, 18- and 20-G needles in ex-vivo renal mass biopsy: a prospective, blinded study. *BJU Int*, 2010. 105: 940.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19888984/>
151. Cate, F., et al. Core Needle Biopsy and Fine Needle Aspiration Alone or in Combination: Diagnostic Accuracy and Impact on Management of Renal Masses. *J Urol*, 2017. 197: 1396.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093293/>
152. Yang, C.S., et al. Percutaneous biopsy of the renal mass: FNA or core needle biopsy? *Cancer Cytopathol*, 2017. 125: 407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334518/>
153. Motzer, R.J., et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and secondline sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 2765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25049330/>
154. Wood, B.J., et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. *J Urol*, 1999. 161: 1470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210375/>
155. Somani, B.K., et al. Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. *Eur Urol*, 2007. 51: 1289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17081679/>
156. Vasudevan, A., et al. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. *BJU Int*, 2006. 97: 946.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643475/>
157. Neuzillet, Y., et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol*, 2004. 171: 1802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076280/>
158. Schmidbauer, J., et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol*, 2008. 53: 1003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061339/>

159. Wunderlich, H., et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol*, 2005. 174: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947574/>
160. Abel, E.J., et al. Multi-Quadrant Biopsy Technique Improves Diagnostic Ability in Large Heterogeneous Renal Masses. *J Urol*, 2015. 194: 886.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837535/>
161. Macklin, P.S., et al. Tumour Seeding in the Tract of Percutaneous Renal Tumour Biopsy: A Report on Seven Cases from a UK Tertiary Referral Centre. *Eur Urol*, 2019. 75: 861.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591353/>
162. Cooper, S., et al. Diagnostic Yield and Complication Rate in Percutaneous Needle Biopsy of Renal Hilar Masses With Comparison With Renal Cortical Mass Biopsies in a Cohort of 195 Patients. *AJR Am J Roentgenol*, 2019. 212: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30645159/>
163. Bratslavsky, G., et al. Genetic risk assessment for hereditary renal cell carcinoma: Clinical consensus statement. *Cancer*, 2021. 127: 3957.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34343338/>
164. Mucci, L.A., et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*, 2016. 315: 68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26746459/>
165. Beckermann, K.E., et al. Renal Medullary Carcinoma: Establishing Standards in Practice. *J Oncol Pract*, 2017. 13: 414.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697319/>
166. Kickuth, R., et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: W240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19020210/>
167. Forauer, A.R., et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol*, 2007. 46: 1012.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851849/>
168. Appleman, L.J., et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). *J Clin Oncol*, 2019. 37: 4502.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4502
169. Procopio, G., et al. Sorafenib Versus Observation Following Radical Metastasectomy for Clear-cell Renal Cell Carcinoma: Results from the Phase 2 Randomized Open-label RESORT Study. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542243/>
170. Amato, R.J. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*, 2000. 27: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10768596/>
171. Negrier, S., et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*, 2007. 110: 2468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932908/>
172. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215529/>
173. Carlo, M.I., et al. Familial Kidney Cancer: Implications of New Syndromes and Molecular Insights. *Eur Urol*, 2019. 76: 754.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326218/>
174. Amin, M.B., et al., *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017.
<https://link.springer.com/book/9783319406176>
175. Bierley, J.D., et al., *UICC TNM classification of malignant tumours*. 2017, Chichester, UK.
<https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
176. Sun, M., et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*, 2011. 60: 644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741163/>
177. Zhang, L., et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2018. 18: 870.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176824/>
178. Fuhrman, S.A., et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1982. 6: 655.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7180965/>

179. Delahunt, B., et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: 1490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24025520/>
180. Paner, G.P., et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*, 2018. 73: 560.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325693/>
181. Dagher, J., et al. Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading. *Histopathology*, 2017. 71: 918.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28718911/>
182. Leibovich, B.C., et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2010. 183: 1309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171681/>
183. Adibi, M., et al. Percentage of sarcomatoid component as a prognostic indicator for survival in renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation. *Urol Oncol*, 2015. 33: 427.e17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26004164/>
184. Kim, T., et al. Using percentage of sarcomatoid differentiation as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25544725/>
185. Ohashi, R., et al. Multi-institutional re-evaluation of prognostic factors in chromophobe renal cell carcinoma: proposal of a novel two-tiered grading scheme. *Virchows Arch*, 2020. 476: 409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760491/>
186. Cheville, J.C., et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27: 612.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12717246/>
187. Patard, J.J., et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2763.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837991/>
188. Capitanio, U., et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*, 2009. 103: 1496.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076149/>
189. Wagener, N., et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. *PLoS One*, 2017. 12: e0184173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934212/>
190. Wong, E.C.L., et al. Morphologic subtyping as a prognostic predictor for survival in papillary renal cell carcinoma: Type 1 vs. type 2. *Urol Oncol*, 2019. 37: 721.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176614/>
191. Klatte, T., et al. The VENUSS prognostic model to predict disease recurrence following surgery for non-metastatic papillary renal cell carcinoma: Development and evaluation using the ASSURE prospective clinical trial cohort. *BMC Med*, 2019. 17: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578141/>
192. Deng, J., et al. A comparison of the prognosis of papillary and clear cell renal cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019. 98: e16309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277173/>
193. Yang, C., et al. High WHO/ISUP Grade and Unfavorable Architecture, Rather Than Typing of Papillary Renal Cell Carcinoma, May Be Associated With Worse Prognosis. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: 582.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101890/>
194. Klatte, T., et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol*, 2012. 137: 761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523215/>
195. Linehan, W.M., et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*, 2004. 10: 6282S.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15448018/>
196. Yang, X.J., et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 2005. 65: 5628.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994935/>
197. Furge, K.A., et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene*, 2007. 26: 1346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17322920/>

198. Boissier, R., et al. Long-term oncological outcomes of cystic renal cell carcinoma according to the Bosniak classification. *Int Urol Nephrol*, 2019. 51: 951.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977021/>
199. Wahlgren, T., et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish populationbased study (2000-2008). *Br J Cancer*, 2013. 108: 1541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531701/>
200. Li, P., et al. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras. *Cancer Med*, 2016. 5: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645975/>
201. Golijanin, B., et al. The natural history of renal cell carcinoma with isolated lymph node metastases following surgical resection from 2006 to 2013. *Urol Oncol*, 2019. 37: 932.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570248/>
202. Fukuda, S., et al. Impact of C-reactive protein flare-response on oncological outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer*, 2021. 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33602695/>
203. Lee, Z., et al. Local Recurrence Following Resection of Intermediate-High Risk Non-metastatic Renal Cell Carcinoma: An Anatomic Classification and Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) Adjuvant Trial. *J Urol*, 2020. 203: 684.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596672/>
204. Bensalah, K., et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol*, 2006. 175: 859.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469566/>
205. Kim, H.L., et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *J Urol*, 2004. 171: 1810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076282/>
206. Patard, J.J., et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2004. 172: 858.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310983/>
207. Cho, D.S., et al. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scand J Urol*, 2016. 50: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878156/>
208. Patel, A., et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor of Disease-free Survival in Postnephrectomy High-risk Locoregional Renal Cell Carcinoma: Analysis of the S-TRAC Trial. *Clin Cancer Res*, 2020. 26: 4863.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546645/>
209. Shao, Y., et al. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*, 2020. 20: 90.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631294/>
210. Albiges, L., et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 3655.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601543/>
211. Donin, N.M., et al. Body Mass Index and Survival in a Prospective Randomized Trial of Localized High-Risk Renal Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. 25: 1326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418270/>
212. Petrelli, F., et al. Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2021. 4: e213520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33779745/>
213. Bagheri, M., et al. Renal cell carcinoma survival and body mass index: a dose-response metaanalysis reveals another potential paradox within a paradox. *Int J Obes (Lond)*, 2016. 40: 1817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686524/>
214. Dai, J., et al. The prognostic value of body fat components in metastasis renal cell carcinoma patients treated with TKIs. *Cancer Manag Res*, 2020. 12: 891.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104071/>
215. Tsutsumi, T., et al. Distinct effect of body mass index by sex as a prognostic factor in localized renal cell carcinoma treated with nephrectomy ~ data from a multi-institutional study in Japan ~. *BMC Cancer*, 2021. 21: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33639880/>
216. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2015. NCT02231749.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231749>

217. Fan, D., et al. Prognostic significance of PI3K/AKT/ mTOR signaling pathway members in clear cell renal cell carcinoma. *PeerJ*, 2020. 8: e9261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32547875/>
218. Sim, S.H., et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2012. 107: 1131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918393/>
219. Sabatino, M., et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2645.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364969/>
220. Li, G., et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol*, 2008. 180: 510.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550116/>
221. Choueiri, T.K., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol*, 2014. 25: 1603.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827131/>
222. Raimondi, A., et al. Predictive Biomarkers of Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Cancer. *Front Oncol*, 2020. 10: 1644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32903369/>
223. Ueda, K., et al. The Prognostic Value of Systemic Inflammatory Markers in Advanced Renal Cell Carcinoma Patients Treated With Molecular Targeted Therapies. *Anticancer Res*, 2020. 40: 1739.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132082/>
224. Motzer, R.J., et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *Nat Med*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32895571/>
225. Rini, B.I., et al. Molecular correlates differentiate response to atezolizumab+ bevacizumab vs sunitinib: results from a phase III study (IMmotion151) in untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2018. 29: LBA31.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)50428-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)50428-8/fulltext)
226. Scelo, G., et al. KIM-1 as a Blood-Based Marker for Early Detection of Kidney Cancer: A Prospective Nested Case-Control Study. *Clin Cancer Res*, 2018. 24: 5594.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037816/>
227. Zhang, K.J., et al. Diagnostic role of kidney injury molecule-1 in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*, 2019. 51: 1893.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31385177/>
228. Minardi, D., et al. Loss of nuclear BAP1 protein expression is a marker of poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 2016. 34: 338 e11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085487/>
229. Kapur, P., et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333114/>
230. Joseph, R.W., et al. Clear Cell Renal Cell Carcinoma Subtypes Identified by BAP1 and PBRM1 Expression. *J Urol*, 2016. 195: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300218/>
231. Klatte, T., et al. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 746.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19124809/>
232. Turajlic, S., et al. Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. *Cell*, 2018. 173: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656895/>
233. Kroeger, N., et al. Deletions of chromosomes 3p and 14q molecularly subclassify clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*, 2013. 119: 1547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335244/>
234. Rini, B., et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 676.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979595/>
235. Sorbellini, M., et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 2005. 173: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592023/>

236. Zisman, A., et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 1649.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11250993/>
237. Frank, I., et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*, 2002. 168: 2395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441925/>
238. Leibovich, B.C., et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*, 2003. 97: 1663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12655523/>
239. Patard, J.J., et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 3316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310775/>
240. Karakiewicz, P.I., et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 1316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416852/>
241. Zigeuner, R., et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol*, 2010. 57: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19062157/>
242. Okita, K., et al. Impact of Disagreement Between Two Risk Group Models on Prognosis in Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772204/>
243. Massari, F., et al. Addition of Primary Metastatic Site on Bone, Brain, and Liver to IMDC Criteria in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Validation Study. *Clin Genitourin Cancer*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694008/>
244. Kang, M., et al. Prognostic Impact of Bone Metastasis on Survival Outcomes in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated by First Line Tyrosine Kinase Inhibitors: A Propensity-Score Matching Analysis. *J Cancer*, 2020. 11: 7202.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33193883/>
245. Guida, A., et al. Identification of international metastatic renal cell carcinoma database consortium (IMDC) intermediate-risk subgroups in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Oncotarget*, 2020. 11: 4582.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33346231/>
246. Zisman, A., et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 4559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454113/>
247. Leibovich, B.C., et al. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery. *Eur Urol*, 2018. 73: 772.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398265/>
248. Buti, S., et al. Validation of a new prognostic model to easily predict outcome in renal cell carcinoma: the GRANT score applied to the ASSURE trial population. *Ann Oncol*, 2017. 28: 2747.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945839/>
249. Motzer, R.J., et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773181/>
250. Karnofsky, D., et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948. 1: 634.
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142%28194811%291%3A4%3C634%3A%3AAID-CNCR2820010410%3E3.0.CO%3B2-L>
251. Heng, D.Y., et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312463/>
252. MacLennan, S., et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1097.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22841673/>
253. Kunath, F., et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 5: Cd012045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485814/>

254. Van Poppel, H., et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 59: 543.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21186077/>
255. Thompson, R.H., et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*, 2008. 179: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076931/>
256. Huang, W.C., et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*, 2009. 181: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19012918/>
257. Miller, D.C., et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*, 2008. 112: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18072263/>
258. Capitanio, U., et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol*, 2015. 67: 683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282367/>
259. Scosyrev, E., et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol*, 2014. 65: 372.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850254/>
260. Kates, M., et al. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. *J Urol*, 2011. 186: 1247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849201/>
261. Thompson, R.H., et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol*, 2015. 67: 252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108580/>
262. Sun, M., et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management. *Eur Urol*, 2014. 65: 235.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567066/>
263. Sun, M., et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities. *BJU Int*, 2013. 111: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612472/>
264. Shuch, B., et al. Overall survival advantage with partial nephrectomy: a bias of observational data? *Cancer*, 2013. 119: 2981.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674264/>
265. Lane, B.R., et al. Survival and Functional Stability in Chronic Kidney Disease Due to Surgical Removal of Nephrons: Importance of the New Baseline Glomerular Filtration Rate. *Eur Urol*, 2015. 68: 996.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26012710/>
266. Van Poppel, H., et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2007. 51: 1606.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140723/>
267. Poulakis, V., et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology*, 2003. 62: 814.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624900/>
268. Mir, M.C., et al. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol*, 2017. 71: 606.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614693/>
269. Janssen, M.W.W., et al. Survival outcomes in patients with large (≥ 7 cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One*, 2018. 13: e0196427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723225/>
270. Patel, S.H., et al. Oncologic and Functional Outcomes of Radical and Partial Nephrectomy in pT3a Pathologically Upstaged Renal Cell Carcinoma: A Multi-institutional Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e723.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600941/>
271. Shah, P.H., et al. Partial Nephrectomy is Associated with Higher Risk of Relapse Compared with Radical Nephrectomy for Clinical Stage T1 Renal Cell Carcinoma Pathologically Up Staged to T3a. *J Urol*, 2017. 198: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274620/>

272. Liu, H., et al. A meta-analysis for comparison of partial nephrectomy vs. radical nephrectomy in patients with pT3a renal cell carcinoma. *Transl Androl Urol*, 2021. 10: 1170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850752/>
273. Lane, B.R., et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*, 2009. 181: 2430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371896/>
274. Bekema, H.J., et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2013. 64: 799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643550/>
275. Blom, J.H., et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*, 2009. 55: 28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848382/>
276. Capitanio, U., et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 60: 1212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940096/>
277. Gershman, B., et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *J Urol*, 2018. 199: 1143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225056/>
278. Kim S, et al. The relationship of lymph node dissection with recurrence and survival for patients treated with nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. *J Urol*, 2012. 187: e233.
<https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2012.02.649>
279. Dimashkieh, H.H., et al. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2006. 176: 1978.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070225/>
280. Terrone, C., et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16386352/>
281. Whitson, J.M., et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol*, 2011. 185: 1615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419453/>
282. Capitanio, U., et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*, 2014. 114: 210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854206/>
283. Gershman, B., et al. Perioperative Morbidity of Lymph Node Dissection for Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score-based Analysis. *Eur Urol*, 2018. 73: 469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132713/>
284. Herrlinger, A., et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol*, 1991. 146: 1224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1942267/>
285. Chapin, B.F., et al. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2011. 16: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523561/>
286. Kwon, T., et al. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. *Urology*, 2011. 77: 373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20817274/>
287. Bex, A., et al. Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. *World J Urol*, 2011. 29: 793.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107845/>
288. Sherif, A.M., et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. *BJU Int*, 2012. 109: 1134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883833/>
289. May, M., et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol*, 2009. 82: 724.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19255117/>
290. Subramanian, V.S., et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*, 2009. 74: 154.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428069/>
291. Maxwell, N.J., et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol*, 2007. 80: 96.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495058/>

292. Lamb, G.W., et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. *Urology*, 2004. 64: 909.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533476/>
293. Brewer, K., et al. Perioperative and renal function outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for T1b and T2a kidney tumors. *J Endourol*, 2012. 26: 244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192099/>
294. Sprenkle, P.C., et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol*, 2012. 61: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154728/>
295. Peng B, et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Acad J Sec Military Med Univ*, 2006: 1167.
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-841262>
296. Steinberg, A.P., et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. *J Urol*, 2004. 172: 2172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538225/>
297. Gratzke, C., et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 104: 470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239445/>
298. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a longterm prospective comparison. *J Urol*, 2007. 177: 862.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296361/>
299. Laird, A., et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2015. 33: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647880/>
300. Patel, P., et al. A Multicentered, Propensity Matched Analysis Comparing Laparoscopic and Open Surgery for pT3a Renal Cell Carcinoma. *J Endourol*, 2017. 31: 645.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381117/>
301. Desai, M.M., et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*, 2005. 173: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592021/>
302. Nambirajan, T., et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology*, 2004. 64: 919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533478/>
303. Nadler, R.B., et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol*, 2006. 175: 1230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16515966/>
304. Gabr, A.H., et al. Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol*, 2009. 182: 874.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616234/>
305. Jeong, I.G., et al. Association of Robotic-Assisted vs Laparoscopic Radical Nephrectomy With Perioperative Outcomes and Health Care Costs, 2003 to 2015. *JAMA*, 2017. 318: 1561.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067427/>
306. Li, J., et al. Comparison of Perioperative Outcomes of Robot-Assisted vs. Laparoscopic Radical Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*, 2020. 10: 551052.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33072578/>
307. Asimakopoulos, A.D., et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol*, 2014. 14: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234265/>
308. Soga, N., et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: minimal incision portless endoscopic surgery versus laparoscopic surgery. *Int J Urol*, 2008. 15: 1018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138194/>
309. Park Y, et al. Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. *J Endourol* 2009. 23: A19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20370595/>
310. Gill, I.S., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*, 2007. 178: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17574056/>

311. Lane, B.R., et al. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Urol*, 2010. 183: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20006866/>
312. Gong, E.M., et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*, 2008. 22: 953.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18363510/>
313. Marszalek, M., et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol*, 2009. 55: 1171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19232819/>
314. Kaneko, G., et al. The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. 42: 619.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561514/>
315. Muramaki, M., et al. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. *Curr Urol*, 2013. 6: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24917730/>
316. Tugcu, V., et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *Arch Ital Urol Androl*, 2011. 83: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670314/>
317. Minervini, A., et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol*, 2011. 185: 1604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419454/>
318. Bazzi, W.M., et al. Comparison of laparoendoscopic single-site and multiport laparoscopic radical and partial nephrectomy: a prospective, nonrandomized study. *Urology*, 2012. 80: 1039.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22990064/>
319. Masson-Lecomte, A., et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Oncol*, 2013. 31: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906969/>
320. Peyronnet, B., et al. Comparison of 1800 Robotic and Open Partial Nephrectomies for Renal Tumors. *Ann Surg Oncol*, 2016. 23: 4277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411552/>
321. Nisen, H., et al. Hand-assisted laparoscopic versus open partial nephrectomy in patients with T1 renal tumor: Comparative perioperative, functional and oncological outcome. *Scand J Urol*, 2015: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26317448/>
322. Chang, K.D., et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. *BJU Int*, 2018. 122: 618.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29645344/>
323. Alimi, Q., et al. Comparison of Short-Term Functional, Oncological, and Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Robotic Partial Nephrectomy Beyond the Learning Curve. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2018. 28: 1047.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664692/>
324. Choi, J.E., et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 67: 891.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572825/>
325. Hinata, N., et al. Robot-assisted partial nephrectomy versus standard laparoscopic partial nephrectomy for renal hilar tumor: A prospective multi-institutional study. *Int J Urol*, 2021. 28: 382.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33368639/>
326. Porpiglia, F., et al. Transperitoneal vs retroperitoneal minimally invasive partial nephrectomy: comparison of perioperative outcomes and functional follow-up in a large multi-institutional cohort (The RECORD 2 Project). *Surg Endosc*, 2021. 35: 4295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856156/>
327. Arora, S., et al. What is the hospital volume threshold to optimize inpatient complication rate after partial nephrectomy? *Urol Oncol*, 2018. 36: 339.e17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773492/>
328. Xia, L., et al. Hospital volume and outcomes of robot-assisted partial nephrectomy. *BJU Int*, 2018. 121: 900.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232025/>
329. Peyronnet, B., et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. *BJU Int*, 2018. 121: 916.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504226/>

330. Schiavina, R., et al. Predicting positive surgical margins in partial nephrectomy: A prospective multicentre observational study (the RECORe 2 project). *Eur J Surg Oncol*, 2020. 46: 1353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007380/>
331. Shanmugasundaram, S., et al. Preoperative embolization of renal cell carcinoma prior to partial nephrectomy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Imaging*, 2021. 76: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964598/>
332. Tabayoyong, W., et al. Variation in Surgical Margin Status by Surgical Approach among Patients Undergoing Partial Nephrectomy for Small Renal Masses. *J Urol*, 2015. 194: 1548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094808/>
333. Porpiglia, F., et al. Partial Nephrectomy in Clinical T1b Renal Tumors: Multicenter Comparative Study of Open, Laparoscopic and Robot-assisted Approach (the RECORe Project). *Urology*, 2016. 89: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743388/>
334. Steinestel, J., et al. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. *World J Surg Oncol*, 2014. 12: 252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103683/>
335. Wood, E.L., et al. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. *J Urol*, 2018. 199: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941919/>
336. Bensalah, K., et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol*, 2010. 57: 466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359089/>
337. Lopez-Costea, M.A., et al. Oncological outcomes and prognostic factors after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 681.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26861062/>
338. Shah, P.H., et al. Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after Partial Nephrectomy for High Risk Renal Tumors. *J Urol*, 2016. 196: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907508/>
339. Tellini, R., et al. Positive Surgical Margins Predict Progression-free Survival After Nephron-sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: Results From a Single Center Cohort of 459 Cases With a Minimum Follow-up of 5 Years. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266249/>
340. Ryan, S.T., et al. Impact of positive surgical margins on survival after partial nephrectomy in localized kidney cancer: analysis of the National Cancer Database. *Minerva Urol Nephrol*, 2021. 73: 233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32748614/>
341. Sundaram, V., et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology*, 2011. 77: 1400.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411126/>
342. Kim, S.P., et al. Treatment of Patients with Positive Margins after Partial Nephrectomy. *J Urol*, 2016. 196: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188474/>
343. Antic, T., et al. Partial nephrectomy for renal tumors: lack of correlation between margin status and local recurrence. *Am J Clin Pathol*, 2015. 143: 645.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873497/>
344. Zini, L., et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int*, 2009. 103: 899.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154499/>
345. Xing, M., et al. Comparative Effectiveness of Thermal Ablation, Surgical Resection, and Active Surveillance for T1a Renal Cell Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare-linked Population Study. *Radiology*, 2018. 288: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29737950/>
346. Sun, M., et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing-risks of death tradeoffs between surgery and active surveillance. *J Urol*, 2013. 189: e672.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713033764>
347. Huang W.C., et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. *J Urol*, 2013: e483.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.343
348. Hyams E.S., et al. Partial nephrectomy vs. Non-surgical management for small renal masses: a population-based comparison of disease-specific and overall survival. *J Urol*, 2012. 187: E678.
[https://www.jurology.com/article/S0022-5347\(12\)01914-3/abstract](https://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)01914-3/abstract)

349. Lane, B.R., et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*, 2010. 116: 3119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564627/>
350. Hollingsworth, J.M., et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a populationbased competing risk analysis. *Cancer*, 2007. 109: 1763.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351954/>
351. Volpe, A., et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*, 2004. 100: 738.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14770429/>
352. Jewett, M.A., et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21477920/>
353. Smaldone, M.C., et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*, 2012. 118: 997.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21766302/>
354. Patel, N., et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int*, 2012. 110: 1270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564495/>
355. Pierorazio, P.M., et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol*, 2015. 68: 408.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25698065/>
356. Uzosike, A.C., et al. Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. *J Urol*, 2018. 199: 641.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28951284/>
357. Abou Youssif, T., et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer*, 2007. 110: 1010.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17628489/>
358. Abouassaly, R., et al. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol*, 2008. 180: 505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550113/>
359. Crispen, P.L., et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer*, 2009. 115: 2844.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19402168/>
360. Rosales, J.C., et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol*, 2010. 183: 1698.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299038/>
361. Pierorazio P, et al. Quality of life on active surveillance for small masses versus immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. *J Urol*, 2013. 189: e259.
<https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2013.02.185>
362. Finelli, A., et al. Small Renal Mass Surveillance: Histology-specific Growth Rates in a Biopsycharacterized Cohort. *Eur Urol*, 2020. 78: 460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32680677/>
363. Atwell, T.D., et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol*, 2013. 200: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23345372/>
364. Widdershoven, C.V., et al. Renal biopsies performed before versus during ablation of T1 renal tumors: implications for prevention of overtreatment and follow-up. *Abdom Radiol (NY)*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564209/>
365. Lay, A.H., et al. Oncologic Efficacy of Radio Frequency Ablation for Small Renal Masses: Clear Cell vs Papillary Subtype. *J Urol*, 2015. 194: 653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25846416/>
366. McClure, T., et al. Efficacy of percutaneous radiofrequency ablation may vary with clear cell renal cell cancer histologic subtype. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. 43: 1472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28936542/>
367. Liu, N., et al. Percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma vs. partial nephrectomy: Comparison of long-term oncologic outcomes in both clear cell and non-clear cell of the most common subtype. *Urol Oncol*, 2017. 35: 530.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408296/>
368. Breen, D.J., et al. Image-guided Cryoablation for Sporadic Renal Cell Carcinoma: Three-and 5-year Outcomes in 220 Patients with Biopsy-proven Renal Cell Carcinoma. *Radiology*, 2018. 289: 554.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30084744/>

369. Sisul, D.M., et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology*, 2013. 81: 775.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23434099/>
370. Kim E.H., et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. *J Urol*, 2013. 189: e492.
<https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2013.02.2554>
371. Goyal, J., et al. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. *J Endourol*, 2012. 26: 1413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642574/>
372. Jiang, K., et al. Laparoscopic cryoablation vs. percutaneous cryoablation for treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017. 8: 27635.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199973/>
373. Zargar, H., et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. *Eur Urol*, 2016. 69: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819723/>
374. Pickersgill, N.A., et al. Ten-Year Experience with Percutaneous Cryoablation of Renal Tumors: Tumor Size Predicts Disease Progression. *J Endourol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292059/>
375. Morkos, J., et al. Percutaneous Cryoablation for Stage 1 Renal Cell Carcinoma: Outcomes from a 10-year Prospective Study and Comparison with Matched Cohorts from the National Cancer Database. *Radiology*, 2020. 296: 452.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515677/>
376. Hebbadj, S., et al. Safety Considerations and Local Tumor Control Following Percutaneous Image-Guided Cryoablation of T1b Renal Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018. 41: 449.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29075877/>
377. Grange, R., et al. Computed tomography-guided percutaneous cryoablation of T1b renal tumors: safety, functional and oncological outcomes. *Int J Hyperthermia*, 2019. 36: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648584/>
378. Pecoraro, A., et al. Cryoablation Predisposes to Higher Cancer Specific Mortality Relative to Partial Nephrectomy in Patients with Nonmetastatic pT1b Kidney Cancer. *J Urol*, 2019. 202: 1120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31347950/>
379. Andrews, J.R., et al. Oncologic Outcomes Following Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses. *Eur Urol*, 2019. 76: 244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060824/>
380. Sundelin, M.O., et al. Repeated Cryoablation as Treatment Modality after Failure of Primary Renal Cryoablation: A European Registry for Renal Cryoablation Multinational Analysis. *J Endourol*, 2019. 33: 909.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31507206/>
381. Lian, H., et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology*, 2012. 80: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633890/>
382. Young, E.E., et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. *J Urol*, 2012. 187: 1177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357170/>
383. Kim, S.D., et al. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. *Korean J Radiol*, 2012. 13: 625.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22977331/>
384. Trudeau, V., et al. Comparison of Postoperative Complications and Mortality Between Laparoscopic and Percutaneous Local Tumor Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Population-based Study. *Urology*, 2016. 89: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514977/>
385. Psutka, S.P., et al. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2013. 63: 486.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959191/>
386. Johnson, B.A., et al. Ten-Year Outcomes of Renal Tumor Radio Frequency Ablation. *J Urol*, 2019. 201: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634350/>
387. Chang, X., et al. Radio frequency ablation versus partial nephrectomy for clinical T1b renal cell carcinoma: long-term clinical and oncologic outcomes. *J Urol*, 2015. 193: 430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25106899/>

388. Guazzoni, G., et al. Oncologic results of laparoscopic renal cryoablation for clinical T1a tumors: 8 years of experience in a single institution. *Urology*, 2010. 76: 624.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20579705/>
389. Larcher, A., et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic renal cryoablation as primary treatment for small renal masses. *Urol Oncol*, 2015. 33: 22.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301741/>
390. Haber, G.P., et al. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. *BJU Int*, 2012. 109: 118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21895929/>
391. Turna, B., et al. Minimally invasive nephron sparing management for renal tumors in solitary kidneys. *J Urol*, 2009. 182: 2150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758655/>
392. Siva, S., et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: a prospective clinical trial. *BJU Int*, 2017. 120: 623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188682/>
393. Correa, R.J.M., et al. The Emerging Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Primary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 958.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248849/>
394. Yu, J., et al. Percutaneous Microwave Ablation versus Laparoscopic Partial Nephrectomy for cT1a Renal Cell Carcinoma: A Propensity-matched Cohort Study of 1955 Patients. *Radiology*, 2020. 294: 698.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961239/>
395. Shapiro, D.D., et al. Comparing Outcomes for Patients with Clinical T1b Renal Cell Carcinoma Treated With Either Percutaneous Microwave Ablation or Surgery. *Urology*, 2020. 135: 88.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585198/>
396. Zhou, W., et al. Radiofrequency Ablation, Cryoablation, and Microwave Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Comparative Evaluation of Therapeutic and Renal Function Outcomes. *J Vasc Intervent Radiol*, 2019. 30: 1035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956075/>
397. Bhindi, B., et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2018. 121: 684.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319926/>
398. Luo, X., et al. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019. 23: 6079.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364109/>
399. Capitanio, U., et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int*, 2013. 112: E59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795799/>
400. Tsui, K.H., et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*, 2000. 163: 1090.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737472/>
401. Hallscheidt, P., et al. [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. *Rofo*, 2006. 178: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16612730/>
402. Nesbitt, J.C., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg*, 1997. 63: 1592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9205155/>
403. Hatcher, P.A., et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol*, 1991. 145: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984092/>
404. Neves, R.J., et al. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol*, 1987. 59: 390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3594097/>
405. Haferkamp, A., et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term followup. *J Urol*, 2007. 177: 1703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437789/>
406. Kirkali, Z., et al. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol*, 2007. 52: 658.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548146/>

407. Moinzadeh, A., et al. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*, 2004. 171: 598.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713768/>
408. Kaplan, S., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Am J Surg*, 2002. 183: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11943130/>
409. Bissada, N.K., et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology*, 2003. 61: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559273/>
410. Skinner, D.G., et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg*, 1989. 210: 387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2774709/>
411. Lardas, M., et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur Urol*, 2016. 70: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707869/>
412. Ljungberg B., et al. Systematic Review Methodology for the European Association of Urology Guidelines for Renal Cell Carcinoma (2014 update).
https://uroweb.org/wp-content/uploads/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf
413. Wotkowicz, C., et al. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int*, 2006. 98: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16879667/>
414. Faust W., et al. Minimal access versus median sternotomy for cardiopulmonary bypass in the management of renal cell carcinoma with vena caval and atrial involvement. *J Urol*, 2013. 189 (Suppl.): e255.
https://www.researchgate.net/publication/274614629_624
415. Liu, Z., et al. Completely laparoscopic versus open radical nephrectomy and infrahepatic tumor thrombectomy: Comparison of surgical complexity and prognosis. *Asian J Surg*, 2021. 44: 641.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341336/>
416. Shi, T., et al. Robot-assisted Cavectomy Versus Thrombectomy for Level II Inferior Vena Cava Thrombus: Decision-making Scheme and Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*, 2020. 78: 592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305170/>
417. Orihashi, K., et al. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? *Circ J*, 2008. 72: 1175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18577831/>
418. Rodriguez-Fernandez, I.A., et al. Adjuvant Radiation Therapy After Radical Nephrectomy in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277782/>
419. Galligioni, E., et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer*, 1996. 77: 2560.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8640706/>
420. Figlin, R.A., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 2521.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561318/>
421. Clark, J.I., et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 3133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12810695/>
422. Atzpodien, J., et al. Adjuvant treatment with interleukin-2-and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*, 2005. 92: 843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15756254/>
423. Jochem, D., et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*, 2004. 363: 594.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14987883/>
424. Chamie, K., et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 913.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787547/>

425. Haas, N.B., et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol*, 2017. 3: 1249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28278333/>
426. Haas, N.B., et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 403.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.403
427. Motzer, R.J., et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 3916.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902533/>
428. Motzer, R.J., et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *Eur Urol*, 2021. 79: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461782/>
429. Harshman, L.C., et al. Meta-analysis of disease free survival (DFS) as a surrogate for overall survival (OS) in localized renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol*, 2017. 35: 459.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266178/>
430. Lenis, A.T., et al. Adjuvant Therapy for High Risk Localized Kidney Cancer: Emerging Evidence and Future Clinical Trials. *J Urol*, 2018. 199: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479237/>
431. Gross-Goupil, M., et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol*, 2018. 29: 2371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30346481/>
432. Motzer, R.J., et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol*, 2018. 73: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28967554/>
433. Ravaud, A., et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med*, 2016. 375: 2246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718781/>
434. Eisen, T., et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 4064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052759/>
435. Massari, F., et al. Adjuvant Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Available Clinical Trials. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704796/>
436. Choueiri, T.K., et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021. 385: 683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407342/>
437. Bedke, J., et al. 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Pembrolizumab for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34920897/>
438. Bex, A., et al. Updated European Association of Urology Guidelines Regarding Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2017. 71: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986369/>
439. Motzer, R., et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616314/>
440. Staehler, M., et al. Adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: safety, therapy management, and patient-reported outcomes in the S-TRAC trial. *Ann Oncol*, 2018. 29: 2098.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30412222/>
441. Sun, M., et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor-targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Eur Urol*, 2018. 74: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29784193/>
442. Flanigan, R.C., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*, 2004. 171: 1071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767273/>
443. Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA). 2009. 2019 p. NCT00930033.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033>

444. Bhindi, B., et al. Systematic Review of the Role of Cyto-reductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2019. 75: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467042/>
445. Mejean, A., et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 379: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860937/>
446. Bex, A., et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cyto-reductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543350/>
447. Powles, T., et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612860/>
448. Heng, D.Y., et al. Cyto-reductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*, 2014. 66: 704.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931622/>
449. de Bruijn, R., et al. Deferred Cyto-reductive Nephrectomy Following Presurgical Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-targeted Therapy in Patients with Primary Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Pooled Analysis of Prospective Trial Data. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31956080/>
450. Ljungberg, B., et al. Survival advantage of upfront cyto-reductive nephrectomy in patients with primary metastatic renal cell carcinoma compared with systemic and palliative treatments in a realworld setting. *Scand J Urol*, 2020. 54: 487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897123/>
451. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562145/>
452. Choueiri, T.K., et al. 696O_PR -Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Ann Oncol* 2020. 31: S1159.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42339-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42339-7/fulltext)
453. Motzer, R.J., et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779531/>
454. Souli res, D., et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): Subgroup Analysis From KEYNOTE-426 by Prior Nephrectomy 19th annual meeting of the International Kidney Cancer Symposium, 2020. A Virtual Experience.
<https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-kidney-cancer/130133>
455. Motzer, R.J., et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol*, 2021. 39: 269.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269
456. Dabestani, S., et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2014. 15: e549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439697/>
457. Dabestani, S., et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2013.
458. Brinkmann, O.A., et al. The Role of Residual Tumor Resection in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and Partial Remission following Immunochemotherapy. *Eur Urol Suppl*, 2007. 6: 641.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569905607000978>
459. Alt, A.L., et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*, 2011. 117: 2873.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21692048/>
460. Kwak, C., et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int*, 2007. 79: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851285/>
461. Petralia, G., et al. 450 Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl*, 2010. 9: 162.
[https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(10\)60446-0/abstract](https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(10)60446-0/abstract)

462. Russo, P., et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Sci World J*, 2007. 7: 768.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17619759/>
463. Staehler, M.D., et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cell cancer. *J Urol*, 2009. 181: 498.
[https://www.auajournals.org/article/S0022-5347\(09\)61409-9/pdf](https://www.auajournals.org/article/S0022-5347(09)61409-9/pdf)
464. Eggener, S.E., et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*, 2008. 180: 873.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635225/>
465. Lee, S.E., et al. Metastasectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int*, 2006. 76: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601390/>
466. Fuchs, B., et al. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res*, 2005: 187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15685074/>
467. Hunter, G.K., et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol*, 2012. 2: e95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674192/>
468. Zelefsky, M.J., et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82: 1744.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596489/>
469. Fokas, E., et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol*, 2010. 186: 210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20165820/>
470. Ikushima, H., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48: 1389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121638/>
471. Staehler, M.D., et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol*, 2010. 28: 543.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20440505/>
472. Amiraliev, A. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. *Int Cardiovasc Thor Surg*, 2012. S20.
<https://www.researchgate.net/publication/284295837>
473. Zerbi, A., et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15: 1161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18196343/>
474. Heng, D.Y., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 5794.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826129/>
475. Bedke, J., et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. *Eur Urol*, 2021. 80: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34074559/>
476. Harrison, M.R., et al. Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: Results from a prospective observational study (MaRCC). *Cancer*, 2021. 127: 2204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765337/>
477. Rini, B.I., et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 1317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498080/>
478. Patel, P.H., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12: 7215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17189392/>
479. Yang, J.C., et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12890841/>
480. Patard, J.J., et al. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 633.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481093/>

481. Escudier, B., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215530/>
482. Bellmunt, J., et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. 69: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774306/>
483. Motzer, R.J., et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 3584.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487381/>
484. Motzer, R.J., et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22430274/>
485. Bracarda, S., et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*, 2016. 27: 366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26685011/>
486. Jonasch, E., et al. A randomized phase 2 study of MK-2206 versus everolimus in refractory renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2017. 28: 804.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049139/>
487. Sternberg, C.N., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1061.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962/>
488. Motzer, R.J., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013. 369: 722.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934/>
489. Escudier, B., et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1412.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687826/>
490. Rini, B.I., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 378: 1931.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056247/>
491. Dror Michaelson M., et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. *J Clin Oncol* 2012. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4546).
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4546
492. Motzer, R.J., et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 552.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23598172/>
493. Hutson, T.E., et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 1287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24206640/>
494. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1814.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406150/>
495. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 917.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279544/>
496. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199818/>
497. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progressionfree survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*, 2018. 94: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550566/>
498. Motzer, R.J., et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 1473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26482279/>
499. Motzer, R.J., et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 3791.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24019545/>

500. Molina, A.M., et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer*, 2018. 94: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547835/>
501. Escudier B., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 2144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368553/>
502. Rini, B.I., et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 5422.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936475/>
503. Rini, B.I., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 2137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368558/>
504. Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006. 60: 216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860997/>
505. Motzer, R.J., et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008. 372: 449.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18653228/>
506. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658126/>
507. Motzer, R.J., et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1803.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148/>
508. Motzer, R.J., et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673417/>
509. McDermott, D.F.L., et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol*, 2018. 36.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4500
510. Albiges, L., et al. 711P Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: 4-year follow-up and subgroup analysis of patients (pts) without nephrectomy. *Ann Oncol*, 2020. 31: S559.
[https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)40779-3/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)40779-3/fulltext)
511. Motzer, R.J., et al. 661P Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Ann Oncol*, 2021. 32: S685.
[https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(21\)02271-7/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(21)02271-7/fulltext)
512. Rini, B.I., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779529/>
513. Rini, B.I., et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 4500.
<https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2021/asco-2021-kidney-cancer/130182>
514. Tannir, N.M., et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*, 2019. 37: 547.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.547
515. Powles, T., et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284113/>
516. Motzer, R.J., et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 308.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.308
517. Choueiri T, et al., A phase 3 trial of lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as a first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: overall survival follow-up analysis (the CLEAR study), In: *Kidney Cancer Research Summit*. 2021: Philadelphia, USA.

518. Motzer R.J., et al. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups J Immunother Cancer, 2017. Late breaking abstracts, 32nd Annual Meeting and Preconference Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer: 038.
519. Auvray, M., et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer, 2019. 108: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616146/>
520. Ornstein, M.C., et al. phase II multi-center study of individualized axitinib (Axi) titration for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after treatment with PD-1 / PD-L1 inhibitors. J Clin Oncol, 2018. 36.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4517
521. Coppin, C., et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. BJU Int, 2011. 108: 1556.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21952069/>
522. Rini, B.I., et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol, 2020. 21: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31810797/>
523. Rini, B.I., et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol, 2019. 37: 4500.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4500
524. Choueiri, T.K., et al. Efficacy and biomarker analysis of patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with sarcomatoid histology (sRCC): Subgroup analysis from the phase III JAVELIN renal 101 trial of first-line avelumab plus axitinib (A + Ax) vs sunitinib (S). Ann Oncol, 2019. 30: v361.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)59126-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)59126-8/fulltext)
525. Rini, B.I., et al. Atezolizumab plus Bevacizumab Versus Sunitinib for Patients with Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Features: A Prespecified Subgroup Analysis of the IMmotion151 Clinical Trial. Eur Urol, 2021. 79: 659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654802/>
526. McDermott, D.F., et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. J Clin Oncol, 2019. 37: 4513.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4513
527. Choueiri, T., et al. 660P Phase III CLEAR trial in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes in subgroups and toxicity update. Ann Oncol, 2021. 32: S683.
<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/phase-iii-clear-trial-in-advancedrenal-cell-carcinoma-arcc-outcomes-in-subgroups-and-toxicity-update>
528. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 2271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538086/>
529. Gore, M.E., et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded access trial. Lancet Oncol, 2009. 10: 757.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19615940/>
530. Sanchez P., et al. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? Anticancer Drugs 2011. 22 S9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21173605/>
531. Koh, Y., et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. Ann Oncol, 2013. 24: 1026.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23180114/>
532. Tannir, N.M., et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol, 2012. 62: 1013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771265/>
533. Ravaud A., et al. First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP) J. Clin Oncol, 2009. Vol 27, No 15S: 5146.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.5146
534. Escudier, B., et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. Eur J Cancer, 2016. 69: 226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27680407/>

535. Srinivasan, R., et al. Results from a phase II study of bevacizumab and erlotinib in subjects with advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 5004.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5004
536. Pal, S.K., et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*, 2021. 397: 695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33592176/>
537. Choueiri, T.K., et al. Efficacy of Savolitinib vs Sunitinib in Patients With MET-Driven Papillary Renal Cell Carcinoma: The SAVOIR Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2020. 6: 1247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469384/>
538. Msaouel, P., et al. Updated Recommendations on the Diagnosis, Management, and Clinical Trial Eligibility Criteria for Patients With Renal Medullary Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287223/>
539. Beckermann, K.E., et al. Clinical and immunologic correlates of response to PD-1 blockade in a patient with metastatic renal medullary carcinoma. *J Immunother Cancer*, 2017. 5: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28105368/>
540. Sodji, Q., et al. Predictive role of PD-L1 expression in the response of renal Medullary carcinoma to PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer*, 2017. 5: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807004/>
541. Rathmell, W.K., et al. High-dose-intensity MVAC for Advanced Renal Medullary Carcinoma: Report of Three Cases and Literature Review. *Urology*, 2008. 72: 659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649931/>
542. Jonasch, E., et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med*, 2021. 385: 2036.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34818478/>
543. Jonasch, E., et al. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, singlecentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2018. 19: 1351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30236511/>
544. Antonelli, A., et al. Features of Ipsilateral Renal Recurrences After Partial Nephrectomy: A Proposal of a Pathogenetic Classification. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 540.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533051/>
545. Bertolo, R., et al. Low Rate of Cancer Events After Partial Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Analysis of 1994 Cases with Emphasis on Definition of "Recurrence". *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000486/>
546. Kreshover, J.E., et al. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol*, 2013. 27: 1468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074156/>
547. Wah, T.M., et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int*, 2014. 113: 416.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053769/>
548. Herout, R., et al. Surgical resection of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy: Oncological outcome and predictors of survival. *Urol Oncol*, 2018. 36: 11 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927783/>
549. Thomas, A.Z., et al. Surgical Management of Local Retroperitoneal Recurrence of Renal Cell Carcinoma after Radical Nephrectomy. *J Urol*, 2015. 194: 316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758610/>
550. Marchioni, M., et al. Management of local recurrence after radical nephrectomy: surgical removal with or without systemic treatment is still the gold standard. Results from a multicenter international cohort. *Int Urol Nephrol*, 2021. 53: 2273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417970/>
551. Itano, N.B., et al. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol*, 2000. 164: 322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893575/>
552. Margulis, V., et al. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*, 2009. 181: 2044.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286220/>
553. Russell, C.M., et al. Multi-institutional Survival Analysis of Incidental Pathologic T3a Upstaging in Clinical T1 Renal Cell Carcinoma Following Partial Nephrectomy. *Urology*, 2018. 117: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678662/>

554. Srivastava, A., et al. Incidence of T3a up-staging and survival after partial nephrectomy: Size-stratified rates and implications for prognosis. *Urol Oncol*, 2018. 36: 12.e7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970053/>
555. Sandhu, S.S., et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2005. 95: 522.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705072/>
556. Master, V.A., et al. Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. *J Urol*, 2005. 174: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006867/>
557. Psutka, S.P., et al. Renal fossa recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: prognostic features and oncological outcomes. *BJU Int*, 2017. 119: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27489013/>
558. Martini, A., et al. Salvage Robot-assisted Renal Surgery for Local Recurrence After Surgical Resection or Renal Mass Ablation: Classification, Techniques, and Clinical Outcomes. *Eur Urol*, 2021. 80: 730.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34088520/>
559. Ierardi, A.M., et al. Percutaneous microwave ablation therapy of renal cancer local relapse after radical nephrectomy: a feasibility and efficacy study. *Med Oncol*, 2020. 37: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166412/>
560. Ushijima, Y., et al. Cryoablation for Secondary Renal Cell Carcinoma After Surgical Nephrectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021. 44: 414.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205290/>
561. Johnson, A., et al. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol*, 2008. 180: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485404/>
562. Mouracade, P., et al. Imaging strategy and outcome following partial nephrectomy. *Urol Oncol*, 2017. 35: 660.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28863862/>
563. Dabestani, S., et al. Increased use of cross-sectional imaging for follow-up does not improve postrecurrence survival of surgically treated initially localized R.C.C.: results from a European multicenter database (R.E.C.U.R.). *Scand J Urol*, 2019. 53: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907214/>
564. Rieken, M., et al. Predictors of Cancer-specific Survival After Disease Recurrence in Patients With Renal Cell Carcinoma: The Effect of Time to Recurrence. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e903.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653814/>
565. Capitanio, U., et al. Hypertension and Cardiovascular Morbidity Following Surgery for Kidney Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411993/>
566. Lam, J.S., et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol*, 2005. 173: 1853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879764/>
567. Scoll, B.J., et al. Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *J Urol*, 2009. 181: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19084868/>
568. Beisland, C., et al. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. *World J Urol*, 2016. 34: 1087.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922650/>
569. Stewart-Merrill, S.B., et al. Oncologic Surveillance After Surgical Resection for Renal Cell Carcinoma: A Novel Risk-Based Approach. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 4151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351352/>
570. Rini, B.I., et al. Validation of the 16-Gene Recurrence Score in Patients with Locoregional, High-Risk Renal Cell Carcinoma from a Phase III Trial of Adjuvant Sunitinib. *Clin Cancer Res*, 2018. 24: 4407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773662/>
571. Bruno, J.J., 2nd, et al. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int*, 2006. 97: 933.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643473/>
572. Bani-Hani, A.H., et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol*, 2005. 173: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643178/>
573. Schaner, E.G., et al. Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules: a prospective radiologic-pathologic study. *Am J Roentgenol*, 1978. 131: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/97985/>

574. Patel, T. Lung Metastases Imaging. 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/358090-overview>
575. Chang, A.E., et al. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. *Cancer*, 1979. 43: 913. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/284842/>
576. Doornweerd, B.H., et al. Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2014. 32: 1015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096433/>
577. Sountoulides, P., et al. Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a review of case reports. *J Med Case Rep*, 2011. 5: 429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21888643/>
578. Kattan, M.W., et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001. 166: 63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435824/>
579. Lam, J.S., et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*, 2005. 174: 466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006866/>
580. Cindolo, L., et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer*, 2005. 104: 1362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16116599/>
581. Skolarikos, A., et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol*, 2007. 51: 1490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229521/>
582. Chin, A.I., et al. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol*, 2006. 8: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985554/>
583. Karakiewicz, P.I., et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2009. 55: 287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715700/>
584. Cho, H., et al. Comorbidity-adjusted life expectancy: a new tool to inform recommendations for optimal screening strategies. *Ann Intern Med*, 2013. 159: 667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247672/>

10. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по почечно-клеточному раку предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по раку яичка

М.Р. Laguna (председатель), Р. Albers, F. Algaba, C. Bokemeyer,
J.L. Boormans, D. di Nardo (адвокат пациентов), S. Fischer, K. Fizazi,
H. Gremmels (адвокат пациентов), R. Leao, D. Nicol, N. Nicolai,
J. Oldenburg, T. Tandstad

Помощники в составлении рекомендаций: J. Mayor de Castro,
C.D. Fankhauser, F. Janisch, T. Muilwijk

Рентгенолог-консультант: Y. Jain

Отдел клинических рекомендаций: R. Shepherd

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.И. Волкова

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1.	Цели и задачи	5
1.2.	Состав рабочей группы	5
1.3.	Доступные публикации	5
1.4.	История публикаций и резюме по изменениям	5
1.4.1.	История публикаций	5
1.4.2.	Резюме по изменениям	5
2.	МЕТОДЫ	6
2.1.	Рецензирование	6
2.2.	Будущие цели	6
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	6
3.1.	Эпидемиология	6
3.2.	Патоморфологическая классификация	7
4.	СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	8
4.1.	Стадирование	8
4.2.	Прогностические группы UICC	9
4.3.	Классификация Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG)	10
5.	ДИАГНОСТИКА	11
5.1.	Физикальное исследование	11
5.2.	Методы визуализации	11
5.2.1.	Ультразвуковое исследование	11
5.2.2.	Компьютерная томография	11
5.2.3.	Магнитно-резонансная томография	12
5.2.4.	Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой	12
5.2.5.	Остеосцинтиграфия	12
5.3.	Опухолевые маркеры	12
5.3.1.	Дооперационный уровень маркеров	12
5.3.2.	Опухолевые маркеры после орхифуникулэктомии	12
5.3.3.	Другие опухолевые маркеры	13
5.4.	Хирургическая ревизия паховой области и орхифуникулэктомия	13
5.4.1.	Орхифуникулэктомия	13
5.4.2.	Органосохраняющие операции	13
5.4.3.	Установка протеза яичка	13
5.4.4.	Биопсия контралатерального яичка	13
5.5.	Патоморфологическое исследование яичка	14
5.6.	Скрининг	16
5.7.	Влияние на фертильность и связанные с ней проблемы	16
5.8.	Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка	17
6.	ПРОГНОЗ	17
6.1.	Факторы риска системного рецидива при НГОЯ клинической стадии I	17

7.	ЛЕЧЕНИЕ	18
7.1.	Герминогенные опухоли яичка	18
7.1.1.	Внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа	18
7.1.2.	Семинома стадии I	18
7.1.2.1.	Наблюдение	18
7.1.2.2.	Адъювантная химиотерапия	19
7.1.2.3.	Адъювантная лучевая терапия	19
7.1.2.4.	Различное лечение в зависимости от риска	19
7.1.2.5.	Рекомендации по лечению сеиномы стадии I	20
7.1.3.	Несеминозные герминогенные опухоли яичка стадии I	20
7.1.3.1.	Наблюдение	20
7.1.3.2.	Забрюшинная лимфаденэктомия	21
7.1.3.3.	Адъювантная химиотерапия	21
7.1.3.4.	Различное лечение в зависимости от риска	22
7.1.3.5.	Тератома с соматическим злокачественным компонентом	22
7.1.3.6.	Рекомендации по лечению несеминозных герминогенных опухолей яичка стадии I	22
7.1.3.7.	Различное лечение опухолей яичка клинической стадии I в зависимости от наличия сосудистой инвазии	23
7.2.	Метастатические герминогенные опухоли	24
7.2.1.	Клиническая стадия IS со (стабильно) повышенным уровнем опухолевых маркеров	24
7.2.2.	Метастатические опухоли небольшого объема (стадии IIA/B)	24
7.2.2.1.	Сеинома стадии IIA/B	24
7.2.2.2.	Несеминозные опухоли стадии IIA/B	25
7.2.3.	Диссеминированные опухоли большого объема (стадии IIC и III)	27
7.2.3.1.	Первичная химиотерапия	27
7.3.	Оценка эффективности терапии и последующее лечение	30
7.3.1.	Оценка эффективности терапии	30
7.3.2.	Удаление резидуальной опухоли	31
7.3.2.1.	Сеинома	31
7.3.2.2.	Несеминозные герминогенные опухоли яичка	31
7.3.3.	Время хирургического лечения при рецидиве в нескольких локализациях	32
7.3.3.1.	Качество и объем операции	32
7.3.3.2.	Спасительная хирургия и хирургия «отчаяния»	32
7.3.3.3.	Консолидирующая химиотерапия после хирургического удаления резидуальной опухоли	32
7.3.4.	Химиотерапия при рецидивах и рефрактерной болезни	33
7.3.5.	Второй рецидив	34
7.3.5.1.	Поздние рецидивы (возникающие через два года и более после проведения терапии первой линии)	34
7.3.6.	Лечение больных с метастазами в головной мозг	35
7.3.6.1.	Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей	35
8.	НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ	36
8.1.	Минимальные рекомендации по наблюдению	36
8.2.	Качество жизни и отдаленные осложнения после излечения рака яичка	38
8.2.1.	Развитие второго рака	38
8.2.2.	Лейкемия	39
8.2.3.	Инфекционные осложнения	39
8.2.4.	Легочные осложнения	39
8.2.5.	Сердечно-сосудистые осложнения	39
8.2.6.	Феномен Рейно, нейротоксичность и ототоксичность	40

8.2.7. Когнитивные функции	41
8.2.8. Нефротоксичность	41
8.2.9. Гипогонадизм	42
8.2.10. Усталость	42
8.2.11. Качество жизни	42
9. РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА У ВЗРОСЛЫХ	43
9.1. Классификация	43
9.2. Сперматоцитарные опухоли	43
9.3. Опухоли стромы полового тяжа/гонадной стромы	44
9.3.1. Опухоли из клеток Лейдига	44
9.3.2. Опухоли из клеток Сертоли	44
9.3.3. Гранулезоклеточные опухоли	44
9.3.4. Текома/ксантоматозная текаклеточная фиброма	44
9.3.5. Паратестикулярные опухоли придатка или семенного канатика	44
9.4. Мезотелиома влагалищной оболочки яичка	44
10. ЛИТЕРАТУРА	45
11. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	66
12. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	66

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Целью настоящих рекомендаций является представление современных данных по диагностике и лечению пациентов с раком яичка, который составляет 5% от всех урологических опухолей и преимущественно поражает молодых мужчин. В рекомендациях освещаются герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) у лиц постпубертатного возраста, включая сперматоцитарные опухоли и опухоли стромы полового тяжа, или гонадной стромы.

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа Европейской ассоциации урологов (EAU) по раку яичка состоит из многопрофильной команды экспертов, включая уролога, онколога, специалиста по лучевой терапии (ЛТ) и морфолога. Члены рабочей группы выбраны на основании их опыта, чтобы представлять специалистов, занимающихся лечением пациентов с подозрением на рак яичка. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/testicular-cancer/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей, а также несколько переводов всех версий рекомендаций по раку яичка. Все документы доступны на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/testicular-cancer/>.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации EAU по раку яичка были опубликованы в 2001 г. С 2008 г. рекомендации включают отдельный раздел по стромальным опухолям яичка. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2021 г. В научном журнале EAU *European Urology* опубликованы обзорные статьи, последняя из которых датируется 2015 г. [1].

1.4.2. Резюме по изменениям

В клинических рекомендациях 2022 г. по раку яичка добавлены новые ссылки. Основные обновления в настоящих рекомендациях:

- изменена структура раздела по стромальным опухолям; его новое название – «Редкие опухоли яичка у взрослых»;
- во всех разделах пересмотрены и перефразированы рекомендации и сопровождающий текст;
- во всем тексте добавлены резюме по данным литературы;
- некоторые старые исследования заменены более новыми публикациями;
- включено несколько важных статей, опубликованных в течение нескольких месяцев после завершения литературного поиска;
- недавно проведен пересмотр классификации Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (IGCCCG) для метастатических опухолей 1997 г. с целью стратификации пациентов, которые получали в качестве химиотерапии (ХТ) первой линии цисплатин/этопозид. В настоящую версию рекомендаций включена новая версия классификации;
- добавлены новые рекомендации и соответствующий текст по профилактике венозных тромбозмболических осложнений у мужчин с метастатическими ГОЯ, которые получают ХТ.

2. Методы

В разделе по ГОЯ посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Проведен анализ литературы с обновлением по всему тексту. Поиск был ограничен исследованиями высокого уровня доказательности (систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и проспективные нерандомизированные сравнительные исследования), опубликованными на английском языке с апреля 2020 г. по июнь 2021 г., и включал публикации, посвященные стромальным опухолям. Поиск проводился в базах данных Pubmed, Ovid, EMBASE, центральном реестре контролируемых исследований и базе данных Кокрейновских систематических обзоров. После дедубликации найдено и проанализировано 1959 статей, из которых 58 включены в обновление настоящих рекомендаций. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/?type=appendices-publications>. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [2, 3]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [4];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [5]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.1. Рецензирование

Рекомендации прошли рецензирование в 2020 г. после публикации. Комментарии рецензентов включены в настоящую версию рекомендаций.

2.2. Будущие цели

- Завершен и проходит рецензирование систематический обзор точности ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике небольших опухолей яичка совместно с рабочей группой по сексуальной функции и репродуктивному здоровью.
- Продолжается анализ и обсуждение рекомендаций с ассоциациями пациентов.
- Планируется разработка плана наблюдения пациентов с опухолями яичка совместно с ассоциациями пациентов.
- Комитетом отдела по рекомендациям одобрено исследование прогностических факторов по индивидуальным данным пациентов, посвященное значению патоморфологических факторов при семиноме яичка клинической стадии I у пациентов, которым проводится активное наблюдение. В исследовании участвуют 5 международных центров. Результаты анализа данных ожидаются к концу 2021 г.
- совместно с отделом рекомендаций EAU разрабатываются различные алгоритмы диагностики и лечения опухолей клинической стадии I и лечения метастатических опухолей, а также буклеты по раку яичка.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

Доля опухолей яичка в структуре общей онкологической заболеваемости среди мужчин составляет 1%, а всех опухолей мочеполовой системы – 5%. В западных странах регистрируется 3–10 новых случаев заболевания в год на 100 тыс. мужского населения [6]. За последние десятилетия наблюдается

четкая тенденция к росту заболеваемости, особенно в развитых странах [7, 8]. Двустороннее поражение на момент постановки диагноза наблюдается только в 1–2% случаев. ГОЯ составляют 90–95% всех опухолей [6]. Пик заболеваемости для несеминомных герминогенных опухолей яичка (НГОЯ) и смешанных ГОЯ приходится на третий десяток жизни, для чистой семиномы – на четвертый [9].

На основании развития и эпигенетических характеристик выделяют две основные категории ГОЯ. Большинство злокачественных постпубертатных ГОЯ (II типа) развиваются из герминогенной неоплазии *in situ* (внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ВГННТ)). Клинически их разделяют на семиному и НГОЯ, которые включают соматические и экстраэмбриональные элементы эмбриональной карциномы, опухоли из желточного мешка, хориокарциному и тератому [10].

К не связанным с ВГННТ опухолям относятся препубертатная тератома, опухоль из желточного мешка (тип I), диагностированная в раннем детстве, и сперматоцитарные опухоли (тип III), выявляемые в пожилом возрасте. Несмотря на гистологические сходства между препубертатной тератомой/опухолью из желточного мешка и элементами опухоли из желточного мешка в НГОЯ, связанных с ВГННТ, их патогенез не связан друг с другом [10].

ГОЯ II типа имеют низкую мутационную нагрузку, и в них редко выявляются соматические мутации. При большинстве инвазивных ГОЯ, связанных с ВГННТ, чаще встречается специфический генетический маркер (изохромосома короткого плеча хромосомы 12 – i(12p)) [10, 11], который не обнаруживается при ВГННТ [12]. Однако при ряде ГОЯ II типа, преимущественно семиномах, вероятно, не происходит амплификация 12p и встречаются в основном мутации скТТ. При отсутствии этих мутаций ВГННТ не прогрессирует до инвазивных ГОЯ [10]. Другие важные хромосомные aberrации при ГОЯ II типа включают амплификацию 7, 8 и 21-й хромосомы и делецию хромосом 1p, 11, 13 и 18 [13].

К эпидемиологическим факторам риска развития опухолей яичка относятся компоненты синдрома тестикулярной дисгенезии (крипторхизм, гипоспадия и нарушение сперматогенеза, проявляющееся субфертильностью или бесплодием) [14–16] и нарушения полового развития [17]. Дополнительные факторы риска включают опухоли яичка в анамнезе у родственников первой линии, наличие контралатеральной опухоли или ВГННТ [14, 18–24]. При полногеномном поиске ассоциаций найдены локусы чувствительности, связанные с повышением относительного риска рака яичка [25].

3.2. Патоморфологическая классификация

Общая:

Ниже приведена рекомендуемая патоморфологическая классификация, которая основана на обновленной версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [26].

1. Герминогенные опухоли:

- внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа.

2. Опухоли, развивающиеся из внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа:

- семинома;
- эмбриональная карцинома;
- опухоль желточного мешка, постпубертатный тип;
- трофобластные опухоли;
- тератома, постпубертатный тип;
- тератома со злокачественным вторичным компонентом;
- смешанные герминогенные опухоли.

3. Герминогенные опухоли, не связанные с внутрипротоковой герминогенной неоплазией неклассифицированного типа:

- сперматоцитарная опухоль;
- опухоль желточного мешка, препубертатный тип;
- смешанные герминогенные опухоли, препубертатный тип.

4. Опухоли стромы полового тяжа/гонадные стромальные опухоли:

- опухоли из клеток Лейдига:
 - злокачественные опухоли из клеток Лейдига;
- опухоли из клеток Сертоли:
 - злокачественные опухоли из клеток Сертоли;
 - крупноклеточная кальцифицирующая опухоль из клеток Сертоли;

- внутриканальцевая крупноклеточная гиалинизирующая неоплазия из клеток Сертоли;
- гранулезоклеточные опухоли:
 - взрослого типа;
 - ювенильного типа;
- опухоли группы теком-фибром;
- другие опухоли стромы полового тяжа/гонадные стромальные опухоли:
 - смешанные;
 - неклассифицированные;
- опухоли, содержащие герминогенные клетки и клетки стромы полового тяжа:
 - гонадобластома.

5. Редкие неспецифические стромальные опухоли:

- яичниковые эпителиальные опухоли;
- опухоли собирательных протоков и сети яичка:
 - аденома;
 - карцинома;
- опухоли паратестикулярных структур:
 - аденоматоидная опухоль;
 - мезотелиома (эпителиоидная, двухфазная);
 - опухоли придатка;
- цистаденома придатка;
- папиллярная цистаденома;
- аденокарцинома придатка;
- мезенхимальные опухоли семенного канатика и поддерживающих структур яичка.

4. Стадирование и классификация

4.1. Стадирование

Для стадирования опухоли рекомендуется использовать классификацию Tumour, Node, Metastasis (TNM) 2016 г. Международного союза против рака (табл. 4.1) [27].

Таблица 4.1. Классификация TNM рака яичка (Международный противораковый союз (UICC), 2016 г., 8-е издание [27])

pT	первичная опухоль¹ pTX – рТХ – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (см. примечание 1) pT0 – первичная опухоль не определяется (например, рубец в яичке по данным гистологического исследования) pTis – внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа (карцинома <i>in situ</i>) ⁺ pT1 – опухоль не выходит за пределы яичка и его придатка, без инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды; опухоль может врастать в белочную оболочку яичка, но не во влагалищную оболочку* pT2 – опухоль не выходит за пределы яичка и его придатка, с инвазией в кровеносные или лимфатические сосуды или прорастает белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку** pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик с сосудистой/лимфатической инвазией или без нее** pT4 – опухоль распространяется на мошонку с сосудистой/лимфатической инвазией или без нее
N	регионарные лимфатические узлы (клиническая оценка) NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов N1 – имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах размером до 2 см в наибольшем измерении N2 – имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах размером от 2 до 5 см в наибольшем измерении или распространение опухоли за пределы узла N3 – имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах размером более 5 см в наибольшем измерении
pN	регионарные лимфатические узлы (патоморфологическая оценка) pNX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов pN0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют pN1 – имеются метастазы размером до 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов pN2 – имеются метастазы размером от 2 до 5 см в наибольшем измерении, метастазы размером до 5 см с поражением более 5 узлов или распространение опухоли за пределы узла pN3 – метастазы в лимфатическом узле размером более 5 см в наибольшем измерении

M	отдаленные метастазы		
	MX – недостаточно данных для оценки наличия отдаленных метастазов		
	M0 – нет признаков наличия отдаленных метастазов		
	M1 – имеются отдаленные метастазы**		
	M1a – метастатическое поражение нерегионарных лимфатических узлов или легких		
S	сывороточные опухолевые маркеры		
	SX – исследование уровня маркеров крови недоступно или не проводилось		
	S0 – уровень маркеров соответствует норме		
	ЛДГ, Ед/л	ХГЧ, мМЕ/мл	АФП, нг/мл
S1	<1,5× N и	<5000 и	<1000
S2	1,5–10× N или	5000–50000 или	1000–10000
S3	>10× N или	>50000 или	>10000

N – верхняя граница нормы уровня ЛДГ.

¹ Кроме стадии pTis и pT4, когда радикальная орхифуникулэктомия не обязательна для стадирования процесса, степень распространения опухоли определяется после операции; см. pT. В других случаях стадию TX устанавливают, если не проводилась радикальная орхиэктомия.

* «Карцинома in situ» заменена на ВГННТ.

* В 8-м издании классификации AJCC семинома стадии T1 разделяется на стадии T1a и T1b в зависимости от размера менее и более 3 см [28].

** В 8-м издании классификации AJCC инвазия мягких тканей ворот яичка относится к стадии pT2, а поражение семенного канатика без прямого вставания – к стадии pM1 [28].

4.2. Прогностические группы UICC

Согласно классификации TNM 2016 г., предложены следующие прогностические группы.

Таблица 4.2. Прогностические группы рака яичка (классификация UICC, 8-е издание) [28]

Группировка по стадиям

Стадия 0	pTis	N0	M0	SX
Стадия I	pT1-T4	N0	M0	SX
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0
Стадия IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Стадия IS	Любая pT/TX	N0	M0	S1-3
Стадия II	Любая pT/TX	N1-N3	M0	SX
Стадия IIA	Любая pT/TX	N1	M0	S0
	Любая pT/TX	N1	M0	S1
Стадия IIB	Любая pT/TX	N2	M0	S0
	Любая pT/TX	N2	M0	S1
Стадия IIC	Любая pT/TX	N3	M0	S0
	Любая pT/TX	N3	M0	S1
Стадия III	Любая pT/TX	Любая N	M1a	SX
Стадия IIIA	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S0
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S1
Стадия IIIB	Любая pT/TX	N1-3	M0	S2
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S2
Стадия IIIC	Любая pT/TX	N1-3	M0	S3
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S3
	Любая pT/TX	Любая N	M1b	Любая S

Стадия IA: у пациента имеется первичная опухоль, ограниченная яичком и его придатком, без микроскопических признаков сосудистой или лимфатической инвазии, без метастазов при клиническом и рентгенологическом обследовании, с нормальными уровнями опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии. Снижение уровня опухолевых маркеров у пациентов с клинической стадией I следует проследивать до их нормализации.

Стадия IB: пациенты имеют локально более распространенную опухоль, но без признаков метастатической болезни.

Стадия IS: пациенты имеют стабильно повышенные (и обычно растущие) уровни опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии, что свидетельствует в пользу субклинической метастатической болезни (или, возможно, наличия ГОЯ во втором яичке).

В крупных популяционных исследованиях, проведенных в развитых странах, у 75–80% пациентов с семиномой и 55–64% больных с НГОЯ диагностирована стадия I [29, 30]. Истинная стадия IS (стабильно повышенный или растущий уровень опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии) обнаруживается примерно у 5% пациентов с НГОЯ [29].

4.3. Классификация Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG)

В 1997 г. IGCCCG разработала прогностическую классификацию метастатических опухолей яичка, основанную на наличии ряда независимых клинических факторов плохого прогноза. Недавно проведена повторная валидация классификации на основании современных когорт пациентов с метастатическими ГОЯ, перенесших ХТ первой линии на основе цисплатина/этопозида.

По сравнению с 1997 г. у больных группы хорошего и умеренного риска не изменились показатели ВБП, но они значительно улучшились в группе плохого прогноза (с 41 до 54%). При этом пятилетняя общая выживаемость стала выше для всех групп риска. Кроме ранее описанных компонентов классификации IGCCCG, в качестве неблагоприятных факторов ВБП добавлены возраст (линейная связь) и метастазы в легкие [31].

При семиноме пятилетняя ВБП увеличилась до 89 и 79% для группы хорошего и умеренного прогноза с показателями общей выживаемости 95 и 88% соответственно. ЛДГ является дополнительным неблагоприятным фактором риска. У пациентов группы хорошего прогноза с уровнем ЛДГ в 2,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) трехлетняя ВБП составляет 80%, а общая выживаемость – 92% по сравнению с 92 и 97% у больных с более низким уровнем ЛДГ [32].

Таблица 4.3. Классификация метастатических герминогенных опухолей Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (IGCCCG), основанная на прогностических факторах [31, 32]*

Группа хорошего прогноза	
Несеминозные опухоли (56 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 89% Пятилетняя общая выживаемость 92%	Все перечисленные критерии: • локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП < 1000 нг/мл • ХГЧ < 5000 МЕ/л (1000 нг/мл) • ЛДГ < 1,5 × ВГН*
Семинома (90 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 82% Пятилетняя общая выживаемость 86%	Все перечисленные критерии: • любая локализация первичной опухоли • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • нормальный уровень АФП • любой уровень ХГЧ • любой уровень ЛДГ
Группа умеренного прогноза	
Несеминозные опухоли (28 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 75% Пятилетняя общая выживаемость 80%	Все перечисленные критерии: • локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП 1000–10 000 нг/мл, либо • ХГЧ 5000–50 000 МЕ/л, либо • ЛДГ 1,5–10 × ВГН*
Семинома (10 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 67% Пятилетняя общая выживаемость 72%	Любой из следующих критериев: • любая локализация первичной опухоли • наличие нелегочных висцеральных метастазов • нормальный уровень АФП • любой уровень ХГЧ • любой уровень ЛДГ
Группа плохого прогноза	
Несеминозные опухоли (16 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 41% Пятилетняя общая выживаемость 48%	Любой из следующих критериев: • локализация первичной опухоли в средостении • наличие нелегочных висцеральных метастазов • АФП > 10 000 нг/мл, либо • ХГЧ > 50 000 МЕ/л (10 000 нг/мл), либо • ЛДГ > 10 × ВГН*
Семинома	Пациенты с семиномой в группу плохого прогноза не включаются

* Уровень опухолевых маркеров необходимо оценивать в день проведения ХТ.

* β-ХГЧ – бета-субъединица хорионического гонадотропина.

5. Диагностика

5.1. Физикальное исследование

Опухоли яичка, как правило, обнаруживаются пациентом при появлении безболезненного образования в мошонке или случайно определяются на УЗИ. Только 27% пациентов с опухолями яичка могут ощущать локальную боль [33, 34], что может быть причиной поздней диагностики в 10% случаев [33]. У 1% больных с гинекомастией выявляются ГОЯ или опухоли стромы полового тяжа/гонадные стромальные опухоли яичка [35], а боль в спине или в боку появляется в 11% случаев [34]. При подозрении на опухоль яичка всегда следует проводить общий осмотр, чтобы не пропустить возможные отдаленные метастазы (надключичные) или пальпируемое образование в брюшной полости.

5.2. Методы визуализации

5.2.1. Ультразвуковое исследование

Для подтверждения опухоли яичка даже при наличии явных клинических признаков необходимо использовать высокочастотный ультразвуковой датчик (>10 МГц) [34, 36].

УЗИ органов мошонки позволяет:

- 1) определить локализацию образования – внутри или за пределами яичка;
- 2) определить объем и анатомическую локализацию опухоли;
- 3) исследовать контралатеральное яичко, чтобы исключить другие образования и определить факторы риска ВГННТ (см. раздел 5.4.4).

УЗИ мошонки показано всем молодым пациентам без пальпируемых образований в яичках, но с наличием забрюшинных или висцеральных образований, повышенным уровнем β -ХГЧ или АФП или мужчинам, консультирующимся по поводу проблем с фертильностью [34, 36–38].

В небольших когортных исследованиях изучали различные режимы УЗИ (серошкальный, динамическое контрастирование, эластографию в режиме реального времени и эластографию сдвиговой волной), чтобы дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования [39–42]. К настоящему времени получены предварительные результаты, которых недостаточно, чтобы использовать УЗИ вместо гистологического исследования.

5.2.2. Компьютерная томография

Компьютерная томография (КТ) – самый чувствительный метод оценки состояния органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза [43]. Всем пациентам перед орхиэктомией рекомендуется КТ с контрастным усилением с целью стадирования, но ее можно выполнить после патоморфологического подтверждения злокачественной опухоли.

Необходимо описывать три размера метастазов или как минимум наибольший аксиальный размер. В систематическом обзоре показано, что медиана чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, а также точность КТ органов брюшной полости составляет 66,7% (диапазон 37–100%), 95,2% (диапазон 58–100%), 87,4% (60–100%), 73,4% (67–100%) и 83% (диапазон 71–100%) соответственно [43]. При увеличении размеров лимфоузлов (ЛУ) снижается чувствительность и увеличивается специфичность исследования. При размере ЛУ ≥ 4 мм объединенная чувствительность и специфичность составляют 93 и 58% соответственно, а при размере ≥ 10 мм объединенная чувствительность снижается до 37%, а специфичность повышается до 100% [43]. При использовании порогового размера забрюшинных ЛУ по короткой оси в 10 мм показаны высокая специфичность (97%) и умеренная чувствительность (59%), а частота ложноотрицательных результатов составила 20% [44]. При оценке ЛУ небольшого или пограничного размера необходимо учитывать характер метастазирования рака яичка.

Роль КТ органов грудной клетки оценивали в трех исследованиях, включенных в систематический обзор, проведенный Piergazzio и соавт. [43]. Медиана чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности и точности составила 100% (диапазон 95–100%), 92,7% (диапазон 89–97%), 67,7% (диапазон 25–84%), 100% (диапазон 99–100%) и 93% (диапазон 91–97%) соответственно. КТ органов грудной клетки превосходит по чувствительности обзорную рентгенографию, но уступает ей по специфичности. Кроме того, следует учитывать возможные негативные последствия КТ органов грудной клетки при семиноме низкой стадии [43].

Пациентам с образованиями забрюшинного пространства или грудной клетки размером <2 см и нормальным уровнем опухолевых маркеров рекомендуется провести повторное стадирование через 6–8 недель, прежде чем начинать лечение (см. раздел 7.2.2.1 и 7.2.2.2).

КТ головного мозга с болюсным усилением показана больным с НГОЯ, множественными метастазами в легких и плохим прогнозом по классификации IGCCCG (например, уровень β -ХГЧ >5000 МЕ/л) или наличием клинических симптомов [45].

5.2.3. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) превосходит УЗИ по чувствительности и специфичности в диагностике опухолей яичка, но ее высокая стоимость не оправдывает обязательного использования для постановки диагноза [46–48]. Следует учитывать, что при неубедительных данных УЗИ или стадировании перед органосохраняющими операциями МРТ позволяет дифференцировать интра- и паратестикулярные образования и/или описать характеристики внутрияичковых образований (например, типичные признаки опухолей из клеток Лейдига) [46, 47, 49].

МРТ имеет сопоставимую чувствительность с КТ с контрастным усилением в выявлении увеличенных забрюшинных ЛУ [43].

В литературе нет публикаций, в которых бы сравнивали точность выявления метастазов рака яичка в головной мозг при КТ с контрастным усилением и МРТ. Согласно данным по метастазам других опухолей, МРТ намного превосходит КТ по чувствительности, хотя требует определенного опыта [42, 50, 51]. Таким образом, для исключения метастазов рака яичка в головной мозг предпочтительно использовать МРТ [51]. Пациентам с характерными симптомами или при неубедительных данных КТ с контрастным усилением рекомендуется выполнить МРТ позвоночника [50].

5.2.4. Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой

К настоящему времени не получено данных о пользе ФДГ-ПЭТ для первичного стадирования и наблюдения рака яичка [43, 50, 52, 53]. Метод рекомендован только для обследования больных семиномой с резидуальными образованиями после ХТ размером более 3 см для оценки метаболической активности [54], но не ранее чем через 2 месяца после окончания ХТ, поскольку воспаление и десмопластическая реакция могут привести к накоплению изотопа и дать ложноположительный результат [53]. Отрицательная прогностическая ценность при активной опухоли составляет >90% [55, 56], однако положительная прогностическая ценность варьирует от 23 до 69% [55–57]. Частота ложноположительных результатов может достигать 80% [55, 57], поскольку некроз, фиброз и воспаление также приводят к накоплению ФДГ. По этой причине рекомендуется проявлять осторожность в назначении терапии на основании положительного результата ПЭТ/КТ с ФДГ [57].

5.2.5. Остеосцинтиграфия

К настоящему времени не получено данных о пользе остеосцинтиграфии для стадирования рака яичка.

5.3. Опухолевые маркеры

5.3.1. Дооперационный уровень маркеров

Чтобы установить диагноз рака яичка и прогнозировать гистологический тип, необходимо определять уровень АФП, β -ХГЧ и ЛДГ до и после орхифуникулэктомии. Кроме того, опухолевые маркеры используют для стадирования и стратификации риска (табл. 4.3), а также оценки ответа на лечение и диагностики рецидива [58, 59]. В когортном исследовании показано, что уровень всех трех маркеров одновременно увеличивается всего в 7,1% случаев. При этом у 60% больных с раком яичка клинической стадии I повышен уровень только одного из маркеров (50,2% [44–56]), по сравнению с 93% при раке клинической стадии III (75,8–98,8%) [59].

АФП и β -ХГЧ повышены у 39% пациентов с НГОЯ [59], а увеличение уровня одного из маркеров наблюдается примерно в 90% случаев [33, 59, 60]. У 30% пациентов (9–32%) на момент диагностики семиномы определяется некоторое повышение уровня β -ХГЧ [58, 59].

В целом уровень маркеров имеет низкую чувствительность и высокую частоту ложноположительных результатов, а нормальный уровень маркеров не исключает диагноза ГОЯ [60].

5.3.2. Опухолевые маркеры после орхифуникулэктомии

Для стадирования и прогностической стратификации после орхифуникулэктомии используют уровень АФП, β -ХГЧ и ЛДГ [61]. Поскольку средние периоды полувыведения АФП и β -ХГЧ составляют 5–7 дней и 2–3 дня соответственно, нормализация показателей может занимать несколько недель [58, 60]. Сохранение повышенного уровня опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии свидетельствует в пользу метастатической болезни [59]. Хотя нормализация их уровня после удаления первичной опухоли является благоприятным признаком, она не исключает наличия метастазов. Концентрация маркеров при метастатическом раке перед началом ХТ важна для стратификации риска [61]. Уровень АФП и ЛДГ перед ХТ может выступать в роли прогностического фактора общей выживаемости при НГОЯ промежуточного риска [62].

При рецидиве только у 25% больных выявляется повышенный уровень АФП и β -ХГЧ, а ЛДГ остается стабильно повышенным у 30% пациентов, несмотря на излечение [59]. Опухолевые маркеры необходимо использовать с целью диагностики рецидива при рутинном наблюдении, хотя точная схема не определена [63].

5.3.3. Другие опухолевые маркеры

В последнее время растет интерес к микроРНК как потенциально новому биомаркеру рака яичка. Согласно предварительным данным, микроРНК (особенно miR-371a-3p) имеют более высокую дискриминационную точность для диагностики и наблюдения рака яичка, а также в диагностике резидуальной и рецидивной ГОЯ, чем стандартные маркеры [64–71]. Кроме того, анализ позволяет дифференцировать ГОЯ и другие опухоли (стромальные или негерминогенные) [71]. Тем не менее, перед использованием микроРНК в рутинной клинической практике необходимо решить вопрос стандартизации лаборатории и доступности тестов и провести прогностическую валидацию [70].

5.4. Хирургическая ревизия паховой области и орхифуникулэктомия

5.4.1. Орхифуникулэктомия

Стандартом лечения пациентов с опухолями яичка остается орхифуникулэктомия, которая включает пересечение и перевязку семенного канатика непосредственно у внутреннего пахового кольца. При подозрении на рак яичка не рекомендуется использовать мошоночный доступ, поскольку он связан с повышенным риском местного рецидива [72].

5.4.2. Органосохраняющие операции

Органосохраняющие вмешательства представляют собой эффективный метод лечения мужчин с опухолями из интерстициальных клеток или доброкачественными образованиями яичка. Они позволяют избежать гипогонадизма, пожизненной заместительной терапии и бесплодия у пациентов молодого возраста.

Для больных ГОЯ орхэктомия является стандартом лечения, поскольку в морфологических исследованиях в 20–30% случаев описывается многофокусный рост и/или сопутствующая ВГННТ [73, 74]. Тем не менее, если органосохраняющая операция технически выполнима, показанием к ней служат синхронные двусторонние опухоли или опухоли единственного яичка [75]. Помимо энуклеации образования важное значение в таких случаях имеет биопсия как минимум из двух зон для исключения ВГННТ [76].

В случае небольших опухолей или образований неопределенного характера при нормальном уровне маркеров показана резекция яичка, если она технически выполнима, чтобы избежать избыточного лечения потенциально доброкачественных образований и сохранить функцию яичка [75, 77].

Необходимо информировать пациентов и помнить о том, что злокачественная опухоль может иметь размер менее 1 см [75, 78, 79], поэтому следует обязательно проводить патоморфологическое исследование. В обоих случаях органосохраняющую операцию следует выполнять только при условии проведения исследования замороженных срезов, которое имеет высокое соответствие с результатами морфологического исследования – чувствительность и специфичность составляют 99 и 96%, а положительная и отрицательная прогностическая ценность – 98% и 97% соответственно [77, 80, 81]. В случае ошибочного результата исследования замороженных срезов может потребоваться отсроченная орхиэктомия.

Вне зависимости от того, имеется ли у пациента ГОЯ или небольшое образование яичка, его следует информировать о том, что опубликовано недостаточно данных по онкологической безопасности органосохраняющих операций. Поскольку показатели местного рецидива при выявлении рака яичка составляют 0–26,9% [75, 79, 82], требуется динамическое наблюдение за состоянием яичка. Кроме того, необходимо обсудить роль и влияние адъювантной ЛТ при диагностике ВГННТ, а также риск бесплодия и необходимость заместительной гормональной терапии, несмотря на сохранение паренхимы [75, 79, 83]. В случае ошибочного результата исследования замороженных срезов может потребоваться отсроченная орхиэктомия.

5.4.3. Установка протеза яичка

Перед одно- или двусторонней орхифуникулэктомией можно предложить пациенту имплантацию протезов яичка [83]. Протезы можно установить вторым этапом или во время орхифуникулэктомии без повышения риска осложнений, в том числе инфекционных [84].

5.4.4. Биопсия контралатерального яичка

Для исключения ВГННТ предложено выполнять биопсию контралатерального яичка [85]. Хотя в некоторых странах биопсия второго яичка является общепринятой практикой [86], низкая частота встречаемости ВГННТ и контралатеральных метакронных опухолей яичка (до 9 и 2,5% соответственно) [87, 88], осложнения лечения ВГННТ (см. раздел 7.1.1) и тот факт, что большинство метакронных опухолей выявляются на ранних стадиях, ставят под сомнение целесообразность выполнения рутинной биопсии контралатерального яичка всем пациентам [89, 90]. Следует обсуждать риски и преимущества биопсии второго яичка с пациентами группы высокого риска наличия контралатеральной

ВГННТ (размер яичка <12 см³ и/или крипторхизм в анамнезе). Пациентам старше 40 лет при отсутствии факторов риска не рекомендуется выполнять биопсию контралатерального яичка [76, 91, 92]. Следует информировать больных о том, что опухоль может развиваться и при отрицательном результате биопсии [93]. Предпочтительным вариантом является двойная биопсия яичка [76].

5.5. Патоморфологическое исследование яичка

Рекомендации по описанию и проведению патоморфологического исследования опухолей яичка основаны на рекомендациях Международного общества урологической патологии (ISUP) [94-97].

Обязательные патоморфологические требования:

- макроскопические особенности: сторона, размер яичка, максимальный размер опухоли, макроскопические особенности придатка, семенного канатика и влагалищной оболочки;
- приготовление гистологических препаратов: срезы яичка площадью 1 см², которые выполняются через каждый сантиметр максимального диаметра опухоли, включая макроскопически нормальную паренхиму (если таковая присутствует), белочную оболочку и придаток, с отбором подозрительных участков. При размере опухоли <20 мм ее необходимо исследовать полностью;
- исследование по крайней мере одного проксимального (основание) и одного дистального среза семенного канатика, а также всех подозрительных в отношении опухолевого поражения участков. Срезы семенного канатика необходимо брать до срезов опухоли, чтобы избежать попадания опухолевых клеток;
- микроскопические особенности и постановка диагноза: определяется гистологический тип опухоли (указываются отдельные компоненты согласно классификации ВОЗ 2016 г. и их процентное содержание в опухоли) [94]: – наличие или отсутствие перитуморальной венозной или лимфатической инвазии. При неубедительных данных рекомендуется использовать маркеры эндотелия, например CD31; – наличие или отсутствие ВГННТ в паренхиме вне опухоли; – в случае инвазии сети яичка следует дифференцировать педжетоидный опухолевый рост и истинную инвазию в строму [95];
- если микроскопические данные не соответствуют изменению опухолевых маркеров, необходимо взять дополнительные срезы;
- категория pT по классификации TNM 2016 г. [27]. При мультифокальной семиноме для определения стадии pT используют самый крупный очаг.

В сомнительных случаях рекомендуются следующие иммуногистохимические маркеры:

- при семиноме: CD-117 (c-kit), OCT ¾, Sall 4, PLAP;
- при ВГННТ: CD-117 (c-kit), OCT ¾, Sall 4, PLAP;
- синцитиотрофобласт: β-ХГЧ;
- эмбриональная карцинома: CD30;
- опухоль желточного мешка: глипикан 3;
- опухоли стромы полового тяжа: ингибин, кальретинин.

Дополнительные иммуногистохимические методы включают определение i12p (FISH или ПЦР) или амплификацию Ch9 (сперматоцитарные опухоли). В настоящее время изучается диагностическое значение другие молекулярных маркеров, таких как P53, MDM2, KRAS и HRAS [98].

Чтобы обеспечить последовательный и точный сбор данных, проводить клинические исследования и улучшить качество оказания помощи, Международная группа по описанию злокачественных опухолей (International Collaboration on Cancer Reporting) разработала критерии проведения патоморфологического исследования. Критерии для опухолей яичка основаны на обновленной классификации ВОЗ 2016 г. по урологическим опухолям, рекомендациях ISUP и стадировании согласно 8-му изданию классификации AJCC [97].

Критерии включают элементы, расцениваемые экспертами как «обязательные» и «рекомендованные» (необязательные), которые по возможности следует включать в протокол, хотя они не валидированы или не используются на рутинной основе [97]. В таблице 5.5 представлены критерии для патоморфологического описания рака яичка.

Таблица 5.1. Рекомендованные критерии описания результатов патоморфологического исследования опухоли яичка (модифицировано из рекомендаций International Collaboration on Cancer Reporting [97])

Критерий	Обязательный	Рекомендованный	Содержание	Примечание
Клиническая информация		+	<ul style="list-style-type: none"> • Не представлена • Рак яичка в анамнезе • Ранее проводимое лечение • Другое 	Описать каждый пункт

Уровень опухолевых маркеров крови		+	<ul style="list-style-type: none"> • Не представлен • В пределах нормы или • Указать используемые опухолевые маркеры • Указать уровень маркеров • Указать дату выполнения анализа 	Отметить все, что применимо Уровень опухолевых маркеров крови: ЛДГ (МЕ/л), АФП (нг/л), β -ХГЧ (МЕ/л)
Хирургическое лечение	+		<ul style="list-style-type: none"> • Не представлено • Резекция яичка • Радикальная орхиэктомия • Другое 	Указать сторону для резекции яичка или радикальной орхиэктомии Указать другое
Очаговость опухоли	+		<ul style="list-style-type: none"> • Нельзя оценить • Неопределенная • Один очаг • Несколько очагов 	Если в препарате несколько очагов, указать их количество
Максимальный размер опухоли	+		<ul style="list-style-type: none"> • Нельзя оценить • Самый большой размер опухоли (мм) • Размер дополнительных очагов опухоли* 	Указать как минимум самый большой размер опухоли Предпочтительно указать 3 размера*
Макроскопическая степень инвазии	+		<ul style="list-style-type: none"> • Нельзя оценить • Ограничена пределами яичка • Инвазия в придаток • Инвазия во влагалищную оболочку • Инвазия в структуры ворот яичка • Инвазия в семенной канатик • Инвазия в мошонку • Другое 	Отметить все, что применимо Указать, если другое
Описание подготовки срезов		+		Перечислить на обратной стороне или отдельно с указанием характера и локализации всех блоков ткани
Гистологический тип опухоли	+		<ul style="list-style-type: none"> • ГОЯ: тип и пропорция • Другой 	<ul style="list-style-type: none"> • Используйте классификацию ВОЗ (2016) • Указать, если другое
Микроскопическая степень инвазии	+		<ul style="list-style-type: none"> • Сеть яичка стромального/интерстициального типа • Придаток • Жировая клетчатка ворот яичка • Белочная оболочка* • Влагалищная оболочка яичка • Семенной канатик • Стенка мошонки 	Во всех случаях: <ul style="list-style-type: none"> • Не направлено • Отсутствует • Имеется
Лимфососудистая инвазия	+		<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствует • Имеется 	Если имеется, указать тип*
Внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа	+		<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствует • Имеется • Другие внутрипротоковые изменения* 	Если имеются другие внутрипротоковые изменения, указать тип*
Хирургический край	+		<ul style="list-style-type: none"> • Резекция яичка • Нельзя оценить • Положительный • Отрицательный • Радикальная орхиэктомия • Нельзя оценить • Положительный край семенного канатика • Отрицательный край семенного канатика • Поражение другого края 	Если хирургический край после резекции яичка отрицательный, указать расстояние от опухоли до ближайшего края (мм)* При поражении другого края указать
Сопутствующая патология		+	<ul style="list-style-type: none"> • Не выявлена • Макрофаги, заполненные гемосидерином • Атрофия • Другое 	Если другое, указать
Дополнительные исследования		+	<ul style="list-style-type: none"> • Не выполнены • Выполнены 	Если выполнены, указать
Ответ на неоадъювантную терапию		+	<ul style="list-style-type: none"> • Да • Нет • Не проводилась • Нельзя оценить 	Указать причины, если нельзя оценить
Морфологическое исследование**	+		<ul style="list-style-type: none"> • Стадия Т по классификации TNM, 8-е издание (UICC)*** 	m – множественные первичные опухоли г – рецидив у – после лечения

* Рекомендовано, внутрипротоковая семинома и эмбриональная карцинома.

** Не обязательно. В идеале включить, но критерий не валидирован и не используется рутинно.

*** В оригинальной публикации использовалась классификация TNM, 8-е издание (UICC).

5.6. Скрининг

На сегодняшний день не опубликовано исследований, в которых показана польза скрининговых программ. Также не доказано, что скрининг бессимптомных пациентов позволяет лучше выявлять опухоли яичка на излечимой стадии, хотя стадия и прогноз заболевания непосредственно связаны с ранней диагностикой [99, 100].

До тех пор, пока не появятся клинические данные, подтверждающие или опровергающие роль самообследования в общей популяции, при наличии клинических факторов риска, особенно при отягощенном семейном анамнезе по раку яичка, пациентам и членам их семей рекомендуется проводить регулярное самообследование [101].

5.7. Влияние на фертильность и связанные с ней проблемы

У пациентов с опухолями яичка перед орхиэктомией часто выявляются нарушения спермограммы и дисфункция клеток Лейдига [102, 103]. Азооспермия определяется у 24% пациентов с раком яичка, а олигозооспермия до лечения – почти в 50% случаев [103].

Лечение рака яичка, включая орхиэктомию, может оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию [104]. Кроме того, ХТ и ЛТ могут дополнительно влиять на фертильность, хотя бесплодие встречается редко в отдаленном периоде после ЛТ и зависит от кумулятивной дозы ХТ [105–107]. Сперматогенез обычно восстанавливается в течение 1–4 лет после ХТ [108]. При опухолях клинической стадии I адъювантная терапия (один курс по схеме ВЕР (цисплатин, этопозид, блеомицин); один курс по схеме Carbo) не оказывает неблагоприятного влияния на функцию яичка по сравнению с наблюдением, и через год наблюдается полное восстановление показателей [109].

Пациентов необходимо информировать о том, что криоконсервация спермы является наиболее экономически целесообразным методом сохранения фертильности. Перед началом лечения следует оценить фертильную функцию, определяя уровень тестостерона, ЛГ и ФСГ [110].

Если требуется криоконсервация спермы, ее необходимо провести до орхифуникулэктомии, чтобы максимально сохранить фертильность и избежать ситуации, когда остается одно нефункционирующее яичко. Если криоконсервация не проводилась до орхиэктомии, ее в любом случае необходимо выполнить до начала ХТ или ЛТ [105–107, 110, 111].

В случае двусторонней орхифуникулэктомии, а также при низком уровне тестостерона после лечения ВГННТ требуется пожизненная заместительная терапия тестостероном [112].

ХТ и ЛТ обладают тератогенным эффектом. По этой причине необходимо использовать меры контрацепции во время лечения и в течение как минимум 6 месяцев после его завершения [113].

Подробная информация по данному вопросу содержится в руководстве ЕАУ по сексуальной функции и репродуктивному здоровью [114].

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с раком яичка часто снижено качество эякулята до и после лечения.	2b
Криоконсервация эякулята является наиболее эффективной стратегией сохранения фертильности	
Необходимо определять уровень опухолевых маркеров (АФП, β -ХГЧ и ЛДГ) до и после орхифуникулэктомии, а также при наблюдении. Они позволяют провести точное стадирование, стратификацию риска, оценку ответа на лечение и выявить рецидив	2b
Медиана чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности КТ с контрастным усилением в диагностике поражения органов брюшной полости составляет 67, 95, 87, 73 и 83% соответственно. С увеличением размера ЛУ снижается чувствительность и повышается специфичность	2a
Медиана чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности КТ с контрастным усилением в диагностике поражения легких составляет 100, 93, 68, 100 и 93% соответственно	2a
КТ с контрастным усилением и МРТ являются основными методами визуализации для выявления метастазов в головной мозг. МРТ намного превосходит по чувствительности КТ, но требует определенного опыта	2b
ПЭТ/КТ с ФДГ имеет ограниченную диагностическую точность для стадирования перед ХТ	2b
Отсутствуют исследования высокого качества в поддержку программ скрининга рака яичка	2b
При органосохраняющих операциях исследование замороженных срезов является достоверным методом с высоким совпадением результатов с послеоперационным исследованием	1b
В литературе отсутствуют данные по пороговому показателю размера опухоли яичка, при котором можно безопасно проводить наблюдение	2b
У пациентов без факторов риска редко выявляются ВГННТ в контралатеральном яичке и метасинхронная ГОЯ	2b

5.8. Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка

Рекомендации	СР
Перед началом лечения рака яичка необходимо предлагать криоконсервацию спермы	Сильная
Обязательным методом исследования при подозрении на рак яичка является УЗИ органов мошонки	Сильная
Физикальное исследование включает оценку надключичных, шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов, грудных желез и яичек	
Необходимо определять уровень опухолевых маркеров крови до и после орхифуникулэктомии, с учетом периода полувыведения	Сильная
Для подтверждения диагноза и определения местного распространения опухоли (категории pT) необходимы орхифуникулэктомия и патологоанатомическое исследование яичка. При диссеминации опухоли, угрожающей жизни больного, ХТ проводится до орхифуникулэктомии	Сильная
Пациентам с раком яичка показана КТ с контрастным усилением (грудной клетки, брюшной полости и малого таза). При наличии аллергии на йод или других ограничивающих факторов показана МРТ органов брюшной полости и малого таза	
МРТ головного мозга показана пациентам с множественными метастазами в легких или высоким уровнем β -ХГЧ или больным группы плохого прогноза по классификации IGCCCG (если КТ недоступна)	
Для стадирования опухоли не показаны ПЭТ/КТ и остеосцинтиграфия	
Пациентам с семейным анамнезом рака яичка, а также членам их семей рекомендуется регулярно проводить самообследование	Сильная
Необходимо обсуждать с пациентами с высокой вероятностью доброкачественной опухоли органосохраняющую операцию с исследованием замороженных срезов, если энуклеация может быть технически выполнена	Сильная
При высоком риске наличия ВГННТ в контралатеральном яичке необходимо предлагать пациенту биопсию	Сильная

6. Прогноз

6.1. Факторы риска системного рецидива при НГОЯ клинической стадии I

При объединенном анализе ретроспективных данных показано, что факторы риска развития рецидива семиномы стадии I включают размер первичной опухоли и стромальную инвазию в сеть яичка [115]. Отсутствие обоих факторов риска связано с низкой частотой рецидивов (6%) [116]. Хотя первичная модель оказалась неприменимой к ретроспективной когорте [117], в других проспективных исследованиях [118-120] подтверждено прогностическое значение размера опухоли и стромальной инвазии сети яичка. В двух систематических обзорах оценивали прогностическое значение данных факторов риска [121, 122]. Хотя размер опухоли (непрерывный или дихотомический) и инвазия в сеть яичка связаны с высоким риском рецидива, оба обзора включали исследования низкого качества и их результаты имеют слишком низкий уровень доказательств, чтобы рекомендовать использование этих маркеров для определения тактики адъювантной терапии [121, 122].

В случае НГОЯ клинической стадии I наиболее важным фактором риска наличия микрометастазов является инвазия кровеносных или лимфатических сосудов [96, 123, 124]. Процентное содержание эмбрионального рака позволяет повысить положительную и отрицательную прогностическую ценность сосудистой инвазии [125]. Пропорция эмбриональной карциномы в опухоли повышает положительную и отрицательную прогностическую ценность ЛВИ [123], хотя не определено ее пороговое значение [123]. Пятилетний риск рецидива при наличии лимфососудистой инвазии составляет 50% по сравнению с 15% у больных без лимфососудистой инвазии. В таблице 6.1 представлены достоверные патоморфологические прогностические факторы при опухолях стадии I.

Таблица 6.1. Прогностические факторы риска метастазов при раке яичка стадии I

Патоморфологические (при опухолях I стадии)		
Гистологический тип	При семиноме [121]	При несеминозных опухолях [95, 124]
Морфологические факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> Размер первичной опухоли Инвазия сети яичка 	<ul style="list-style-type: none"> Перитуморальная инвазия в кровеносные или лимфатические сосуды

7. Лечение

Доступность цисплатинсодержащей ХТ, к которой крайне чувствителен рак яичка, в комбинации с хирургическим лечением и, в очень редких случаях, ЛТ, позволяет добиться излечения большого числа пациентов. Опухоли яичка хорошо поддаются лечению благодаря чувствительности к ХТ, особенно цисплатинсодержащим схемам [126]. Другими факторами эффективности терапии являются точное стадирование на момент постановки диагноза, адекватное и своевременно начатое лечение, основанное на мультимодальном подходе, тщательное наблюдение и продолжение лечения в случае рецидива.

Хотя при опухолях начальных стадий можно добиться излечения в лечебных учреждениях, не относящихся к числу ведущих, в таких случаях выше частота рецидивов [127, 128]. Общая выживаемость пациентов с НГОЯ с плохим прогнозом зависит от числа больных, получивших лечение в данном центре (худший результат был в центрах, включивших в исследование менее 5 пациентов) [129]. Настоятельно рекомендуется проводить лечение в высокоспециализированных центрах с большим потоком пациентов. Получение «второго мнения» при лечении пациентов с раком яичка, а также сотрудничество с врачами специализированных центров позволяет избежать избыточного или недостаточного лечения [130]. Благодаря такому подходу больному не будут предложены ненужные или неподходящие варианты терапии, сопровождающиеся осложнениями, и не будет пропущена возможность раннего лечения, что в отдаленной перспективе приведет к снижению качества или продолжительности жизни.

Начало лечения до патоморфологического подтверждения

При диссеминированном опухолевом процессе и метастазах, представляющих непосредственную угрозу жизни, особенно если клиническая картина очень напоминает рак яичка, и/или повышении уровня опухолевых маркеров целесообразно вначале проводить ХТ. В подобной ситуации орхифуникулэктомия может быть отложена до наступления клинической стабилизации или выполнена в сочетании с резекцией резидуальных образований.

7.1. Герминогенные опухоли яичка

7.1.1. Внутритоксовая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа

При выявлении ВГННТ у пациентов с единственным яичком можно предлагать локальную ЛТ (18–20 Гр с фракцией по 2 Гр) [107, 131–133]. ХТ менее эффективна; показатели излечения зависят от дозы [131]. ЛТ у больных с единственным яичком приводит к бесплодию и повышенному риску недостаточности клеток Лейдига при длительном наблюдении [107]. Если пациент хочет сохранить фертильность, можно отложить ЛТ и проводить динамическое ультразвуковое наблюдение [76].

Если ВГННТ выявлена у пациентов со здоровым контралатеральным яичком, варианты лечения включают орхиэктомию или тщательное наблюдение, поскольку пятилетний риск развития рака яичка составляет 50% [134].

7.1.2. Семинома стадии I

Несмотря на отсутствие изменений при стадировании, у 15% больных семиномой стадии I имеются микрометастазы, которые обычно локализуются в забрюшинных ЛУ и в дальнейшем приводят к рецидиву заболевания, если проводится только орхифуникулэктомия [117, 120, 135, 136]. Решение о проведении адъювантной терапии принимается после тщательного обсуждения с пациентом преимуществ и недостатков каждого метода и индивидуальных обстоятельств.

7.1.2.1. Наблюдение

В течение последнего десятилетия было проведено несколько проспективных нерандомизированных исследований, посвященных динамическому наблюдению. По данным самого крупного исследования, включавшего более 1500 больных, риск развития рецидива в группе из неотобранных пациентов достигает 17% [137]. Большинство рецидивов выявляются в забрюшинных ЛУ в течение первых двух лет [138–140].

При опухолях небольшого размера (до 3 см) риск рецидива составляет 12% [119, 139]. У пациентов группы низкого риска (размер опухоли ≤ 4 см и отсутствие инвазии в сеть яичка) описана еще более низкая частота рецидивов – 6%.

Общая канцероспецифическая выживаемость пациентов с семиномой стадии I при динамическом наблюдении в специализированных центрах превышает 99% [137, 138, 140, 141]. Несмотря на экономическую целесообразность по сравнению с другими вариантами [142], наблюдение

связано с дополнительной нагрузкой на пациента из-за необходимости повторной визуализации забрюшинных ЛУ и обращений в больницу. Это в свою очередь может влиять на комплаентность, которая имеет важнейшее значение для активного наблюдения.

7.1.2.2. Адъювантная химиотерапия

В исследовании, посвященном сравнению эффективности одного курса карбоплатина (область под кривой операционных характеристик 7 мг/мл/мин (AUC) 7) и адъювантной ЛТ, при медиане наблюдения 4 года не показано различий в безрецидивной выживаемости (95 и 96% соответственно), времени до рецидива и выживаемости [143–145]. В нерандомизированных популяционных исследованиях по риск-адаптированной стратегии лечения после одного курса ХТ карбоплатином пятилетняя частота рецидива составила 3–4% по сравнению с 14–16% у больных, которым проводилось активное наблюдение [138, 140]. По этой причине при семиноме стадии I адъювантная терапия карбоплатином (AUC 7) может быть альтернативой ЛТ или динамическому наблюдению [138, 143, 144]. В ретроспективных исследованиях пациентов с рецидивом после адъювантной терапии карбоплатином показано, что он развивается позже, чем у пациентов, находящихся на активном наблюдении. Медиана времени до рецидива составляет 19 месяцев, а 15% рецидивов развиваются более чем через 3 года после адъювантной терапии. В большинстве случаев рецидива после адъювантной терапии карбоплатином эффективна стандартная цисплатин-содержащая ХТ, схема которой зависит от стадии заболевания [146].

7.1.2.3. Адъювантная лучевая терапия

Клетки сеиномы чрезвычайно чувствительны к облучению. Адъювантная ЛТ средними дозами (СОД 20–24 Гр) на парааортальную область или парааортальную и ипсилатеральную подвздошную зоны снижает риск рецидива до 1–3% [147–149]. В крупном РКИ, проведенном MRC, посвященном сравнению эффективности адъювантной ЛТ до СОД 20 и 30 Гр при сеиноме стадии I, в котором показана эквивалентность обеих доз в отношении частоты рецидивов [148]. При адъювантной ЛТ следует использовать экранирование мошонки для профилактики неблагоприятного воздействия на контралатеральное яичко [150]. Адъювантная ЛТ наддиафрагмальных ЛУ при сеиноме стадии I не показана.

Умеренная хроническая гастроинтестинальная токсичность наблюдалась у 5%, а умеренная острая – у 60% пациентов. Серьезные отдаленные лучевые осложнения развились менее чем у 2% пациентов.

Главным фактором, сдерживающим применение ЛТ, является повышение риска развития второй негерминогенной опухоли [150–153]. Это ограничивает роль адъювантной ЛТ при сеиноме клинической стадии I только для тех пациентов, которые не подходят для ХТ или наблюдения, или мужчин пожилого возраста.

7.1.2.4. Различное лечение в зависимости от риска

Основываясь на наличии инвазии в сеть яичка и размере первичной опухоли (>4 см), пациентов с сеиномой стадии I можно разделить на группы низкого и высокого риска наличия метастазов. Эти факторы риска определены в ходе анализа ретроспективных исследований [102], а затем подтверждены в проспективных исследованиях [119, 120]. Частота рецидива у пациентов в группе с обоими факторами риска и без таковых составляет 32 и 6% соответственно. В проспективных исследованиях подтверждена эффективность риск-адаптированного подхода к лечению.

В крупном исследовании, включавшем 744 пациента с сеиномой клинической стадии I, которым проводилось риск-адаптированное лечение (при низком риске [0–1 фактор] – активное наблюдение, высоком риске (1–2 фактора) – два адъювантных курса ХТ карбоплатином по схеме AUC7), частота рецидива в группе низкого риска при медиане наблюдения 67 месяцев составила 12% по сравнению с 3% у больных с одним или двумя факторами риска, получивших адъювантную ХТ. При этом между группами не было различий в характере и исходах в случае развития рецидива [119, 154].

В исследование SWENOTECA было включено 897 пациентов [120]. Больным без факторов риска или с одним фактором риска предлагали наблюдение, а при наличии обоих факторов риска проводился один курс ХТ карбоплатином по схеме AUC 7. Окончательное решение по адъювантной терапии принималось на индивидуальной основе. При медиане наблюдения 5,6 года частота рецидива у пациентов без факторов риска составила 4% в группе наблюдения по сравнению с 2% в группе карбоплатина. При наличии одного или обоих факторов риска соответствующие показатели составили 15,5 и 9%. При этом 33% рецидивов у пациентов, получивших адъювантную терапию, развились более чем через 3 года после орхиэктомии, а 3% – спустя более чем 5 лет [120].

7.1.2.5. Рекомендации по лечению семиномы стадии I

Резюме по данным литературы	УД
Размер первичной опухоли яичка и инвазия сети яичка коррелируют с риском рецидива у пациентов с семиномой клинической стадии I. Опубликованных данных недостаточно, чтобы использовать данные факторы риска для определения адъювантной терапии в рутинной клинической практике	2a
При семиноме клинической стадии I активное наблюдение представляется целесообразным подходом. Условный риск рецидива в сериях неотобранных пациентов составляет 12–20%	2a
В современных исследованиях у пациентов без факторов риска пятилетняя частота рецидива при динамическом наблюдении составляет 4–6%, а при наличии одного или двух факторов – 15–20%	2b
В нерандомизированных проспективных исследованиях пятилетняя частота рецидива с адъювантной ХТ карбоплатином составляет 2% у пациентов без факторов риска и 9% при наличии одного или двух факторов риска	2b
Один курс адъювантной ХТ карбоплатином AUC 7 не уступает по эффективности адъювантной ЛТ при учете патоморфологических факторов риска. Риск рецидива в обоих случаях составляет около 5%	1b
Адъювантная ЛТ связана с повышенным риском развития второго рака, не относящегося к ГОЯ	2b

Рекомендации	СР
Необходимо информировать пациентов обо всех доступных методах лечения, включая активное наблюдение или адъювантную ХТ после орхиэктомии, а также о показателях рецидива и ближайших и отдаленных осложнений для каждого метода	Сильная
Рекомендуемым вариантом является динамическое наблюдение (при наличии технической возможности и согласия пациента следовать врачебным рекомендациям)	Сильная
Если планируется карбоплатин-содержащая ХТ, рекомендуется один цикл в дозе AUC 7	Сильная
Пациентам группы очень низкого риска (без факторов риска) не показано адъювантное лечение	Сильная
ЛТ не показана в качестве адъювантного лечения	Сильная
ЛТ можно предлагать отдельным пациентам, которые не подходят для активного наблюдения и имеют противопоказания к ХТ	Сильная

7.1.3. Несеминозные герминогенные опухоли яичка стадии I

Варианты лечения НГОЯ клинической стадии I включают наблюдение, адъювантную ХТ или забрюшинную лимфаденэктомию (ЗЛАЭ). Примерно в 70% случаев орхифуникулэктомия позволяет полностью вылечить рак яичка. При наличии факторов высокого риска (ЛВИ) частота рецидива составляет 50% по сравнению с 15% у больных без ЛВИ. Решение о проведении адъювантной терапии принимается после тщательного обсуждения с пациентом преимуществ и недостатков каждого метода, сопутствующих заболеваний, характеристик опухоли и факторов риска, а также индивидуальных обстоятельств.

7.1.3.1. Наблюдение

Динамическое наблюдение после НГОЯ клинической стадии I включает повторное проведение поперечно-срезовых методов диагностики, мониторинг уровня опухолевых маркеров и клиническое наблюдение для выявления подгруппы пациентов с рецидивом, которым необходимо провести спасительную терапию.

Согласно самым крупным исследованиям, кумулятивный риск рецидива при активном наблюдении у пациентов с НГОЯ клинической стадии I составляет достигает 30% (пятилетний условный риск рецидива у больных с опухолями высокого и низкого риска – 42 и 17% соответственно) [136, 137]. При этом 92% рецидивов развивается в течение первых двух лет [136, 137].

Уровень опухолевых маркеров в крови является недостоверным показателем рецидива. По данным систематического обзора, на момент рецидива он был повышен у 28–75% пациентов с НГОЯ клинической стадии I, которым проводилось наблюдение [155]. В 60% случаев диагностируется поражение забрюшинных ЛУ. Несмотря на тщательное наблюдение, у 11% пациентов при рецидиве выявляются метастатические очаги большого объема [136, 156].

Более низкую частоту рецидивов в исследованиях по динамическому наблюдению по сравнению с исследованиями, в которых проводилась ЗЛАЭ [157], можно объяснить неточностями в отборе с исключением пациентов с высоким риском прогрессирования и очень небольшим подъемом уровня опухолевых маркеров в качестве показания к лечению до проведения повторной визуализации. На основании показателей канцероспецифической выживаемости пациентам с НГОЯ клинической стадии I и неопределенным риском можно предлагать динамическое наблюдение в рамках специализированной программы при условии информированности пациента о вероятности рецидива и возможной необходимости лечения, а также его готовности соблюдать рекомендации [156, 158, 159].

7.1.3.2. Забрюшинная лимфаденэктомия

Первичная ЗЛАЭ в лечении пациентов с НГОЯ клинической стадии I проводилась до появления эффективной системной терапии при рецидиве для улучшения выживаемости после орхифуникулэктомии [160]. В самом крупном исследовании, включавшем 464 неотобранных пациента с НГОЯ клинической стадии I и относящемся к этому периоду, общая частота рецидива составила 14%, включая 11% у больных со стадией pI. При этом рецидив развился всего у 36% больных с повышением стадии до pII. Эти показатели соответствуют результатам исследований, в которых примерно у 10% пациентов развивается отдаленный рецидив, несмотря на отсутствие поражения ЛУ при ЗЛАЭ (pI) [123, 160, 161]. В последних исследованиях описывается более низкая частота рецидивов, вероятно вследствие отбора больных [162].

С момента появления платиносодержащей ХТ постепенно уменьшается роль адъювантной первичной ЗЛАЭ у пациентов с ГОЯ стадии I. В настоящее время показания к ней включают тератому со злокачественной трансформацией соматических клеток, опухоли из интерстициальных клеток с повышенным риском развития метастазов, а также отказ или противопоказания к ХТ при более позднем рецидиве.

Метастазы в забрюшинных ЛУ (стадия pII) при выполнении ЗЛАЭ обнаруживаются у 18–30% пациентов [161, 163]. Если не проводить адъювантную ХТ при наличии метастазов в ЛУ, частота рецидива составляет 30% [161]. Наличие сосудистой инвазии, преимущественно эмбриональной карциномы, категория pT, а также большое число ЛУ с распространением опухоли за пределы узла связаны с повышенным риском рецидива при стадии pII у пациентов, которым не проводится адъювантная ХТ. К настоящему времени значимость этих параметров в клинической практике до конца не изучена [161, 162]. Тем не менее, наличие и количество пораженных ЛУ после ЗЛАЭ (в частности, соотношение ЛУ) представляет собой более сильный прогностический фактор рецидива, на основании которого можно определять дальнейшую тактику лечения [161, 162].

С целью уменьшения травматичности первичной ЗЛАЭ используют нервосбережение или малоинвазивные подходы. В многоцентровых исследованиях показана более высокая частота местного рецидива и осложнений при проведении ЗЛАЭ с нервосбережением [163, 165]. По этой причине данную операцию, если она показана, должны проводить только в специализированных центрах опытные хирурги. В опытных руках малоинвазивная (лапароскопическая или робот-ассистированная) первичная ЗЛАЭ выглядит безопасной (с низкой частотой осложнений) и эффективной. Поскольку в большинстве исследований длительность наблюдения была небольшой, в настоящее время нельзя сделать окончательные выводы по онкологическим результатам в сравнении с открытой первичной ЗЛАЭ. В настоящее время их нельзя рекомендовать в качестве стандартных, если они выполняются вне специализированного лапароскопического центра с большим потоком пациентов [166–173].

Динамическое наблюдение после ЗЛАЭ значительно проще и дешевле по сравнению с наблюдением после орхифуникулэктомии в связи с отсутствием необходимости частого проведения поперечно-срезовых методов визуализации [174]. Однако, учитывая высокие показатели канцероспецифической выживаемости после повторного лечения в случае рецидива, низкие показатели рецидива при выборе адъювантной ХТ и низкую воспроизводимость первичной ЗЛАЭ на больших группах пациентов, показания к диагностической ЗЛАЭ постепенно ограничиваются.

7.1.3.3. Адъювантная химиотерапия

При НГОЯ клинической стадии I оценивали адъювантную ХТ (один и два курса по схеме ВЕР). В 1996 г. в проспективном исследовании MRC, как и в последующих исследованиях, пациентам с высоким риском рецидива (при наличии сосудистой инвазии) предложено два курса адъювантной ХТ по схеме ВЕР [175–177]. В этих работах, суммарно включивших более 200 больных с медианой наблюдения, достигающей в некоторых отдельных сериях 7,9 года [175], частота рецидива составила 2,7%. Отсроченная токсичность лечения была очень низкой. Два цикла адъювантной цисплатин-содержащей ХТ, по-видимому, не оказывают выраженного негативного влияния на фертильность и сексуальную активность [178].

После адъювантной ХТ по схеме ВЕР (один цикл) частота рецидива составляет всего 2–3% [179, 180]. Уменьшение количества курсов адъювантной ХТ с двух до одного значительно улучшает показатель «риск/польза». В РКИ III фазы сравнивали один курс ХТ по схеме ВЕР и ЗЛАЭ в качестве адъювантного лечения. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости составили 99,5 и 91% соответственно [165]. Отношение риска рецидива в группе ЗЛАЭ по сравнению с ХТ составило 8 [165], но при этом не выявлено клинически значимых различий в качестве жизни [181].

По данным общественного проспективного исследования, включавшего 490 неотобранных пациентов с НГОЯ клинической стадии I, которые получили один курс ХТ по схеме ВЕР, пятилетний риск рецидива при наличии ЛВИ составляет 3%, а при отсутствии – 2%. При медиане наблюдения 8 лет рецидивы не развиваются после 3,3 года наблюдения [179, 180]. Эти показатели свидетельству-

ют о том, что адъювантная ХТ позволяет предотвратить более 90% рецидивов и в настоящее время, если показано адъювантное лечение, рекомендуется один курс ХТ по схеме ВЕР [179, 180]. Очень отдаленные побочные эффекты ХТ (>20 лет) не описаны, и в особенности влияние на сердечно-сосудистую систему. Это следует учитывать при определении тактики лечения [182, 183].

В литературе представлено недостаточно данных по рецидивам после адъювантной ХТ по схеме ВЕР. В ретроспективном анализе показано, что примерно в 1/3 случаев развиваются поздние рецидивы, при которых прогноз несколько хуже, чем при первичном выявлении метастатического процесса [184].

7.1.3.4. Различное лечение в зависимости от риска

Адаптированное по риску лечение является альтернативой наблюдению для всех пациентов с НГОЯ клинической стадии I. Необходимо обсуждать с пациентами преимущества и недостатки различных методов лечения в контексте индивидуальных особенностей, включая факторы риска, сопутствующие заболевания и личные предпочтения, а также рекомендаций врачей для определения тактики лечения. Как обсуждалось в разделе 6.1, ЛВИ является наиболее важным предиктивным фактором риска рецидива, о чем нужно подробно информировать больных.

Пациентам без ЛВИ можно предлагать наблюдение, хотя ряд больных с выраженными сопутствующими заболеваниями или сомнениями по поводу нескольких курсов спасительной цисплатин-содержащей ХТ могут выбрать адъювантное лечение. При наличии ЛВИ следует отметить высокий риск рецидива (до 50%) и предложить один курс адъювантной ХТ по схеме ВЕР в качестве предпочтительного варианта.

В ряде случаев пациенты могут выбрать первичную ЗЛАЭ, хотя их необходимо предупредить о возможной необходимости в адъювантной ХТ, если в ЛУ будут выявлены живые опухолевые клетки, а также риске системного рецидива (10%), при котором потребуется три курса ХТ по схеме ВЕР.

7.1.3.5. Тератома с соматическим злокачественным компонентом

Согласно результатам многоцентрового ретроспективного анализа, пятилетняя общая выживаемость больных тератомой и опухолями соматического типа клинической стадии I примерно на 10% ниже, чем у пациентов с ГОЯ стадии I. Кроме того, пропорция больных со стадией I, у которых при первичной ЗЛАЭ выявляются метастазы в ЛУ (стадия pII), выше, чем ожидалось (37,5%). Несмотря на ограничения данного исследования, в нему получены наиболее убедительные доказательства эффективности первичной ЗЛАЭ у пациентов с клинической стадией I, у которых при орхиэктомии диагностирована тератома и опухоли соматического типа [185].

При наблюдении пациентов с постпубертатной тератомой без соматического компонента показатели выживаемости не уступают таковым после первичной ЗЛАЭ [186]. Тем не менее, при первичной диагностике довольно часто наблюдаются различия в подтипах постпубертатной тератомы. В таких случаях определяется дополнительный подтип тератомы, а у 83% больных имеется вторичная злокачественная опухоль соматического типа. При выявлении тератомы после орхидэктомии рекомендуется проводить пересмотр препаратов морфологом, специализирующемся на заболеваниях мочеполовой системы [187].

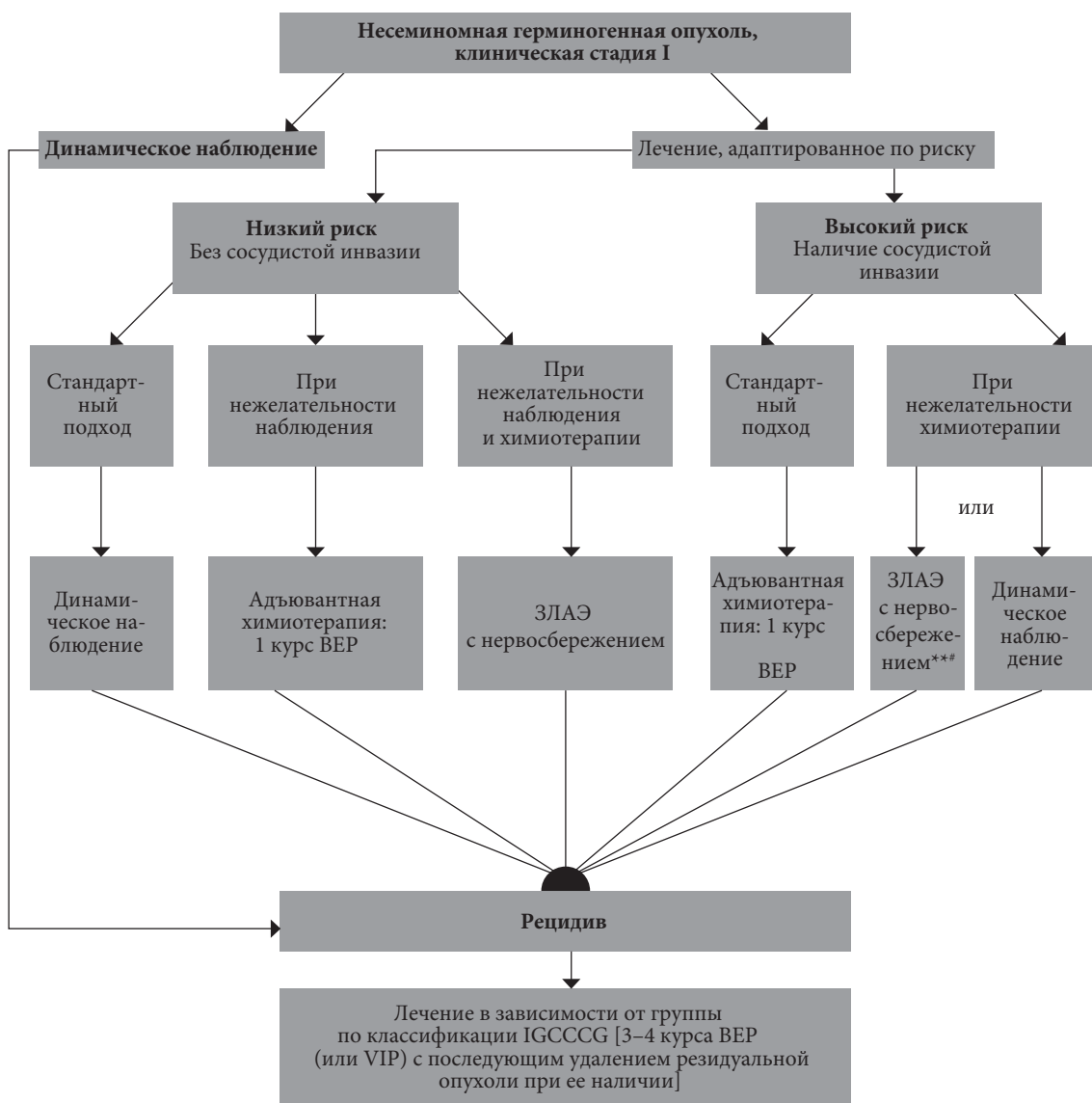
7.1.3.6. Рекомендации по лечению несеминомных герминогенных опухолей яичка стадии I

Резюме по данным литературы	УД
ЛВИ повышает риск рецидива при НГОЯ клинической стадии I	2a
Риск рецидива при активном наблюдении составляет до 50%, в зависимости от наличия ЛВИ	2a
Риск рецидива после одного курса адъювантной ХТ по схеме ВЕР составляет менее 3%	2a
Адъювантная ХТ по схеме ВЕР снижает риск рецидива по сравнению со ЗЛАЭ	1b
Целесообразно применять подход, адаптированный по риску, в зависимости от наличия ЛВИ. Риск после одного курса адъювантной ХТ по схеме ВЕР составляет около 2–3%	2b
Частота ранних осложнений после одного курса адъювантной ХТ по схеме ВЕР достаточно низка	1b

Рекомендации	СР
Информируйте пациентов с НГОЯ стадии I обо всех вариантах адъювантной терапии после орхифунгулэктомии (наблюдение, ХТ и ЗЛАЭ), включая показатели рецидива для каждого подхода, ближайшие и отдаленные осложнения	Сильная
Пациентам с НГОЯ клинической стадии I рекомендуется предлагать наблюдение и адаптированное по риску лечение, в зависимости от наличия сосудистой инвазии (см. ниже)	Сильная
Если пациент отказывается от активного наблюдения, в качестве адъювантной терапии можно провести один курс ХТ по схеме ВЕР, поскольку она превосходит ЗЛАЭ в отношении показателей рецидивов	Сильная

7.1.3.7. Различное лечение опухолей яичка клинической стадии I в зависимости от наличия сосудистой инвазии

Стадия 1А (pT1, нет сосудистой инвазии): низкий риск	СР
Показано наблюдение, если пациент согласен следовать схеме обследования	Сильная
Пациентам низкого риска, которые отказываются от активного наблюдения (или оно невозможно), показан один курс адъювантной ХТ по схеме ВЕР	Сильная
Стадия 1В (pT2–pT4): высокий риск	
Рекомендован один курс первичной ХТ по схеме ВЕР или наблюдение (с обсуждением преимуществ и недостатков)	Сильная
Пациентам, которые отказываются от адъювантной ХТ, можно предлагать наблюдение	Сильная
ЗЛАЭ с нервосбережением можно проводить только очень тщательно отобранным пациентам; в случае противопоказаний к адъювантной ХТ и больным, которые отказываются от динамического наблюдения	Сильная
Пациентам с тератомой и опухолью соматического типа показана диагностическая ЗЛАЭ	Сильная



7.2. Метастатические герминогенные опухоли

Первая линия терапии метастатических ГОЯ зависит:

- от гистологического строения первичной опухоли;
- прогностической группы по классификации IGCCCG (табл. 4.3) [61];
- снижения уровня маркеров после одного цикла ХТ в группе плохого прогноза.

К настоящему времени разработаны новые прогностические шкалы для пациентов с рецидивом, включая ответ на терапию первой линии, которые можно использовать для прогнозирования эффективности спасительной ХТ [189].

7.2.1. Клиническая стадия IS со (стабильно) повышенным уровнем опухолевых маркеров

Если после орхифуникулэктомии уровень АФП или β -ХГЧ возрастает или не возвращается к нормальным показателям, необходимо выполнить УЗИ контралатерального яичка. При исключении опухоли второго яичка необходимо повторить визуализацию, если последнее исследование проводилось более четырех недель назад [188].

Части пациентов, у которых уровень АФП или β -ХГЧ несколько повышен, но остается стабильным, можно проводить наблюдение. Лечение показано при повышении уровня маркеров или выявлении отдаленных метастазов [188].

Лечение истинной НГОЯ клинической стадии IS проводится аналогично другим метастатическим НГОЯ группы хорошего прогноза (стадия IIA/B). Показатели пяти- и десятилетней безрецидивной выживаемости составляют 87 и 85% [190].

7.2.2. Метастатические опухоли небольшого объема (стадии IIA/B)

7.2.2.1. Семинома стадии IIA/B

Пациентам с незначительно увеличенными забрюшинными ЛУ (размером <2 см) без повышения уровня опухолевых маркеров можно проводить наблюдение в течение 6–8 недель с повторным стадированием, поскольку увеличение ЛУ может иметь доброкачественный характер. Показания к лечению включают убедительные данные за наличие опухоли (положительный результат биопсии, увеличение размера или количества ЛУ или рост уровня маркеров) [188, 190]. Отдельные случаи включают пациентов, которым можно выполнить первичную ЗЛАЭ в рамках клинического исследования (см. ниже).

До недавнего времени стандартом лечения сеиномы стадии IIA/B была ЛТ, частота рецидива после которой составляет 9–24% [191, 192]. В большинство исследований включены пациенты, которым проводилось облучение большого таргетного объема с подведением высокой дозы. В ряде последних публикаций показаны сопоставимые показатели рецидива при использовании меньшего таргетного объема [193]. Доза облучения при стадиях IIA и IIB составляет 30 и 36 Гр соответственно. Поля облучения включают в себя парааортальные и ипсилатеральные подвздошные ЛУ. При использовании такого подхода безрецидивная выживаемость при стадии IIA составляет 92%, а при стадии IIB – 90% [191, 192]. Напротив, при снижении дозы до 27 Гр частота рецидивов при стадии IIA составляет 11% [140, 193].

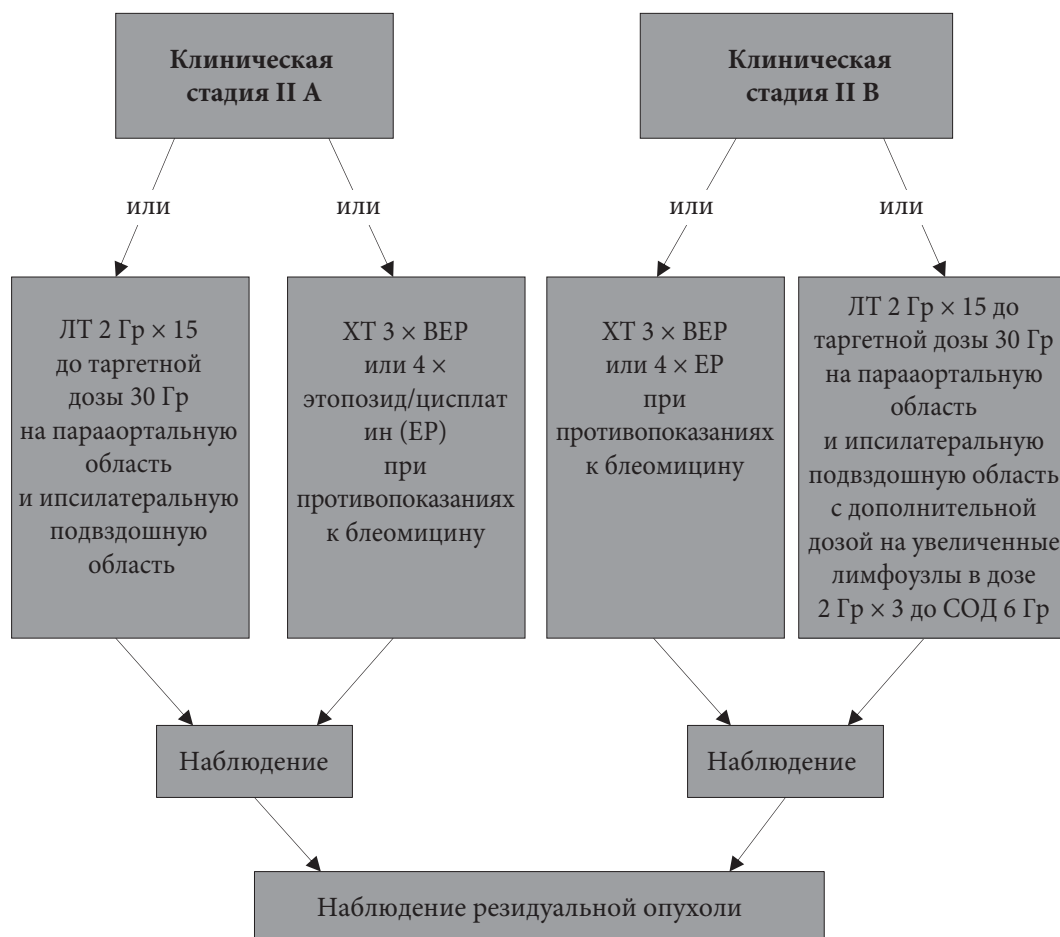
Вызывают беспокойство данные по отдаленным осложнениям, включая повышенный риск сердечно-сосудистых явлений и риск развития второго рака после ЛТ. В исследовании с длительностью наблюдения 19 лет смертность от сеиномы была в 7 раз ниже, чем смертность по другим причинам [194].

В настоящее время ХТ является предпочтительной альтернативой ЛТ при стадии IIA/B и включает три курса ВЕР или четыре курса ЕР (этопозид + цисплатин) при противопоказаниях к блеомицину или пожилом возрасте [195]. В литературе отсутствуют сравнительные РКИ по ЛТ и ХТ. По данным метаанализа 13 исследований высокого качества, в которых сравнивали эффективность и токсичность ЛТ и ХТ при сеиноме стадий IIA и IIB [196], они обладают сопоставимой эффективностью при обеих стадиях, однако при сеиноме стадии IIB выявлена статистически незначимая тенденция к преимуществу ХТ (отношение риска (ОР) 2,17) [196]. Острая токсичность встречается практически только после ХТ, а отдаленная токсичность чаще развивается после ЛТ, преимущественно со стороны кишечника (повышение риска развития второго рака, как правило в зоне облучения) [196]. ЛТ показана тщательно отобранным пациентам пожилого возраста, при противопоказаниях или непереносимости системной ХТ.

При метастатическом процессе монокимиотерапия карбоплатином не является альтернативой стандартной ХТ по схеме ЕР или ВЕР, учитывая возможную неэффективность (19%) или риск рецидива (13%) в зоне первичного поражения ЛУ [197]. В литературе описана аналогичная стратегия с использованием более высокой дозы карбоплатина, АUC 10 [198]. Ее эффективность

оценивали в многоцентровом анализе [199]. В исследовании, включавшем 216 пациентов, 3-летняя ВБП составила 96,5%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость – 98,3%, что сопоставимо с показателями для стандартных схем. Основным типом токсичности была миелосупрессия – нейтропения и тромбоцитопения ≥ 3 -й степени развилась у 37% и 27% пациентов соответственно.

Первичную ЗЛАЭ можно также выполнить при семиноме II клинической стадии [200, 201]. Согласно анализу Национальной онкологической базы данных, включавшему 155 пациентов с клинической стадией IIА/В, 5-летняя общая выживаемость после первичной ЗЛАЭ составила 92%. В ряде исследований первичную ЗЛАЭ сравнивали со стандартными вариантами лечения.



* Если размер увеличенных забрюшинных ЛУ составляет <2 см при нормальном уровне опухолевых маркеров, лечение показано только в следующих случаях: убедительном подтверждении на биопсии, увеличении числа/размера ЛУ или росте уровня опухолевых маркеров.

Рис. 7.2. Варианты лечения пациентов с семиномой клинической стадии IIА и IIВ*

7.2.2.2. Несеминозные опухоли стадии IIА/В

Данная группа включает пациентов с исходным поражением ЛУ при диагностике, развитием метастазов на фоне активного наблюдения при стадии I и больных с нормальным уровнем опухолевых маркеров при сомнительных данных методов визуализации.

Во всех случаях НГОЯ стадии IIА/В и повышения уровня опухолевых маркеров при диагностике, а также при увеличивающемся размере образования и растущем уровне АФП или β -ХГЧ показано проведение первичной ХТ в соответствии с рекомендациями IGCCCG и алгоритмом при метастатическом процессе (см. раздел 7.2.3).

При НГОЯ клинической стадии IIА без соответствующего увеличения уровня АФП и β -ХГЧ методом первой линии является ЗЛАЭ с нервосбережением, и ее должен выполнять опытный хирург в специализированном центре [202, 203]. Динамическое наблюдение показано в случаях, если не требуется повторное стадирование, при нормальном уровне опухолевых маркеров и наибольшем размере ЛУ до 2 см или их нетипичной форме. Первое контрольное обследование рекомендуется через 6 недель. При уменьшении размеров образования можно продолжить динамическое наблюдение. Если очаги увеличиваются в размере или не уменьшаются в достаточной степени, уста-

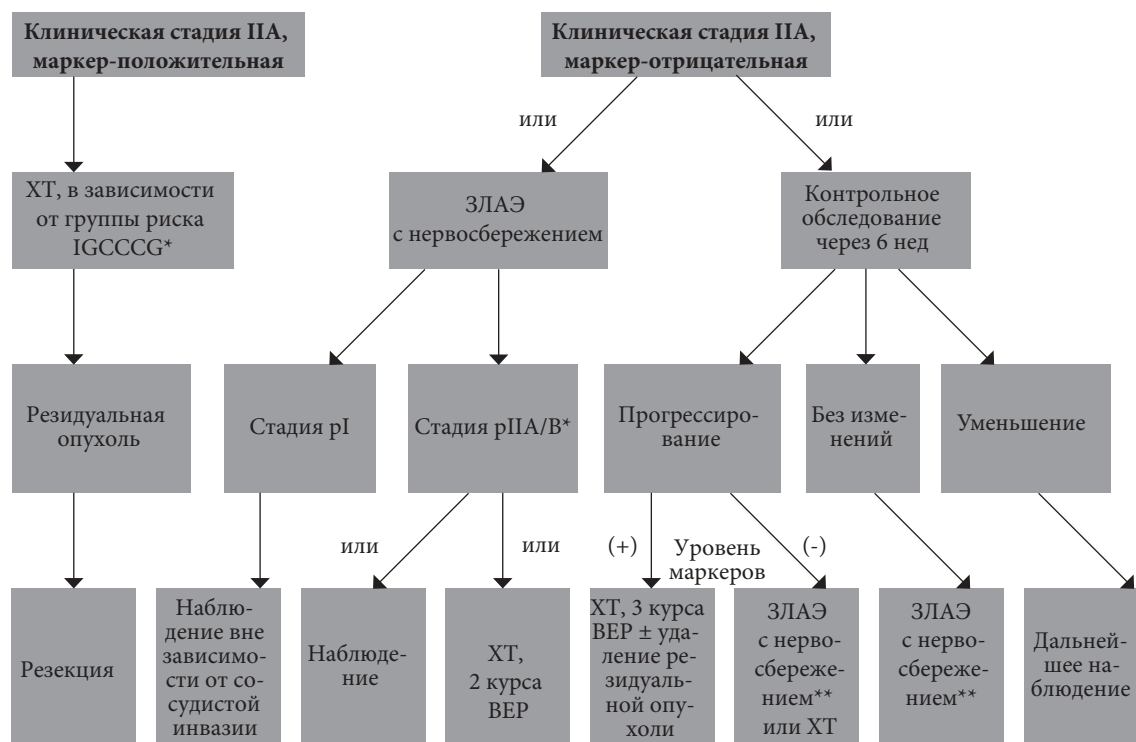
навливается клиническая группа II. В таких случаях показана ХТ или первичная ЗЛАЭ, в зависимости от уровня маркеров, как представлено на рис. 3.

После ЗЛАЭ больным со стадией pI не требуется дальнейшего лечения, даже при наличии ЛВИ в первичной локализации. При стадии pII ЗЛАЭ может быть радикальной. По данным исследования, проведенного в Индиане, ЗЛАЭ в режиме монотерапии носит радикальный характер у 81% пациентов со стадией pII без дополнительной адъювантной ХТ [204]. В ретроспективном исследовании показано, что частота длительной ремиссии после ЗЛАЭ в режиме монотерапии у пациентов со стадией II при рецидиве, которым проводилось наблюдение НГОЯ стадии I, составляет 73% [156]. У 30% пациентов со стадией pII, которым проводится ЗЛАЭ в режиме монотерапии, развивается рецидив в забрюшинных ЛУ или висцеральных органах. В таких случаях показана системная ХТ в зависимости от группы риска.

С целью снижения риска рецидива при стадии pII можно обсудить с пациентом адъювантную ХТ. Основные проблемы включают следующее: адъювантная ХТ представляет собой избыточное лечение в 70% случаев; после нее необходимо проводить наблюдение для диагностики рецидива, который обычно имеет прогнозируемый характер и редко развивается в отдаленные сроки. Кроме того, в случае рецидива сохраняется вероятность проведения более интенсивного лечения. При выборе тактики лечения можно обсудить вариант и объем хирургического лечения (соотношение положительных ЛУ) в качестве прогностического фактора. Если планируется ХТ, стандартным вариантом является схема ВЕР (максимум два цикла), но в одноцентровом исследовании, включавшем 150 пациентов со стадией pII, которым после ЗЛАЭ проводилось два цикла ХТ по схеме ЕР, также получены прекрасные результаты – 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 98% [205].

При этом не рекомендуется проводить первичную ЗЛАЭ при клинической стадии ПА/В и небольшом повышении уровня опухолевых маркеров вне рамок клинических исследований в специализированных центрах [202, 203].

В случае рецидива маркер-отрицательной опухоли стадии ПА/В в течение двух и более лет после первичной диагностики рекомендуется выполнить биопсию под КТ- или УЗИ-наведением для подтверждения рецидива ГОЯ. ЗЛАЭ является альтернативным вариантом и показана при невозможности выполнить биопсию или отсутствии подтверждения на биопсии живых опухолевых клеток. К настоящему времени опубликовано недостаточно данных по выполнению ПЭТ в этой группе больных.



* Большинство пациентов относятся к группе хорошего прогноза (3 курса по схеме ВЕР или 4 курса по схеме РЕ).

** При стадии pIIA/B наблюдение проводится до проведения адъювантной ХТ (максимум два цикла).

Рис. 7.3. Алгоритм лечения больных с НГОЯ клинической стадии ПА

7.2.3. Диссеминированные опухоли большого объема (стадии IIC и III)

7.2.3.1. Первичная химиотерапия

7.2.3.1.1. Семинома группы хорошего прогноза

К настоящему времени получены ограниченные результаты РКИ по метастатической семиноме, которые свидетельствуют о более высокой эффективности цисплатин-содержащей ХТ по сравнению с карбоплатин-содержащей [206].

Поскольку в исследовании French Groupe d'Etude des Tumeurs Genito-Urinaires (GETUG) S99 показано, что четыре курса ХТ по схеме ЕР дают излечение практически во всех случаях сеиномы хорошего прогноза [207], данная схема также выглядит целесообразной. По этой причине стандартом лечения сеиномы хорошего прогноза является ХТ по схеме ВЕР (три курса) или ЕР (четыре курса). При наличии противопоказаний к блеомицину следует назначить четыре курса ЕР [208].

Лечение резидуальных образований после ХТ описано в разделе 7.5.2.

7.2.3.1.2. Семинома группы промежуточного прогноза

Для пациентов с сеиномой промежуточного прогноза рекомендуемые варианты лечения включают четыре курса по схеме ВЕР или VIP (при наличии противопоказаний к блеомицину), хотя к настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы отдельно оценивали эту редкую группу больных (таблица 4.3).

7.2.3.1.3. Несеминозные герминогенные опухоли яичка группы хорошего прогноза

Методом выбора при первичном лечении больных с НГОЯ группы хорошего прогноза является проведение трех курсов ХТ по схеме ВЕР (табл. 7.1) [61]. При диссеминированных НГОЯ доказано преимущество этого режима перед схемой PVB (цисплатин + винбластин + блеомицин) [208].

Согласно результатам РКИ, четыре курса ХТ по схеме ВЕР, а также трехдневная и пятидневная схемы эквиваленты по прогнозируемой двухлетней выживаемости без прогрессирования (ВБП). При этом трехдневная схема вызывает более выраженную гастроинтестинальную токсичность в течение трех месяцев и связана с повышенным риском тиннитуса в течение двух лет (см. раздел 8.2.6). Различие в токсичности между трех- и пятидневной схемой достигло статистической значимости, когда проводилось четыре курса ХТ по схеме ВЕР [209, 210]. На основании данных результатов в группе хорошего прогноза рекомендуется проводить три курса ВЕР по пятидневной схеме.

Таблица 7.1. Схема ВЕР (интервал 21 день)

Препарат	Доза	Дни введения
Цисплатин	20 мг/м ²	1–5-й*
Этопозид	100 мг/м ²	1–5-й
Блеомицин	30 мг	1, 8, 15-й

* Плюс инфузионная терапия.

В редких случаях при противопоказаниях к блеомицину можно проводить четыре курса по схеме ЕР [209]. В остальных случаях не рекомендуется ХТ без блеомицина.

Результаты двух РКИ свидетельствуют о более высокой эффективности трех курсов ХТ по схеме ВЕР, чем других схем, режимов или дозировок [195, 211]. По данным РКИ GETUG, при использовании в подобной ситуации схемы ВЕР смертность в 2 раза ниже, чем при проведении ХТ по схеме ЕР, хотя различие не было статистически значимым [195]. Кроме того, живые опухолевые клетки после ЗЛАЭ чаще выявляются у больных, получавших четыре курса ХТ по схеме ЕР, по сравнению с тремя курсами по схеме ВЕР (32 и 8%, $p < 0,001$) [212]. Вероятность проведения адъювантной ХТ после ЗЛАЭ у пациентов, первично получавших четыре курса ХТ по схеме ЕР, что может нивелировать более низкую токсичность.

ХТ следует проводить без снижения дозы, с интервалом 21 день. На 15-й день ХТ по схеме ВЕР часто развивается цитопения, однако блеомицин следует вводить вне зависимости от нейтропении или тромбоцитопении. Отсрочка в начале очередного курса оправдана только при фебрильной температуре, сопровождающейся нейтропенией $< 500/\text{мм}^3$ или тромбоцитопенией $< 50\,000/\text{мм}^3$. Нейтропения без фебрильной температуры не требует отсрочки следующего цикла ХТ. Поскольку гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) снижает риск сепсиса с нейтропенией, его можно вводить перед ХТ. Кроме того, Г-КСФ рекомендуется назначать профилактически, если

во время или после одного из предыдущих курсов ХТ развились инфекционные осложнения или была отсрочка лечения вследствие миелотоксичности [213].

7.2.3.1.4. Несеминозные герминогенные опухоли яичка группы промежуточного прогноза
На основании доступных данных стандартом являются четыре курса ХТ в режиме ВЕР [196].

7.2.3.1.5. Несеминозные герминогенные опухоли яичка группы плохого прогноза

Для больных группы плохого прогноза по IGCCCG стандартом лечения также является четыре курса ХТ в режиме ВЕР; пятилетняя ВВП составляет 67% [27]. Четыре курса ХТ по схеме PEI (цисплатин + этопозид + ифосфамид) сравнимы по эффективности с ВЕР, но обладают более выраженной миелотоксичностью [215]. В РКИ не показано преимуществ в общей выживаемости при проведении высокодозной ХТ пациентам группы плохого прогноза [216, 217].

Больные с медленным снижением уровня маркеров после первого или второго цикла представляют прогностически менее благоприятную подгруппу [217, 218]. Существует несколько способов расчета медленного снижения опухолевых маркеров. Примеры доступны на сайте www.igr.fr/calculation-tumor/NSGCT.xls.

Интенсифицированная ХТ с увеличением дозы у пациентов с НГОЯ группы плохого прогноза и медленным снижением уровня опухолевых маркеров позволяет улучшить ВВП [204]. Исследованию не хватило статистической мощности для оценки различий в общей выживаемости. На основании результатов этого исследования пациентов с медленным снижением уровня опухолевых маркеров после одного курса ВЕР можно переводить на более интенсифицированный режим ХТ [219]. В настоящее время планируется провести проспективные исследования для подтверждения эффективности этого подхода. Кроме того, интенсификация дозы эффективна при средостенной первичной НГОЯ и наличии метастазов в головной мозг на момент первичной диагностики [220, 221]. Такие пациенты могут быть кандидатами для интенсификации лечения, предпочтительно в рамках проспективных исследований.

В связи с более высокой выживаемостью после высокодозной ХТ по сравнению со стандартной, которая показана в анализе согласованных пар [222], пациентов группы плохого прогноза целесообразно включать в проспективные исследования или реестры. Учитывая более высокие результаты лечения больных группы промежуточного или плохого прогноза, которые получали лечение в рамках клинических исследований в центрах с большим потоком, необходимо направлять пациентов группы плохого прогноза в специализированные центры [119, 223]. На сегодняшний день отсутствуют рекомендации по модификации лечения пациентов с тяжелым общим состоянием (соматический статус по шкале Карновского <50%), обширным поражением печени (>50%), но в двух небольших публикациях отмечалось, что первый цикл ХТ с более низкой дозой позволяет снизить раннюю смертность без ухудшения отдаленных показателей. После первого низкодозного индукционного цикла не рекомендуется снижать количество последующих циклов ХТ со стандартными дозами препаратов [223, 224].

У пациентов с обширным поражением легких повышен риск развития острого респираторного дистресс-синдрома. Им следует назначать ХТ по схеме EP в течение максимум 2–3 дней с последующим проведением стандартной ХТ, когда по срокам снижается риск острого респираторного дистресс-синдрома (обычно через 10 дней). Настоятельно рекомендуется проводить лечение пациентов с распространенным процессом в центрах с большим потоком пациентов, поскольку это связано с более высокой выживаемостью [225].

Таблица 7.2 Уровни доказательности данных для прогностических групп и лечения

Прогностическая группа IGCCCG	Схема ХТ	УД
Хороший прогноз (семинома и НГОЯ)	Три цикла по схеме ВЕР или четыре цикла по схеме PE	1b
Промежуточный прогноз (семинома и НГОЯ)	Четыре цикла по схеме ВЕР или четыре цикла по схеме PEI	1b
Плохой прогноз (НГОЯ)	Четыре цикла по схеме ВЕР или четыре цикла по схеме PEI при достаточном снижении уровня опухолевых маркеров	1b
	Эскалация дозы при медленном снижении уровня опухолевых маркеров	1b

7.2.3.1.6. Профилактика тромбоэмболии во время химиотерапии

Тромбоэмболические осложнения чаще развиваются у пациентов с ГОЯ, получающих ХТ, чем у молодых мужчин, которым проводится ХТ по поводу других злокачественных опухолей [226]. В Дании проводилось сравнение встречаемости тромбоэмболических осложнений у 5185 пациентов с ГОЯ и 51 850 мужчин контрольной группы. Согласно результатам, ХТ по схеме ВЕР повышает риск тромбоэмболических осложнений в течение первого года: отношение риска инфаркта миокарда, цереброваскулярных осложнений и венозной тромбоэмболии (ВТЭ) составило 6,3, 6,0 и 24,7 соответственно [227]. Постоянный венозный доступ является фактором риска тромбоэмболических осложнений [228].

В недавно опубликованных РКИ оценивали риски и преимущества тромбопрофилактики у онкологических пациентов, получающих ХТ в амбулаторных условиях. Согласно результатам, относительное снижение риска ВТЭ составляет 30–60%, но при этом в 2 раза увеличивается риск кровотечения [229–232]. В этой связи в рекомендациях ASCO описано проведение тромбопрофилактики апиксабаном, ривароксабаном или низкомолекулярными гепаринами у пациентов с высоким риском ВТЭ и низким риском кровотечения [233]. Во всех исследованиях пропорция больных с метастатическими ГОЯ была небольшой, поэтому неизвестно, подходят ли для них данные рекомендации, хотя в ретроспективных сериях показана сопоставимая эффективность тромбопрофилактики [234].

В ряде ретроспективных когортных исследований оценивали специфический риск ВТЭ и геморрагических осложнений, а также возможные факторы риска ВТЭ. По данным самого крупного многоцентрового когортного исследования кумулятивная частота ВТЭ составляет 11%, а ВТЭ с летальным исходом – <1% [235]. Практически все эпизоды ВТЭ развились непосредственно перед или в течение 90 дней после ХТ [235]. Частота кровотечения у больных, не получавших тромбопрофилактику, составила 0,5% (95% ДИ: 0,02–1%) по сравнению с 2,5% при назначении тромбопрофилактики (95% ДИ: 0,3–8,8%) и 3,6% у пациентов, получавших полную антикоагулянтную терапию из-за ВТЭ (95% ДИ: 1,2–8,3%) [235]. У мужчин без факторов риска кумулятивная частота ВТЭ во время или после ХТ составляет 5%. Таким образом, число пациентов, которых необходимо пролечить, достигает 32–55, в зависимости от предполагаемой эффективности тромбопрофилактики [228]. Если она приводит к аналогичному снижению частоты ВТЭ и повышению риска кровотечения, как и при других злокачественных опухолях [229–232], относительный риск ВТЭ снижается на 30–60%. В этом случае абсолютное снижение риска составляет от 5–10% до 2–5%, а абсолютное повышение риска кровотечения – от 1 до 2–3% [228].

Оппоненты тромбопрофилактики у пациентов с метастатическими ГОЯ указывают на низкую согласованность между специалистами в выявлении бессимптомной ВТЭ при стадировании опухоли, поскольку в ряде случаев бессимптомная ВТЭ может представлять диагностический артефакт. Частота ее выявления у пациентов с метастатическими ГОЯ при стадировании составляет менее 1% [228]. Кроме того, ВТЭ может не быть полностью бессимптомной, так как нетяжелые симптомы, например кашель и слабость, могут быть ошибочно интерпретированы как проявления основного заболевания или осложнения проводимой терапии.

Сторонники тромбопрофилактики подчеркивают, что снижение риска ВТЭ позволяет улучшить результаты лечения, учитывая, что она может быть прямой или косвенной причиной смерти в <1% случаев. Кроме того, при развитии ВТЭ антикоагулянты назначаются в терапевтической дозе, что связано с более высоким риском клинически значимых кровотечений [228, 236], в том числе в жизненно важные центры, например в коре головного мозга, и может осложнять хирургическое лечение после ХТ. ВТЭ может сопровождаться отдаленными осложнениями, включая посттромботические синдромы, приводящие к появлению венозных трофических язв на нижних конечностях и хронической боли. Аналогично, после тромбоэмболии легочной артерии нарушается функция правого желудочка и повышается давление в легочной артерии, причем у 10–30% пациентов на длительный срок, а у 4% развивается хроническая легочная гипертензия [237]. Эти осложнения связаны со снижением качества жизни и увеличением расходов на лечение.

На основании оценки риска ВТЭ в различных ретроспективных когортных исследованиях и ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастатическими ГОЯ, группа экспертов ЕАУ по раку яичка обсудила рекомендации по тромбопрофилактике. Все члены рабочей группы согласились с тем, что у больных метастатическими ГОЯ, которым проводится ХТ, высокий риск ВТЭ и низкий риск кровотечения. Хотя в литературе описан ряд специфических факторов риска ВТЭ при метастатических ГОЯ [238], опубликованы только результаты ретроспективных исследований, и в большинстве из них проводился однофакторный анализ без внешней валидации. Учитывая достаточно высокую встречаемость ВТЭ и отсутствие валидации факторов риска, часть экспертов рекомендует проводить тромбопрофилактику всем пациентам, а остальные – ограничить ее больными с определенными факторами риска. Тем не менее, рабочая группа достигла консенсуса в том, что

в настоящее время можно предоставить только общее положение по тромбопрофилактике, пока не будут опубликованы данные с более высоким уровнем доказательности. Для определения четких показаний к тромбопрофилактике необходимо провести РКИ или хорошо спланированные проспективные когортные исследования с достаточным числом пациентов, чтобы можно было сделать поправку на искажающие факторы и многочисленные факторы риска.

На данный момент не проводится ни одного РКИ, посвященного данному вопросу, а в двух ретроспективных исследованиях, в которых анализировали соотношение риска и пользы для тромбопрофилактики, получены противоречивые результаты [234, 239]. Оба исследования включали небольшое число пациентов с ВТЭ, что не позволяет провести поправку на искажающие факторы и сделать убедительные выводы.

Целью общего положения рабочей группы по раку яичка является напоминание врачам о высокой частоте ВТЭ и необходимости назначения тромбопрофилактики после оценки пользы и риска. Кроме того, большая часть экспертов согласилась, что необходимо по возможности избегать центрального венозного доступа, поскольку он является единственным модифицируемым фактором риска, статистически значимо связанным с ВТЭ, как показано в многофакторной модели прогнозирования риска [228].

Тромбопрофилактика, включая низкомолекулярные гепарины или пероральные препараты (апиксабан 2,5 мг 2 р/сут или ривораксабан 10 мг 1 р/сут), назначается до ХТ и ее рекомендуется проводить в течение не менее 90 дней.

Тромбопрофилактику показана только в случае отсутствия факторов риска кровотечения или лекарственных взаимодействий. Хотя у пациентов с ГОЯ плохо описаны факторы риска геморрагических осложнений, личный опыт экспертов и клинические данные свидетельствуют о том, что риск повышен у пациентов с поражением висцеральных органов, метастазами в головной мозг и/или значительным повышением уровня β -ХГЧ, указывающими на хориокарциному.

Резюме по данным литературы	УД
Тромбоэмболические осложнения чаще развиваются у пациентов с ГОЯ, получающих ХТ, чем у молодых мужчин, которым проводится ХТ по поводу других злокачественных опухолей	2b
В ретроспективных исследованиях выявлены различные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений: высокая стадия, размер забрюшинных ЛУ с различными пороговыми значениями, показатель шкалы Khorana ≥ 3 баллов и, самое важное, постоянный венозный доступ (единственный модифицируемый фактор риска)	2b

Рекомендации	СР
Необходимо взвешивать возможные преимущества и риски тромбопрофилактики во время ХТ первой линии у пациентов с метастатическими ГОЯ	Слабая
По возможности не следует использовать центральный венозный доступ во время ХТ первой линии	Слабая

7.3. Оценка эффективности терапии и последующее лечение

7.3.1. Оценка эффективности терапии

Оценка эффективности терапии производится при помощи рентгенологического обследования и повторного определения уровня опухолевых маркеров после первого индукционного цикла. В случае падения уровня маркеров на фоне стабилизации или регрессии опухоли показано проведение ХТ в полном объеме (в зависимости от прогностической группы) [240, 241]. Если на фоне снижения уровня опухолевых маркеров отмечается рост метастазов, то непосредственно после завершения индукционной ХТ обязательно проводится удаление резидуальной опухоли [242].

В случае очевидного прогрессирования (первичная рефрактерность к цисплатину) рекомендуется включать пациентов в клинические исследования новых препаратов [243]. Пациентам с медленным снижением опухолевых маркеров после первых одного-двух циклов ХТ можно интенсифицировать дозу (см. раздел 7.2.3.1.5).

Пациентов со стабильно низким, но не нормализовавшимся уровнем β -ХГЧ после ХТ следует наблюдать до полной нормализации показателя. Больным с низким уровнем плато АФП после ХТ показано хирургическое удаление резидуальной опухоли с послеоперационным мониторингом уровня АФП. Повторная ХТ проводится только в случае подтвержденного роста уровня маркеров [244, 245].

7.3.2. Удаление резидуальной опухоли

7.3.2.1. Семинома

При семиноме резидуальная опухоль не требует первичного удаления независимо от размеров. Вместо этого рекомендуются регулярные рентгенологический контроль и определение уровня маркеров [246–249]. При повышении уровня АФП следует рассматривать опухоль как смешанную ГОЯ, проводить лечение как при НГОЯ и предлагать ЗЛАЭ. При этом необходимо исключить ложноположительный подъем АФП (из-за гепатотоксичности после ХТ).

ФДГ-ПЭТ обладает высокой отрицательной прогностической ценностью у пациентов с семиномой в отношении состояния резидуальной опухоли. Ложноотрицательные результаты наблюдаются реже, если метод применять не ранее чем через два месяца после ХТ. Больным с резидуальными очагами >3 см следует выполнить ФДГ-ПЭТ с целью определения их активности. Пациентам с резидуальной опухолью <3 см необязательно проводить ФДГ-ПЭТ [55, 56].

В случае положительного результата ФДГ-ПЭТ после ХТ без увеличения объема очагов рекомендуется повторить исследование через 6 недель. ФДГ-ПЭТ имеет низкую положительную прогностическую ценность в отношении живых клеток опухоли в резидуальных очагах (обычно размером >3 см) после ХТ при метастатической семиноме (11–38% в зависимости от подгруппы). Таким образом, рекомендуется проявлять осторожность при определении тактики лечения в случае выявления метаболически активных очагов на ПЭТ [57]. При рентгенологических признаках прогрессирования (увеличение очагов, накапливающих контраст, по данным КТ или метаболическая активность на ФДГ-ПЭТ) показано повторное лечение (как правило, ХТ или ЛТ) [250–252]. Хирургическое лечение можно выполнить пациентам с резидуальными опухолевыми очагами и противопоказаниями к дальнейшей ХТ и ЛТ.

Больным с сохранением высокого уровня или ростом β -ХГЧ после первой линии ХТ показана повторная ХТ. В случае прогрессирования без подъема β -ХГЧ перед началом повторной ХТ необходимо получить гистологическую верификацию (например, с помощью биопсии, выполненной малоинвазивным или открытым доступом). Если показана ЗЛАЭ, ее необходимо проводить в специализированных центрах в связи с техническими сложностями при удалении резидуальных очагов вследствие выраженного фиброза [251]. В ряде случаев можно сохранить эякуляцию [253].

7.3.2.2. Несеминозные герминогенные опухоли яичка

После ХТ первой линии по схеме ВЕР живые опухолевые клетки в резецированной опухоли обнаруживаются только в 6–10%, зрелая тератома – в 50%, а некроз и склероз – в 40% случаев [254]. ФДГ-ПЭТ не рекомендуется для повторного стадирования после ХТ [50, 52, 53]. Если после ХТ первой линии наступила полная ремиссия (отсутствие рентгенологических признаков заболевания), ЗЛАЭ не показана [255, 256].

К настоящему времени отсутствуют прогностические факторы или калькуляторы риска в отношении гистологического типа опухоли в резидуальных очагах. До того момента, пока новые модели не пройдут внешнюю валидацию, всем пациентам с размером резидуальных очагов >1 см на КТ с болюсным усилением обязательно проводится хирургическое лечение [257–260] в течение 6–8 недель после завершения ХТ.

Остается противоречивой роль хирургического лечения у пациентов с резидуальными очагами <1 см. Хотя в подавляющем большинстве случаев (>70%) выявляются фиброз и некротические изменения, следует помнить о риске резидуального рака или тератомы [261]. Сторонники ЗЛАЭ после ХТ для всех пациентов ссылаются на тот факт, что, несмотря на полную рентгенологическую ремиссию, при размере очагов <10 мм могут выявляться тератома и живые опухолевые клетки [262]. Учитывая показатели рецидива от 6 до 9%, в зависимости от сроков, альтернативным вариантом для больных с резидуальными очагами <1 см является динамическое наблюдение [255, 256]. В исследованиях с длительностью наблюдения 15,5 лет рецидив развился у 12 из 141 пациентов (9%), несмотря на полный ответ после первичного лечения [256], хотя в 8 случаях лечение рецидива было успешным. Эти случаи следует обсуждать на индивидуальной основе с учетом ожиданий и предпочтений пациента.

У больных после спасительной или высокодозной ХТ в рамках первой или других линий намного выше риск выявления живых опухолевых клеток [263]. По этой причине им необходимо выполнять хирургическое лечение даже при размере резидуальных очагов <1 см [255, 256].

Стандартным подходом является ЗЛАЭ с двусторонним нервосбережением. Ипсилатеральная шаблонная резекция с нервосбережением на контралатеральной стороне позволяет улучшить функциональные результаты и получить хорошие клинические результаты, хотя в исследованиях по картированию ЛУ описан риск пропуска метастазов на контралатеральной стороне [264].

При размере резидуальной опухоли после ХТ <5 см [265], а также при одностороннем поражении ЛУ на КТ после ХТ, пациентам с левосторонними опухолями показана только парааортальная ЗЛАЭ, а правосторонними – паракавальная и интераортокавальная до подвздошных артерий [266, 267].

Показания к ипсилатеральной шаблонной резекции после ХТ первой линии включают размер резидуальной опухоли <5 см и ипсилатеральные метастазы до и после ХТ. В то же время не следует выполнять резекцию только резидуальных очагов (так называемую лампэктомию) [256, 260, 261, 263, 265, 267, 268].

В тщательно отобранных случаях при небольшом объеме очагов и при выполнении очень опытным специалистом лапароскопическая или робот-ассистированная ЗЛАЭ дает сопоставимые результаты с открытой операцией, но ее рекомендуется проводить только в рамках специализированных лапароскопических центров, с опытом выполнения открытой ЗЛАЭ и малоинвазивных вмешательств и правильным отбором больных. До 30% ЗЛАЭ после ХТ выполняется лапароскопическим доступом [269–271]. Опыт робот-ассистированной ЗЛАЭ в данной группе больных по-прежнему ограничен [272]. В литературе представлены единичные публикации по робот-ассистированной ЗЛАЭ [247]. Кроме того, после нее чаще развиваются атипичные рецидивы [167].

7.3.3. Время хирургического лечения при рецидиве в нескольких локализациях

Хирургическое лечение следует начинать с наиболее объемного очага. Гистологическая картина может отличаться в разных локализациях [257]. При резидуальных очагах в забрюшинном пространстве и в легких наличие фиброза и некротических тканей в забрюшинном пространстве связано с 90%-ной вероятностью аналогичной картины в очагах в легких [273].

Если при гистологическом исследовании очагов в первом легком выявлен полный некроз, резекция очагов в контралатеральном легком необязательна, хотя в 20% случаев наблюдается расхождение гистологической картины [274, 275].

7.3.3.1. Качество и объем операции

Операция после ХТ технически затруднительна. В большинстве случаев ЗЛАЭ после ХТ не требует вмешательства на органах брюшной полости, забрюшинного пространства или магистральных сосудах, однако у части пациентов имеется прорастание (например, почки, поясничной мышцы или крупных сосудов) и после резекции образования требуется реконструкция (протезирование поллой вены или аорты). При выполнении дополнительных сложных операций снижается риск рецидива, но повышается риск осложнений [276, 277]. Вмешательства на сосудах требуются 20% больных группы умеренного и плохого прогноза с резидуальными очагами >5 см [278]. Таких пациентов необходимо направлять в специализированные центры с возможностью проведения междисциплинарных вмешательств (резекции печени, пластики сосудов, операций на позвоночнике, торакальных операций). В Великобритании даже при централизации лечения медиана числа ЗЛАЭ, выполняемых одним хирургом в год, составляет 6 [279]. В крупных центрах значительно ниже показатели периперационной смертности – 0,8 против 6% [280]. В руках хирурга, специализирующегося на данных операциях, риск местного рецидива снижается с 16 до 3% при более высоких показателях радикального удаления опухоли [281].

7.3.3.2. Спасительная хирургия и хирургия «отчаяния»

Хирургическое лечение является потенциально радикальным методом для всех пациентов с резидуальными очагами после спасительной ХТ. Оно позволяет улучшить десятилетнюю выживаемость после первой спасительной ХТ на основе таксанов до 70% [282]. Кроме того, при интенсивной спасительной ХТ хирургическое лечение остается краеугольным методом достижения длительной полной ремиссии у 20% больных [283, 284].

Хирургией «отчаяния» называют резекцию прогрессирующих очагов в случае неэффективности спасительной ХТ (подъем уровня маркеров). Если опухоль резектабельна, в большом проценте случаев можно на длительное время избавить пациентов от заболевания [285].

7.3.3.3. Консолидирующая химиотерапия после хирургического удаления резидуальной опухоли

После удаления некротических тканей или постпубертатной тератомы дальнейшее лечение не показано. В случаях нерадикального хирургического вмешательства при других вариантах ГОЯ в удаленных очагах определенным группам больных (например, с плохим прогнозом по классификации IGCCCG) можно провести два курса адъювантной ХТ со стандартной дозой цисплатина [268] (следует помнить о кумуляции дозы блеомицина). При обнаружении после радикальной операции живых клеток ГОЯ, занимающих <10% от общего объема удаленной ткани, особенно у пациентов, изначально относящихся к группе хорошего прогноза по классификации IGCCCG, рецидивы развиваются очень редко и адъювантная ХТ не может снизить риск в еще большей степени [286]. При обнаружении живых опухолевых клеток в операционном материале после второй и третьей линий ХТ прогноз, безусловно, ухудшается. В последнем случае проводить послеоперационную ХТ нецелесообразно [287].

7.3.4. Химиотерапия при рецидивах и рефрактерной болезни

После цисплатин-содержащей ХТ приблизительно у 50% больных с рецидивом, развившимся после ХТ первой линии, наступает стойкая ремиссия, но результаты во многом зависят от прогностических факторов [288]. В данной ситуации предпочтительно проводить четыре курса триплетного режима, который включает цисплатин, ифосфамид и третий препарат: этопозид (PEI/VIP), паклитаксел (TIP) или, возможно, гемцитабин (GIP) (табл. 7.3) [289, 290]. Эти режимы не сравнивали в рамках РКИ. Из-за риска летальной гематологической токсичности их можно использовать только в сочетании с Г-КСФ и при участии опытного онколога.

В единственном РКИ не показано преимущества в общей выживаемости у пациентов, которые получали три цикла винбластина/ифосфамида/цисплатина (VeIP) + один цикл консолидационной высокодозной ХТ по сравнению с четырьмя циклами VeIP [291]. По ряду методологических причин такой дизайн исследования считается устаревшим.

Таблица 7.3. Схемы PEI/VIP, TIP и GIP (интервал 21 день)

Химиотерапевтические препараты	Препарат	Доза	Дни введения
PEI/VIP	Цисплатин*	20 мг/м ²	1–5-й
	Этопозид	75–100 мг/м ²	1–5-й
	Ифосфамид**	1200 мг/м ²	1–5-й
TIP	Паклитаксел	250 мг/м ^{2***}	24-часовая инфузия в 1-й день
	Ифосфамид**	1,5 г/м ²	2–5-й
	Цисплатин*	25 мг/м ²	2–5-й
	Альтернативный режим		
	Паклитаксел	175 мг/м ²	1-й день, инфузия в течение 3 часов
	Ифосфамид**	1200 мг/м ²	2–5-й
	Цисплатин*	20 мг/м ²	2–5-й
GIP	Гемцитабин	1000 мг/м ²	1-й + 5-й
	Ифосфамид	1200 мг/м ²	1–5-й
	Цисплатин	20 мг/м ²	1–5-й

* Плюс инфузионная терапия.

** Плюс месна.

*** В схеме MRC используют паклитаксел в дозе 175 мг/м² с инфузией в течение 3 часов [290].

В ретроспективном анализе International Prognostic Factors Study Group (IPFSG) оценивали риск рецидива у пациентов, получивших не менее трех циклов цисплатин-содержащей ХТ с последующей спасительной ХТ стандартными дозами цисплатина или высокими дозами карбоплатина [189]. Авторы выделили семь ключевых независимых прогностических факторов рецидива после первой линии цисплатин-содержащей ХТ: гистологическая структура, локализация первичного очага, ответ на лечение, интервал без прогрессирования, уровень АФП и β-ХГЧ при повторном лечении, наличие метастазов в печень, кости или головной мозг на момент рецидива [189]. При использовании этих факторов определено пять групп риска со статистически значимым различием в ВБП и общей выживаемости (очень низкий риск – минус 1 балл; низкий риск – 0 баллов; промежуточный риск – 1–2 балла; высокий риск – 3–4 балла и очень высокий риск – более 5 баллов). В таблице 7.4 представлены группы риска и соответствующие показатели двухлетней ВБП и трехлетней общей выживаемости [189]. Эти данные подтверждены в ряде исследований [292–295]. Прогностическое влияние опухолевых маркеров показано как в рамках первой линии ХТ, так и в случае рецидива опухоли [296]. Хотя переход к индукционной ХТ отрицательно влияет на общую выживаемость, предыдущее использование паклитаксела не связано с ухудшением результатов [297].

В дополнительном анализе когорты IPFSG (n = 1600) показано улучшение общей выживаемости примерно на 10–15% у пациентов всех прогностических групп, которые получали высокодозную повторную ХТ, по сравнению с ХТ стандартными дозами. Планируется проведение международного РКИ Tiger, посвященного сравнению высокодозной ХТ с традиционными дозами у пациентов с рецидивом после первой линии терапии. Если использовать при рецидиве высокодозную ХТ, последовательные циклы лечения высокими дозами карбоплатина и этопозиды более предпочтительны, чем один цикл с высокодозным режимом, поскольку позволяют снизить риск летального исхода, связанного с токсичностью [292]. По данным систематического обзора, проведение не менее чем двух высокодозных циклов спасительной ХТ превосходит по эффективности один цикл [298]. Очень важно, чтобы такие пациенты получали лечение в специализированных центрах в рамках клинических исследований.

Таблица 7.4. Конструкция шкалы IGCCCG-2 [189]

Баллы	-1	0	1	2	3
Параметр					
Гистологическая структура	Семинома	Несеминома			
Первичный очаг		Яички	Забрюшинное пространство		Средостение
Ответ на лечение		Полная ремиссия/частичная ремиссия, маркер-отрицательная	Частичная ремиссия, маркер-положительная/стабилизация заболевания	PD	
Интервал без прогрессирования		> 3 месяца	3 месяца и менее		
Уровень АФП при повторном лечении		Норма	< 1000	1000	
Уровень ХГЧ при повторном лечении		< 1000	1000		
Метастазы в печень, кости, головной мозг		Нет	Да		

Таблица 7.5. Выживаемость без прогрессии и общая выживаемость для всех пациентов в соответствии с прогностической шкалой IGCCCG-2 [190]

	N	%	Отношение риска	Двухлетняя выживаемость без прогрессирования	Трехлетняя общая выживаемость
Балл по шкале (N = 1435)					
Очень низкий	76	5,30	1	75,1	77,0
Низкий	257	17,9	2,07	52,6	69,0
Промежуточный	646	45,0	2,88	42,8	57,3
Высокий	351	24,5	4,81	26,4	31,7
Очень высокий	105	7,3	8,95	11,5	14,7
Пропущен	159				

7.3.5. Второй рецидив

К настоящему времени не проводилось РКИ, в которые бы включали пациентов со вторым рецидивом, но стандартная терапия считается малоэффективной. Больным, которые получили два курса ХТ со стандартной дозой препаратов (первой линии и спасительную ХТ), необходимо назначить высокодозную ХТ в сочетании с аутологичными стволовыми клетками [293]. Тем не менее даже при высокодозной ХТ шанс излечения составляет всего 20–25%.

Рецидив в течение 4–8 недель после платиносодержащей ХТ, прогрессирование на фоне платиносодержащей ХТ, а также ранний рецидив после высокодозной ХТ рассматриваются как рефрактерность к цисплатину. В таких случаях показана комбинированная ХТ по схеме гемцитабин/оксалиплатин или тройная комбинация – гемцитабин, оксалиплатин и паклитаксел, при которой ответ достигается в 25–45% случаев. У пациентов с хорошей функцией почек можно попробовать повторно использовать цисплатин в комбинации с гемцитабином и паклитакселем [299]. Рекомендуется включать в клинические исследования больных со вторым рецидивом в случае неэффективности комбинированной ХТ оксиплатином и гемцитабином или тройной комбинации.

При хорошем ответе на ХТ и последующем удалении резидуальных очагов шанс на длительное излечение составляет около 15–20% [283, 300].

Таргетная терапия, включая ингибиторы иммунных контрольных точек, как правило, неэффективна [292–298, 301]. В настоящее время продолжаются исследования по комбинированной терапии ингибиторами PD1/PD-L1 и CTLA4, однако предварительные результаты выглядят мало-перспективными.

7.3.5.1. Поздние рецидивы (возникающие через два года и более после проведения терапии первой линии)

Поздними считаются рецидивы, развивающиеся через два года и более после терапии первой линии метастатических ГОЯ с резекцией резидуальных очагов или без нее [54]. По данным объединенного анализа, частота поздних рецидивов у больных семиномой составляет 1,4%, НГОЯ – 3,2% [302]. Примечательно, что в популяционном исследовании во всех случаях позднего рецидива семиномы выявлялись живые опухолевые клетки [303]. В таких случаях показана ХТ или ЛТ.

Напротив, пациентам с поздними рецидивами НГОЯ показано радикальное удаление очагов (если технически возможно), в том числе в комбинации с ХТ. В ряде случаев, включая пациентов с быстро растущим уровнем β -ХГЧ, проводится индукционный курс повторной ХТ с последующей оценкой показаний к резекции резидуальных очагов [202]. Тем не менее хирургическое лечение представляет собой основной метод лечения, и его следует проводить в большинстве случаев вне зависимости от уровня опухолевых маркеров для полного удаления всех очагов ГОЯ, постпубертатной тератомы или очагов тератомы слишком малого размера, чтобы их охарактеризовать [202, 204]. На выживаемость сильнее влияют гистологические характеристики рецидивной опухоли, чем первичной.

Если очаги нерезектабельны, следует произвести биопсию с последующей ХТ на основании результатов гистологического исследования. В этих случаях требуется консультация опытного патоморфолога во избежание неверной интерпретации изменений после лечения ГОЯ [305]. При получении ответа на спасительную ХТ и переводе опухоли в резектабельное состояние показано хирургическое лечение. При нерезектабельной, но локализованной рефрактерной опухоли следует рассмотреть вопрос о стандартной или стереотаксической ЛТ. Для снижения смертности пациентов с поздними рецидивами следует лечить только в специализированных центрах с большим потоком [306].

7.3.6. Лечение больных с метастазами в головной мозг

Метастазы в головной мозг, как правило, являются частью системного прогрессирования и очень редко бывают изолированными. Отдаленная выживаемость у пациентов с метастазами в головной мозг на момент первичного обращения составляет 30–50%, однако если церебральные метастазы обнаруживаются как проявление системного рецидива, пятилетняя выживаемость не превышает 2–5% [307, 308]. По данным крупной международной базы данных, включавшей 523 пациента, трехлетняя общая выживаемость у больных с метастазами в головной мозг на момент первичной диагностики составляет 48%, а при метастазах в головной мозг в случае рецидива – 27% [45]. В такой ситуации основным методом лечения является ХТ, которая особенно эффективна в первичных условиях (даже с интенсификацией дозы), хотя данные литературы указывают на эффективность мультимодального лечения, в частности у больных с рецидивом [45]. Пациентам с метастазами в головной мозг при рецидиве показана консолидирующая ЛТ даже при полном ответе после ХТ, но этот вариант необходимо тщательно обсуждать при выявлении метастазов до ХТ [309]. При сохраняющихся солитарных метастазах можно рассмотреть вопрос об их хирургическом удалении в зависимости от общего состояния больного, типа первичной опухоли и локализации метастазов.

7.3.6.1. Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей

Резюме по данным литературы	УД
При НГОЯ группы хорошего прогноза три курса ХТ по схеме ВЕР превосходят по эффективности другие режимы. Токсичность ниже при использовании пятидневного режима, чем трехдневного	1b
При НГОЯ группы промежуточного прогноза четыре курса ХТ по схеме ВЕР являются стандартной терапией первой линии с пятилетней выживаемостью в современных исследованиях 89%	1b
При НГОЯ стадии рП показатели стойкой ремиссии после ЗЛАЭ, выполненной в опытных центрах, без адъювантной ХТ, составляют 73–81%	2b
У пациентов с метастатической НГОЯ группы плохого прогноза по IGCCCG после четырех курсов ХТ по схеме ВЕР пятилетняя ВВП составляет 67%. Высокодозная ХТ не дает преимуществ в общей выживаемости	1b
При метастатической НГОЯ группы плохого прогноза и раннем неблагоприятном снижении уровня опухолевых маркеров интенсификация лечения с проведением ХТ с плотностью дозы позволяет повысить ВВП, хотя не дает преимуществ в общей выживаемости	1b
После ХТ первой линии по схеме ВЕР при НГОЯ живые опухолевые клетки обнаруживаются в резидуальных очагах в 6–10%, постпубертатная тератома – в 50%, а фиброзно-некротическая ткань – в 40% случаев. Риск сохранения живых опухолевых клеток несколько ниже при размере резидуальных очагов <1 см. В настоящее время отсутствуют точные патоморфологические прогностические факторы	2b
При семиноме клинической стадии ПА/В ЛТ и ХТ обладают сопоставимой эффективностью со статистически незначимой тенденцией к преимуществу ХТ при стадии ПВ. Следует учитывать более высокий риск второго рака и сердечно-сосудистых осложнений после ЛТ	2a
При метастатической семиноме стадии \geq ПС первичная ХТ по схеме ВЕР (зависит от группы риска IGCCCG) превосходит по эффективности карбоплатин-содержащую ХТ	1b
ПЭТ/КТ с ФДГ имеет высокую отрицательную прогностическую ценность у пациентов с резидуальными очагами сеиномы после ХТ (>3 см), если выполняется в сроки более двух месяцев после ХТ	2b

Рекомендации	СР
При небольшом объеме опухоли больным НГОЯ стадии ПА/В с повышенными уровнями маркеров показано три или четыре курса ВЕР, как и при метастатических НГОЯ хорошего и промежуточного прогноза по классификации IGCCC	Сильная
При НГОЯ клинической стадии ПА без повышения уровня маркеров в качестве первичного лечения показана ЗЛАЭ с нервосбережением, выполняемая опытным хирургом в специализированном центре	Слабая
При НГОЯ небольшого объема (клиническая стадия ПА <2 см) без повышения уровня маркеров показано повторное стадирование через 6 недель, после чего необходимо определять тактику дальнейшего лечения	Сильная
При метастатических НГОЯ промежуточного прогноза показано четыре курса ХТ по схеме ВЕР	Сильная
При метастатических НГОЯ плохого прогноза рекомендуется провести один курс ХТ по схеме ВЕР или РЕИ (в случае плохой функции легких) с последующей оценкой уровня опухолевых маркеров через 3 недели. В случае хорошего снижения уровня маркеров можно продолжить ХТ по схеме ВЕР (или РЕИ) до общего количества четырех курсов. При медленном снижении показателей необходимо интенсифицировать ХТ	Слабая
После ХТ пациентам с НГОЯ показана резекция видимых образований (>1 см), если уровень опухолевых маркеров в пределах нормы или возвращается к нормальным значениям	Сильная
Пациентам с семиномой стадии ПА/В показана цисплатин-содержащая ХТ в зависимости от группы прогноза IGCCCG или в качестве альтернативы ЛТ. Необходимо информировать пациентов о риске отдаленных осложнений для обоих вариантов лечения	Слабая
При семиноме стадии ПС и выше показана первичная ХТ, в зависимости от группы риска IGCCCG (три курса по схеме ВЕР для группы хорошего прогноза и четыре цикла по схеме ВЕР для группы промежуточного прогноза)	Сильная

8. Наблюдение после радикального лечения

8.1. Минимальные рекомендации по наблюдению

В зависимости от диагноза, первичного лечения и риска рецидива выделяют три основные группы наблюдения:

- 1) пациенты с семиномой стадии I;
- 2) пациенты с НГОЯ стадии I, которым проводится активное наблюдение;
- 3) все больные метастатическим раком яичка группы хорошего или промежуточного прогноза (по классификации IGCCCG), которым проводилось адъювантное лечение или ХТ с целью излечения, у которых достигнута полная ремиссия, в том числе после хирургического лечения (для сеиномы – при резидуальных очагах размером <3 см или >3 см и отсутствии метаболической активности на ПЭТ).

Важно отметить, что пациентов, у которых не достигнута полная ремиссия, и больных группы плохого прогноза необходимо наблюдать по индивидуальной схеме в специализированных центрах. В таблицах 8.1–8.3 представлены минимальные рекомендации по наблюдению трех различных групп на основании рекомендаций, разработанных на согласительной конференции ESMO [310].

Для исключения метастазов рака яичка в забрюшинном пространстве, малом тазу и паховой области можно выполнить КТ и МРТ [311]. Преимуществом МРТ является отсутствие лучевой нагрузки, но исследование занимает больше времени и не так доступно, как КТ [312]. С учетом необходимости использования методов визуализации на протяжении многих лет, риск развития второго рака только вследствие КТ составляет 1 к 300 [51], хотя современные протоколы со снижением дозы и ограничением поля зрения позволяют в определенной степени снизить показатели. Кроме того, для избегания риска можно выполнять МРТ.

Благодаря прекрасному пространственному разрешению КТ и МРТ опираются на пороговый размер ЛУ, наряду с дополнительной морфологической оценкой на предмет некроза или неравномерной формы. Чувствительность и специфичность варьируют в зависимости от порогового значения [311]. В исследованиях показана сопоставимая чувствительность КТ и МРТ. Чувствительность МРТ в выявлении метастазов в забрюшинные ЛУ при ГОЯ составляет до 98% [313]. Тем не менее, важное значение для правильной интерпретации играет опыт рентгенолога [314]. Так, чувствительность в выявлении метастазов в забрюшинные ЛУ на МРТ снижается до 80%, если исследование описывается рентгенологом, проходящим обучение [51]. Чувствительность в диагностике метастазов у опытного специалиста составляет 97%; кроме того, метод имеет хорошую согласованность между исследователями. Таким образом, если для наблюдения планируется выполнять МРТ, реко-

мендуется направлять пациента в центры/отделения, в которых специалисты на регулярной основе описывают результаты КТ и МРТ у пациентов с ГОЯ, а не к рентгенологам общего профиля, просматривающим данные исследования не на постоянной основе. Как следствие, в экспертных центрах вместо КТ с болюсным усилением можно выполнять МРТ органов брюшной полости [315].

В отношении УЗИ контралатерального яичка большинство участников конференции проголосовали против повторения УЗИ как при отрицательном результате биопсии, так и в случае, если не проводилась биопсия второго яичка [310].

Очень поздние рецидивы (в сроки более пяти лет) встречаются редко, с частотой 0,5% в популяционном анализе [303]. По этой причине целью наблюдения после пяти лет является оценка отдаленных побочных эффектов лечения и наблюдение на рутинной основе, как правило, не рекомендуется.

В большинстве случаев поздний рецидив диагностируется при появлении симптомов, однако в 50% случаев семиноме и НГОЯ также повышается уровень опухолевых маркеров [303, 316]. Важной частью наблюдения является обучение пациентов симптомам рецидива и информированность врачей. При подозрении на рецидив настоятельно рекомендуется сразу же проводить визуализацию и определять уровень опухолевых маркеров.

Таблица 8.1. Рекомендуемый минимальный объем исследований при динамическом наблюдении пациентов с семиноме стадии I или после адъювантной терапии (карбоплатин или ЛТ)

Метод исследования	Год 1	Год 2	Год 3	Годы 4–5	После 5 лет
Опухолевые маркеры ± обращение к урологу	2 раза	2 раза	2 раза	1 раз	Дальнейшее наблюдение зависит от принятой стратегии
Рентгенография органов грудной клетки	–	–	–	–	
КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза	2 раза	2 раза	1 раз через 36 месяцев	1 раз через 60 месяцев	

Таблица 8.2. Рекомендуемый минимальный объем исследований при динамическом наблюдении пациентов с НГОЯ стадии I

Метод исследования	Год 1	Год 2	Год 3	Годы 4–5	После 5 лет
Опухолевые маркеры ± обращение к урологу	4 раза**	4 раза	2 раза	1–2 раза	Дальнейшее наблюдение зависит от принятой стратегии
Рентгенография органов грудной клетки	2 раза	2 раза	Однократно, при ЛВИ	Через 60 месяцев, при ЛВИ	
КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза	2 раза	Через 24 месяца***	1 раз через 36 месяцев*	1 раз через 60 месяцев*	

* Рекомендовано 50% группы экспертов.

** При высоком риске (ЛВИ+) меньшая часть группы экспертов рекомендовала выполнять 6 раз.

*** При высоком риске (ЛВИ+) меньшая часть группы экспертов рекомендовала дополнительно выполнять КТ через 18 месяцев.

Таблица 8.3. Рекомендуемый минимальный объем исследований после адъювантного лечения или полной ремиссии у пациентов с распространенным процессом (за исключением группы плохого прогноза и при отсутствии ремиссии)

Метод исследования	Год 1	Год 2	Год 3	Годы 4–5	После 5 лет
Опухолевые маркеры ± обращение к урологу	4 раза	4 раза	2 раза	2 раза	Дальнейшее наблюдение зависит от принятой стратегии**
Рентгенография органов грудной клетки	1–2 раза	Однократно	Однократно	Однократно	
КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза	1–2 раза	Однократно через 24 месяца	Однократно через 36 месяцев	Однократно через 60 месяцев	
КТ органов грудной клетки	*	*	*	*	

* При наличии легочных метастазов при диагностике используются аналогичные временные точки, как и для КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза.

** При выявлении тератомы в резидуальной опухоли; пациенты должны оставаться под наблюдением онкоуролога.

8.2. Качество жизни и отдаленные осложнения после излечения рака яичка

У подавляющего большинства пациентов с раком яичка достигается излечение. Показатели пятилетней относительной выживаемости в Западной Европе составляют около 95%. Кроме того, возраст больных раком яичка при диагностике составляет от 18 до 40 лет, поэтому ожидаемая продолжительность жизни после излечения превышает несколько десятилетий [317]. Перед лечением необходимо информировать пациентов о часто встречающихся отдаленных осложнениях, для максимального избегания которых, вероятно, следует соблюдать международные рекомендации.

Лечение ГОЯ стадии I остается противоречивым, и ряд экспертов рекомендуют во всех случаях проводить динамическое наблюдение, тем самым позволяя избежать ненужной адъювантной ХТ [159], в то время как другие подчеркивают важность автономии пациента и считают весьма привлекательной перспективу избежать спасительного лечения с его отдаленными осложнениями [318]. К сожалению, неизвестно, какой вид лечения позволит большинству пациентов избежать отдаленных осложнений, которые в настоящее время считаются минимальными или отсутствуют после адъювантной ХТ. Такое наблюдение подтверждается отсутствием избыточной смертности и отдаленных осложнений у пациентов с НГОЯ стадии I, рандомизированных в группу первичной ЗЛАЭ или адъювантной ХТ по схеме ВЕР [319].

Во время наблюдения необходимо проводить скрининг и коррекцию известных факторов риска, включая высокое артериальное давление, гиперлипидемию и дефицит тестостерона. Нежелательные последствия для здоровья чаще наблюдаются у пациентов с раком яичка, которым проводилась ХТ, чем радикальное хирургическое лечение. Кроме того, свою роль играют модифицируемые факторы риска, например артериальная гипертензия и воздействие шума связаны с нарушением слуха, а курение – с феноменом Рейно [320]. По этой причине во время контрольных визитов рекомендуется обсуждать с пациентами здоровый образ жизни. Нежелательные последствия для здоровья также связаны с безработицей, показатели которой выше у мужчин, переживших рак яичка, чем в здоровой популяции [321]. При прекращении наблюдения специалист по раку яичка может составить письменный план, в котором будут указаны отдаленные осложнения, рекомендации по образу жизни, риск рецидива и специфические онкологические рекомендации [54, 322].

8.2.1. Развитие второго рака

Метахронный контралатеральный рак яичка относится ко второму солидному раку, поскольку представлен ГОЯ. Цисплатинсодержащая ХТ снижает риск развития рака контралатерального рака по сравнению с хирургическим лечением в режиме монотерапии [323, 324]. Развитие второго рака различной локализации обычно наблюдается в сроки более чем через 10 лет и считается связанным с ХТ и/или ЛТ [322]. Рак яичка относится к группе опухолей, часто выявляемых у подростков и молодых людей, у которых абсолютный риск развития второго рака выше по сравнению с лицами, пережившими рак в детском или старшем взрослом возрасте [325]. В исследовании, включавшем 24 309 переживших рак подростков и молодых людей (возраст при диагностике первичной опухоли 15–39 лет), выявлено 1435 вторых опухолей, несмотря на прогнозируемые 808 случаев, что дает стандартизированное соотношение 1,8. Частота развития второго рака со временем становится крайне высокой, и к 35 годам наблюдения кумулятивные показатели достигают 20% (95% ДИ 18,9–21,5) [325].

После ЛТ и ХТ повышается риск развития солидного рака в молодом возрасте [322]. Частые локализации второго рака, связанного с ЛТ, включают зону облучения или близкие к ней области (толстая кишка, желудок, поджелудочная железа, мочевого пузыря и мочевыводящие пути) [322]. Кроме того, показана отчетливая связь между дозой облучения и развитием рака желудка и поджелудочной железы [326].

Современные режимы цисплатин-содержащей ХТ повышают риск развития второго солидного рака на 40% [327]. Описана взаимосвязь между кумулятивной дозой цисплатина и развитием второго рака, особенно в желудочно-кишечном тракте [328]. Поскольку лишь в ряде исследований период наблюдения составил более 25 лет, кумулятивная встречаемость второго рака может быть недооценена. При этом показатели увеличиваются с 6,5% через 25 лет до 20,2% через 35 лет наблюдения [325]. Второй рак в Швеции диагностирован у 9,4% переживших рак яичка мужчин, и половина этих опухолей считаются редкими у пациентов в возрасте 40–50 лет [329]. При этом выживаемость у пациентов с раком яичка, у которых развился второй рак, составляет 40% по сравнению с 80% в контрольной группе [329].

По данным Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга, при медиане наблюдения 3,8 года второй рак развился у 59 из 5295 переживших рак яичка пациентов, зарегистрированных после проведения высокодозной ХТ. Среди них у 39% диагностирован лейкоз, а 58% –

солидные опухоли. Кумулятивная 20-летняя встречаемость солидных опухолей и лейкоза составила 4,2 и 1,4% соответственно с медианой общей выживаемости после диагностики 8,6 и 34,4 месяца соответственно. Возраст >40 лет на момент проведения ХТ связан с риском развития лейкоза, но не солидного рака [330]. Из 24 900 пациентов с ГОЯ в США у 1 из 6 (16,9%) развивается второй солидный рак в течение 30 лет [331].

8.2.2. Лейкемия

В исследовании 40 576 переживших рак яичка пациентов наблюдаемое/ожидаемое отношение риска развития лейкемии (преимущественно острой миелоидной и лимфобластной) составило 2,6 [332]. По данным анализа 24900 пациентов с ГОЯ в США, риск развития лейкемии, в основном острого миелоидного лейкоза, после ХТ повышается в 2,7 раза [331]. Риск острой миелоидной лейкемии, по-видимому, связан с дозой цисплатина и этопозида. Увеличение дозы этопозида >2 г/м² приводит к повышению риска развития лейкемии [333]. Важно помнить о том, что в большинстве случаев доза этопозида намного ниже, поэтому абсолютный риск после 3–4 курсов ХТ по схеме ВЕР очень низкий, а у пациентов, которым требуется высокодозная ХТ с превышением этого порога, частота развития острой миелоидной лейкемии составляет не более 1,5%. Описана связь между кумулятивной дозой цисплатина и риском острой миелоидной лейкемии. ХТ-индуцированная лейкемия, как правило, диагностируется в первые 10 лет после лечения рака яичка и имеет очень плохой прогноз [334].

8.2.3. Инфекционные осложнения

У переживших рак яичка пациентов, которые получали ХТ, выше риск смерти от инфекционных осложнений, чем у здоровых лиц (стандартизированное отношение смертности 2,48, 95% ДИ 1,70–3,50) [335]. Возможно, это связано с длительной супрессией костного мозга, хотя в основе этого риска могут лежать осложнения спасительной терапии (которые достоверно не описаны), обширное или последующее хирургическое лечение. Кроме того, бессимптомный легочный фиброз средостения после ЛТ и/или ХТ блеомицином связан с повышенным риском развития летальной пневмонии через многие годы после лечения.

8.2.4. Легочные осложнения

После ХТ у переживших рак яичка пациентов примерно в три раза выше риск смерти от легочных заболеваний, чем в общей популяции [335]. Частота отдаленной блеомицин-ассоциированной легочной токсичности составляет от 7 до 21%, и она приводит к летальному исходу у 1–3% больных [336]. У пациентов, которые получили высокую кумулятивную дозу цисплатина и/или перенесли в анамнезе операции на легких, показатели дыхательной функции ниже, чем у больных, перенесших только хирургическое лечение [325]. Примечательно, что в одном исследовании легочные осложнения были связаны с кумулятивной дозой цисплатина, но не зависели от дозы блеомицина [337]. Напротив, в метаанализе по ХТ при раке яичка, включавшем данные 6498 пациентов, показано влияние блеомицина на показатели легочной токсичности всех степеней [338]. По данным Lauritsen и соавт., в датской когорте при наблюдении более пяти лет почти у всех из 565 переживших рак яичка пациентов восстановилась функция легких [339]. Следует отметить, что функция легких не связана с такими факторами риска, как снижение функции почек, возраст, курение табака и кумулятивная доза ХТ, но она имеет связь с риском тромбоэмболии легочной артерии, операциями на легких и группой плохого прогноза IGCCCG [339]. У 234 пациентов, переживших рак яичка группы хорошего прогноза, применение блеомицина не влияло на легочную токсичность, сложность хирургического лечения или послеоперационные осложнения ЗЛАЭ после ХТ, не связанные с дыхательной системой [340].

По данным канадского исследования, включавшего 212 переживших рак яичка больных, которые получали блеомицин-содержащую ХТ, частота пневмонита составляет 34% (n = 73). В 75% случаев пневмонит протекал бессимптомно [341]. В многофакторном анализе показано, что использование Г-КСФ не повышает риск пневмонита, связанного с блеомицином, и не влияет на тяжесть симптоматического пневмонита. Кроме того, выявлена статистически незначимая тенденция к увеличению риска пневмонита, связанного с блеомицином, у пациентов, у которых на фоне ХТ снижалась функция почек [341].

8.2.5. Сердечно-сосудистые осложнения

Тромбоэмболические явления (преимущественно венозные) встречаются чаще у пациентов, переживших рак яичка и получавших ХТ, чем у молодых мужчин, которым проводится ХТ по поводу других опухолей [226]. Использование низких доз гепарина во время ХТ позволяет профилактировать тромбоэмболические осложнения [215], хотя отсутствуют данные 1-го уровня доказательно-

сти. У переживших рак яичка пациентов выше смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, чем в общей популяции (отношение шансов (ОШ) 5) [227, 342, 343]. Кроме того, они чаще встречаются у больных, которым проводилась ХТ, по сравнению с мужчинами, перенесшими только хирургическое лечение [182, 344]. Feldman и соавт. использовали шкалу Фрамингема у 787 переживших рак яичка пациентов и сравнили результаты с контрольной группой [345]. Показатель шкалы Фрамингема не отличался у пациентов, получавших три курса ВЕР или четыре курса ЕР, а также у больных раком яичка и контрольной группы, хотя мужчины с раком яичка в три раза реже курили и в целом проявляли большую физическую активность. При этом показатель шкалы Фрамингема был выше у пациентов с низким образованием и физической активностью, и они представляют собой подгруппу высокого риска, в которой требуется более интенсивное наблюдение [345].

Большинство вышеуказанных исследований были реестровыми, что является важным ограничением. Lauritsen и соавт. проанализировали проспективный реестр онкологических заболеваний, диагнозов и назначения препаратов в Дании и сравнили результаты 5185 пациентов с ГОЯ и 51 850 мужчин контрольной группы [227].

ХТ по схеме ВЕР повышает риск артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии, а также сердечно-сосудистых заболеваний в течение года. Отношение риска инфаркта миокарда, cerebrovasкулярных болезней и венозной тромбоэмболии в исследовании, включавшем 1819 пациентов с ГОЯ, составило 6,3, 6,0 и 24,7 соответственно. Через год после ХТ риск сердечно-сосудистых заболеваний снижается до нормальных значений, но через 10 лет вновь увеличивается риск инфаркта миокарда (отношение риска 1,4; 95% ДИ 1,0–2,0) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (отношение риска 1,6; 95% ДИ 1,0–2,5) [227].

Метаболический синдром является сильным прогностическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний, и его компоненты (артериальная гипертензия, ожирение и гиперхолестеринемия) выявляются чаще по мере интенсификации лечения (ОШ 9,8) [343, 346, 347]. Гипогонадизм повышает риск инсулинорезистентности, запускающей развитие метаболического синдрома и связанной с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Vogefors и соавт. показали, что в большинстве случаев связь между лечением рака яичка и метаболическими параметрами становится статистически незначимой после поправки на гипогонадизм, свидетельствуя о том, что он может быть медиатором ряда поздних осложнений, которые, как правило, относят к последствиям лечения рака яичка [348]. Циркулирующая резидуальная платина в крови может провоцировать эндотелиальный стресс и вызывать артериальную гипертензию [349]. Кроме того, воздействие циркулирующей платины приводит к парестезии, гипогонадизму и гиперхолестеринемии [234].

При наблюдении в течение 30 лет мужчины, пережившие рак яичка, чаще принимают антигипертензивные препараты или лекарства, снижающие уровень липидов, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у них снижена диастолическая функция сердца, несмотря на отсутствие различий в систолической функции или функции клапанов, а также риске аритмии [350]. Увеличение жесткости сосудов более чем через 20 лет после ХТ свидетельствует об ускоренном «старении» сосудов, в связи с чем показана более интенсивная коррекция сердечно-сосудистых факторов риска [351].

Физическая активность снижает риск метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Высокоинтенсивная аэробная интервальная нагрузка в течение 12 недель повышает тонус сердечно-сосудистой и дыхательной систем и положительно влияет на различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и косвенные маркеры смертности у переживших рак яичка пациентов по сравнению со стандартным подходом, например тренировками без контроля [352]. Однако во время цисплатин-содержащей ХТ высокоинтенсивная аэробная интервальная нагрузка может быть опасной, поскольку исследование, в которое планировалось включить 94 пациента, завершилось после набора 19 мужчин и развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений в трех случаях из девяти [353]. У 2 пациентов развилась тромбоэмболия легочной артерии (на 7-й и 9-й дни второго цикла по схеме ВЕР), а еще у одного – инфаркт миокарда (на 7-й день третьего цикла по схеме ВЕР). Хотя трудно сделать выводы на основании такого небольшого числа пациентов, эти осложнения превысили ожидаемый 5%-ный риск тромбоэмболии на фоне или в ближайшем периоде после цисплатин-содержащей ХТ, поэтому авторы не рекомендуют использовать высокоинтенсивную аэробную интервальную нагрузку на фоне данного вида лечения.

8.2.6. Феномен Рейно, нейротоксичность и ототоксичность

Феномен Рейно, связанный с ХТ, описан до появления цисплатина и, как правило, развивается после введения блеомицина [354, 355]. Считается, что цисплатин вносит вклад в вазоспазм, индуцированный холодом, поскольку Vogelzang и соавт. показали более высокую частоту феномена Рейно после ХТ по схеме CVB, чем после введения винбластина и блеомицина (41 и 21% соответственно) [356].

Частота дозозависимого нарушения сенсорных функций, дистальной парестезии с поражением длинных волокон по типу «перчаток» и «чулок» у переживших рак яичка пациентов, которые получали цисплатин-содержащую ХТ, составляет 29% по сравнению с 10% у больных после орхифунгулэктомии [343, 357]. Проведение пяти и более циклов ХТ повышает частоту данного симптома до 46%. Паклитаксел-индуцированная острая нейропатия проявляется острым болевым синдромом, который обычно развивается в течение 3–7 дней после введения препарата. В течение многих лет после проведения ХТ в крови переживших рак яичка пациентов определяется платина, и интенсивность парестезии сильнее зависит от уровня платины, чем от кумулятивной дозы цисплатина [349]. При более выраженном снижении уровня платины в крови уменьшается риск усиления звона в ушах или парестезий в руках [358].

Ототоксичность, вызванная цисплатином, проявляется звоном в ушах и нарушением слуха, в особенности на частотах 4000 Гц и выше, и связана с повреждением наружных волосковых клеток во внутреннем ухе [343]. Примечательно, что нарушения слуха не усугубляются в значительной степени через 10 лет после ХТ, и практически нормальные результаты тестов на восприятие речи через 30 лет после лечения указывают на небольшое клиническое значение высокочастотной потери слуха [359, 360]. Нарушение слуха и звон в ушах встречаются значительно чаще после применения 50 мг/м² цисплатина в течение двух дней по сравнению с дозой 20 мг/м², вводимой пять дней (ОШ 5,1 и 7,3 соответственно), что свидетельствует о более выраженном влиянии пиковой концентрации, чем кумулятивной дозы [357]. Показана связь между генотипом глутатион-S-трансферазы и риском развития цисплатин-индуцированной ототоксичности [361, 362].

При клиническом анализе и полногеномном поиске ассоциаций у больных с множественными тяжелыми проявлениями нейротоксичности, вызванной цисплатином, выявлена корреляция между нейротоксичностью, ототоксичностью и феноменом Рейно у мужчин, переживших рак яичка [363]. Особый интерес представляет наблюдение, что у отдельных пациентов выше вероятность развития множественных и серьезных проявлений нейротоксичности и ототоксичности. В исследовании типа «случай-контроль» больные без проявлений токсичности составили группу контроля (n = 196), а пациенты с двумя или тремя проявлениями тяжелой токсичности – группу «случаев» (n = 104). В контрольной группе только у 3 мужчин (1,5%) состояние здоровья описывалось как плохое по сравнению с 18 (17,5%) пациентами в группе «случаев».

У пациентов с множественными тяжелыми проявлениями нейротоксичности также чаще наблюдаются симптомы периферической двигательной нейропатии. Курение оказывает сильное негативное влияние на выраженность нейротоксичности. При полногеномном поиске ассоциаций не найдено однонуклеотидного полиморфизма, связанного с риском развития тяжелой нейротоксичности после ХТ цисплатином. Авторы пришли к выводу, что при метастатическом раке яичка группы хорошего прогноза предпочтительнее проводить три курса ХТ по схеме ВЕР, чем четыре курса по схеме ЕР, чтобы избежать нейротоксичности четвертого цикла цисплатина [363].

8.2.7. Когнитивные функции

Появляются данные о том, что ХТ может снижать когнитивные функции, вызывая «химический мозг». Amidi и соавт. показали изменения в структуре нейронных сетей в головном мозге после цисплатин-содержащей ХТ [364]. Изменение функции головного мозга может со временем обуславливать снижение специфических и неспецифических когнитивных функций у пациентов, переживших рак яичка и получавших ХТ.

8.2.8. Нефротоксичность

При длительном наблюдении у 20–30% пациентов с раком яичка, получавших цисплатин-содержащую ХТ, снижается функция почек [234, 344, 346]. У пациентов с раком яичка нарушено выведение цисплатина почками, а блеомицин несет риск другой токсичности, например пневмонита [365, 366]. При анализе 1206 переживших рак яичка пациентов в Дании не выявлено связи между нарушением функции почек, вызванным ХТ, и другими видами токсичности [342]. Функция почек восстанавливается хуже после пяти и более курсов по схеме ВЕР по сравнению с тремя курсами [347]. Скорость клубочковой фильтрации зависит от использования для расчета уровня креатинина или цистатина, и последний показатель завышает ее уровень у переживших рак яичка пациентов, которые получали цисплатин. Следует отметить, что такие различия не наблюдаются у мужчин с хронической почечной недостаточностью, связанной с нефрологическими заболеваниями [367]. Описан геномные маркеры, коррелирующие с риском нефротоксичности после ХТ цисплатином [368]. Необходимо определить, как эти результаты повлияют на выбор и/или модификацию схем ХТ.

8.2.9. Гипогонадизм

Нарушение эндокринной функции яичка включает недостаточную выработку тестостерона и/или компенсаторное повышение уровня ЛГ. У переживших рак яичка пациентов, которые получали ХТ, чаще снижен уровень тестостерона, чем у больных, перенесших только хирургическое лечение, или у здоровых лиц [343, 365, 369, 370]. Компенсированная дисфункция клеток Лейдига у переживших рак яичка пациентов (нормальный уровень тестостерона или повышенный уровень ЛГ) не связана с симптомами депрессии, тревожности, сексуальной дисфункции, усталости или нарушением общего качества жизни, оцениваемого пациентами, поэтому в таких случаях не требуется заместительная гормональная терапия [371].

Гипогонадизм повышает риск инсулинорезистентности и соответственно метаболического синдрома, который в свою очередь может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям [348]. Wiechno и соавт. показали снижение уровня тестостерона и повышение уровня ЛГ и ФСГ в течение года после лечения одностороннего рака яичка [372]. Несмотря на описание осложнений, связанных с гипогонадизмом, и убедительную связь низкого уровня тестостерона и метаболического синдрома, при медиане наблюдения 10 лет не выявлено зависимости между дисфункцией клеток Лейдига и развитием метаболического синдрома [373].

Walsh и соавт. опубликовали результаты РКИ, свидетельствующие об эффективности заместительной гормональной терапии у молодых мужчин в возрасте 25–50 лет с низким утренним уровнем тестостерона, переживших рак яичка, лимфому и лейкемию. Через 6 месяцев терапии наблюдалось снижение жировой массы и массы всего тела и увеличение мышечной массы по сравнению с плацебо (в виде геля). При этом терапия не оказывала влияния на физические возможности и другие домены качества жизни [374]. Учитывая отсутствие изменений качества жизни и проблемы с заместительной гормональной терапией у пациентов с субфертильностью или бесплодием, рабочая группа не рекомендует данную стратегию до получения результатов исследований с более убедительными критериями. В настоящее время в Дании проводится РКИ, в котором, возможно, будут получены доказательства 1-го уровня [375].

Согласно результатам многоцентрового исследования, ХТ повышает риск эректильной дисфункции (ОШ 4,2) [343]. Из 481 переживших рак яичка пациентов в Северной Америке, которые получали современные схемы цисплатин-содержащей ХТ, у 38% выявлен гипогонадизм (определялся или как уровень тестостерона $\leq 3,0$ нг/мл, или как проведение заместительной гормональной терапии) [376]. Гипогонадизм был связан с различными неблагоприятными исходами, и риск его развития увеличивался с возрастом и наличием ожирения [377].

8.2.10. Усталость

Хроническая усталость описывается как субъективное ощущение эмоциональной, физической и/или когнитивной усталости, которая не проходит после отдыха и сохраняется в течение более 6 месяцев. У пациентов с хронической усталостью, переживших рак яичка, повышен уровень С-реактивного протеина и антагониста рецептора интерлейкина-1 [377]. Кроме того, в срезовом норвежском исследовании у пациентов, переживших рак яичка, была выше частота хронической усталости (16%) в отдаленном периоде по сравнению с подобранной по возрасту общей популяцией (10%) [210]. Следует отметить, что частота хронической усталости в течение 10 лет увеличивается с 15 до 27% [378].

8.2.11. Качество жизни

На фоне ХТ временно нарушается качество жизни, включая потерю аппетита, повышенную усталость, усиление одышки и снижение социальной и физической активности [210]. При сравнении трех или четырех курсов ХТ по схеме ВЕР у пациентов группы хорошего прогноза наблюдается преимущество трех курсов по всем показателям [209]. Через 1–2 года после ХТ у 1/3 пациентов улучшается общее качество жизни, но оно снижается у 1/5 больных; различия между лечебными группами отсутствуют. При адъювантном лечении НГОЯ клинической стадии I не выявлено различий между ЗЛАЭ и одним курсом ХТ по схеме ВЕР по качеству жизни в ближайшем и отдаленном периоде (5 лет) [181].

Тревожность, депрессия, страх рецидива рака и стресс могут влиять на качество жизни, связанное со здоровьем, у переживших рак яичка пациентов. В обзоре Smith и соавт. из австралийской группы по раку яичка показаны сильные различия в тяжести и распространенности каждого из симптомов, возможно по причине использования различных опросников, а также культурных особенностей [379]. Клинически значимая тревожность описывается примерно у 1 из 5 переживших рак яичка пациентов, а стресс – у 1 из 7, что превышает показатели в общей популяции. Депрес-

сия не всегда выявляется чаще, чем у здоровых лиц, но каждый третий пациент испытывает страх рецидива рака. Низкие психологические показатели более свойственны неженатым и безработным пациентам с низким социально-экономическим статусом и сопутствующими заболеваниями, а также больным, испытывающим более тяжелые симптомы/побочные эффекты или использующим пассивные стратегии преодоления стресса.

По данным исследования, проведенного в Германии, частота клинически значимой депрессии у пациентов с раком яичка составила 6,1%, а депрессии в целом – 7,9%. Кроме того, высокие показатели физических симптомов и наличие детей связаны с более высоким уровнем тревожности и депрессии [380].

При отдаленном наблюдении 2479 датских пациентов, переживших рак яичка, показано, что при двусторонних опухолях уровень тревожности выше, чем при односторонних [381]. В небольшой подгруппе больных (около 11%) диагноз рака яичка стал травматичным, поскольку они страдали посттравматическим стрессовым расстройством со снижением качества жизни при длительном наблюдении [382]. Kreiberg и соавт. рекомендовали, чтобы врачи при контрольных визитах оценивали симптомы стресса для своевременного выявления пациентов, нуждающихся в поддержке [383]. В пользу этой рекомендации опубликованы данные о более частом обращении к психологам по сравнению с контрольной группой [384]. При развитии опухоли с противоположной стороны у мужчин, переживших рак яичка, уровень тревожности выше, чем у больных с односторонней опухолью, хотя это не сказывается на качестве жизни [385].

Эректильная дисфункция развивается у больных, которым проводилась ЛТ, ХТ по схеме ВЕР с последующей резекцией резидуальных образований или более одной линии терапии. В последней группе также описано нарушение оргазмической функции. После ЛТ у большего числа мужчин наблюдается снижение сексуальной удовлетворенности, а в других группах не выявлено различий по общей удовлетворенности, удовлетворенности половым актом и сексуальному влечению [385].

Согласно результатам крупного когортного исследования, включавшего 2252 пациентов (медиана наблюдения 19 лет после установки диагноза), у переживших рак яичка мужчин уровень стресса выше, чем в референтной популяции, с отношением распространенности 1,56 (95% ДИ 1,40–1,73) [383].

9. Редкие опухоли яичка у взрослых

Менее 5% опухолей яичка не связаны с ВГННТ, и в них отсутствуют мутации 12p [386]. Поскольку данные опухоли встречаются редко, в литературе опубликованы только серии наблюдений и небольшие ретроспективные исследования. Учитывая редкий характер негерминогенных паратестикулярных злокачественных опухолей, рекомендуется направлять пациентов в специализированные учреждения для получения многопрофильной помощи, включая пересмотр изображений или результатов морфологического исследования. В результате публикационных искажений риск метастазирования может быть ниже, чем описано в литературе.

9.1. Классификация

Клинические проявления при данном типе опухолей не отличаются от других форм рака яичка, и диагноз устанавливается только при патоморфологическом исследовании. Опухоли классифицируются по системе ВОЗ Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs [387].

9.2. Сперматоцитарные опухоли

Сперматоцитарные опухоли представляют собой ГОЯ, не связанные с ВГННТ. В них выявляется специфическая амплификация хромосомы 9, соответствующая гену DMRT1, которая никогда не определяется при других типах ГОЯ [387].

Сперматоцитарные опухоли встречаются крайне редко, развиваются исключительно в яичках и обычно не сопровождаются повышением уровня опухолевых маркеров [387]. Из-за морфологического сходства с классической семиномой их ранее называли «сперматоцитарной семиномой», но недавно выделили в отдельную группу [387]. Исследование замороженных срезов не позволяет дифференцировать сперматоцитарные опухоли и ГОЯ, поэтому радикальная орхиэктомия представляет собой стандартный метод лечения. Результаты органосохраняющих операций или адъювантной терапии неизвестны, и они не рекомендуются [388]. Сперматоцитарные опухоли очень редко дают метастазы, которые выявляются обычно через короткое время после диагностики первичной опухоли и связаны с низкой выживаемостью [388].

9.3. Опухоли стромы полового тяжа/гонадной стромы

Опухоли данного типа встречаются относительно редко, но представляют собой второй наиболее частый тип первичных опухолей яичка после ГОЯ [389]. Поскольку злокачественными являются меньшая часть опухолей, необходимо проводить тщательное патоморфологическое исследование для определения дальнейшей тактики лечения. Со злокачественным потенциалом коррелирует наличие двух и более из следующих характеристик: размер >5 см, инфильтративный рост, клеточная атипия, три и более фигур митоза в десяти полях зрения при большом увеличении, сосудистая инвазия и некроз [389].

9.3.1. Опухоли из клеток Лейдига

Опухоли из клеток Лейдига составляют около 4% всех опухолей яичка у взрослых и преимущественно представлены локализованными образованиями, только 2,5% из которых имеют злокачественный потенциал [390]. Клинические проявления включают гинекомастию и в редких случаях синдром Кушинга, что связано с выработкой опухолью гормонов [389]. Частота местного рецидива после органосохраняющих операций составляет 7%; адъювантная терапия не рекомендуется [391]. Описано несколько факторов риска развития метастазов, которые могут влиять на схему наблюдения [391]. Выживаемость пациентов с метастазами низкая, но опубликовано несколько наблюдений по эффективности хирургического лечения [391].

9.3.2. Опухоли из клеток Сертоли

Опухоли из клеток Сертоли встречаются реже, чем опухоли из клеток Лейдига, и составляют менее 1% образований яичка [389]. Риск метастазирования не определен. Частота местного рецидива после органосохраняющих операций составляет <1%; адъювантная терапия не рекомендуется [392]. Описано несколько факторов риска развития метастазов, которые могут влиять на схему наблюдения [392]. Выживаемость пациентов с метастазами низкая, но опубликовано несколько наблюдений по эффективности хирургического лечения [392].

9.3.3. Гранулезоклеточные опухоли

Гранулезоклеточные опухоли разделяют на взрослый и ювенильный вариант. Они встречаются редко [389]. Риск метастазирования не определен. Частота местного рецидива после органосохраняющих операций составляет 5%; адъювантная терапия не рекомендуется [393]. В литературе не описано метастазирования гранулезоклеточных опухолей ювенильного типа, хотя в редких случаях метастазируют опухоли взрослого типа [393]. Выживаемость пациентов с метастазами низкая, однако имеется ряд публикаций, посвященных эффективности хирургического лечения или системной терапии [393].

9.3.4. Текома/ксантоматозная текаклеточная фиброма

Эти опухоли развиваются из стромы паренхимы яичка или белочной оболочки и всегда имеют доброкачественный характер [389, 394].

9.3.5. Паратестикулярные опухоли придатка или семенного канатика

Большинство образований придатка имеют доброкачественный кистозный или воспалительный характер. Солидные опухоли встречаются редко и включают многочисленные доброкачественные и злокачественные образования. В единственном популяционном анализе [395] показано, что большинство злокачественных опухолей придатка или семенного канатика представлены саркомой, метастазами из других органов или первичной аденокарциномой, что соответствует результатам исследований из отдельных учреждений [396, 397].

К доброкачественным опухолям придатка, составляющим большинство случаев в клинической практике, относят липому, аденоматоидные образования, лейомиому и папиллярную цистаденому.

Хотя не разработано четких критериев для дифференциации доброкачественных и злокачественных образований придатка, можно выполнить УЗИ с тонкоигльной аспирацией или без нее [398], МРТ [49, 399] или ревизию с исследованием замороженных срезов или патоморфологическим подтверждением. К настоящему моменту нельзя дать четкие рекомендации по хирургическому доступу, объему резекции и нео- или адъювантной терапии.

9.4. Мезотелиома влагалищной оболочки яичка

Мезотелиома влагалищной оболочки яичка представляет собой редкую, но агрессивную опухоль [400]. Кроме возраста, размера образования, наличия некроза, лимфососудистой инвазии и высокого митотического индекса единственным модифицируемым фактором риска является местный рецидив. В этой связи рекомендуется проводить агрессивное лечение в виде гемискротэк-

томии. В настоящее время нельзя дать рекомендации по адъювантной терапии. При выявлении метастазов медиана общей выживаемости составляет всего несколько месяцев, в связи с чем следует проводить мультимодальное лечение.

10. Литература

1. Albers, P., et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol*, 2015. 68: 1054.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0302283815007034>
2. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
3. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
4. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
5. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
6. Park, J.S., et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97: e12390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213007/>
7. Nigam, M., et al. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol*, 2014.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030752/>
8. Gurney, J.K., et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol*, 2019. 76: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324498/>
9. Oosterhuis, J.W., et al. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer*, 2005. 5: 210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15738984/>
10. Looijenga, L.H.J., et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers: IV: Current and Future Utilization of Molecular-Genetic Tests for Testicular Germ Cell Tumors. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e66.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205480/>
11. Mostert, M.M., et al. Comparative genomic hybridization of germ cell tumors of the adult testis: confirmation of karyotypic findings and identification of a 12p-amplicon. *Cancer Genet Cytogenet*, 1996. 89: 146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8697422/>
12. Rosenberg, C., et al. Overrepresentation of the short arm of chromosome 12 is related to invasive growth of human testicular seminomas and nonseminomas. *Oncogene*, 2000. 19: 5858.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11127816/>
13. Oosterhuis, J.W., et al. Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nat Rev Cancer*, 2019. 19: 522.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413324/>
14. Jorgensen, N., et al. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl*, 2010. 33: 298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132348/>
15. Lip, S.Z., et al. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child*, 2013. 98: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23193201/>
16. Del Giudice, F., et al. Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. *Fertil Steril*, 2020. 114: 984.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709378/>
17. Slowikowska-Hilczar, J., et al. Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. *Cancer Epidemiol*, 2020. 69: 101800.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905884/>
18. Bosl, G.J., et al. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med*, 1997. 337: 242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9227931/>

19. Greene, M.H., et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer*, 2010. 17: R109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228134/>
20. Lutke Holzik, M.F., et al. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. *Lancet Oncol*, 2004. 5: 363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15172357/>
21. Kharazmi, E., et al. Cancer Risk in Relatives of Testicular Cancer Patients by Histology Type and Age at Diagnosis: A Joint Study from Five Nordic Countries. *Eur Urol*, 2015. 68: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913387/>
22. Schaapveld, M., et al. Risk and prognostic significance of metachronous contralateral testicular germ cell tumours. *Br J Cancer*, 2012. 107: 1637.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23059747/>
23. Peng, X., et al. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS One*, 2009. 4: e5591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440348/>
24. Seikkula, H., et al. Familial aggregation of testicular cancer among early-onset cancer survivors. A prospective observational cohort data from Finland. *Cancer Epidemiol*, 2020. 69: 101807.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045472/>
25. Pluta, J., et al. Identification of 22 susceptibility loci associated with testicular germ cell tumors. *Nat Commun*, 2021. 12: 4487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301922/>
26. Williamson, S.R., et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*, 2017. 70: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747907/>
27. Brierley, J.E., et al., The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition. 2016.
<https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
28. Amin, M.B.E., et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. AJCC Cancer Staging Manual. 2017.
<https://link.springer.com/book/9783319406176>
29. Klepp, O., et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol*, 1990. 1: 281.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1702312/>
30. Verhoeven, R.H., et al. Markedly increased incidence and improved survival of testicular cancer in the Netherlands. *Acta Oncol*, 2014. 53: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992111/>
31. Gillessen, S., et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 1563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822655/>
32. Beyer, J., et al. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 1553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729863/>
33. Germa-Lluch, J.R., et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol*, 2002. 42: 553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12477650/>
34. Moul, J. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17484916/>
35. Mieritz, M.G., et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur J Endocrinol*, 2017. 176: 555.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179453/>
36. Shaw, J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Phys*, 2008. 77: 469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18326165/>
37. Angulo, J.C., et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol*, 2009. 182: 2303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19762049/>
38. Mancini, M., et al. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod*, 2007. 22: 1042.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17220165/>
39. Isidori, A.M., et al. Differential diagnosis of nonpalpable testicular lesions: qualitative and quantitative contrast-enhanced US of benign and malignant testicular tumors. *Radiology*, 2014. 273: 606.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24968192/>

40. Maizlin, Z.V., et al. Leydig cell tumors of the testis: gray scale and color Doppler sonographic appearance. *J Ultrasound Med*, 2004. 23: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292565/>
41. Pedersen, M.R., et al. Elastography and diffusion-weighted MRI in patients with testicular microlithiasis, normal testicular tissue, and testicular cancer: an observational study. *Acta Radiol*, 2019. 60: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969051/>
42. Rocher, L., et al. Characterization of Testicular Masses in Adults: Performance of Combined Quantitative Shear Wave Elastography and Conventional Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 2019. 45: 720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600129/>
43. Pierorazio, P.M., et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol*, 2020. 203: 894.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609176/>
44. Leibovitch, L., et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol*, 1995. 154: 1759.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563341/>
45. Feldman, D.R., et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options-An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460295/>
46. Cassidy, F.H., et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics*, 2010. 30: 665.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20462987/>
47. Kim, W., et al. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics*, 2007. 27: 1239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848688/>
48. Manganaro, L., et al. A prospective study on contrast-enhanced magnetic resonance imaging of testicular lesions: distinctive features of Leydig cell tumours. *Eur Radiol*, 2015. 25: 3586.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981218/>
49. Tsili, A.C., et al. When to ask for an MRI of the scrotum. *Andrology*, 2021. 9: 1395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964115/>
50. de Wit, M., et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol*, 2008. 19: 1619.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18453520/>
51. Sohaib, S.A., et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clin Radiol*, 2009. 64: 362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264179/>
52. Huddart, R.A., et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22-the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 3090.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634488/>
53. Oechsle, K., et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 5930.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018083/>
54. Beyer, J., et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol*, 2013. 24: 878.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152360/>
55. De Santis, M., et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 1034.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15020605/>
56. Bachner, M., et al. 2-(1)(8)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol*, 2012. 23: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460378/>
57. Cathomas, R., et al. Questioning the Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Residual Lesions After Chemotherapy for Metastatic Seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. *J Clin Oncol*, 2018. 36: JCO1800210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285559/>

58. Gilligan, T.D., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 3388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530278/>
59. Dieckmann, K.P., et al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int*, 2019. 2019: 5030349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31275973/>
60. Barlow, L.J., et al. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. *Nat Rev Urol*, 2010. 7: 610.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068762/>
61. Mead, G.M., et al. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor- based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1997. 9: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9315391/>
62. Seidel, C., et al. The prognostic impact of different tumor marker levels in nonseminomatous germ cell tumor patients with intermediate prognosis: A registry of the International Global Germ Cell Tumor Collaborative Group (G3). *Urol Oncol*, 2019. 37: 809 e19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494007/>
63. Nicholson, B.D., et al. The diagnostic performance of current tumour markers in surveillance for recurrent testicular cancer: A diagnostic test accuracy systematic review. *Cancer Epidemiol*, 2019. 59: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658216/>
64. Dieckmann, K.P., et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. *Eur Urol*, 2017. 71: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27495845/>
65. Dieckmann, K.P., et al. Serum Levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a New Biomarker of Testicular Germ Cell Tumors: Results of a Prospective Multicentric Study. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 1412.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875280/>
66. Nappi, L., et al. Developing a Highly Specific Biomarker for Germ Cell Malignancies: Plasma miR371 Expression Across the Germ Cell Malignancy Spectrum. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 3090.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553692/>
67. Leao, R., et al. Serum miRNA Predicts Viable Disease after Chemotherapy in Patients with Testicular Nonseminoma Germ Cell Tumor. *J Urol*, 2018. 200: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474847/>
68. Almstrup, K., et al. Application of miRNAs in the diagnosis and monitoring of testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol*, 2020. 17: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157202/>
69. Leão, R., et al. Circulating MicroRNAs, the Next-Generation Serum Biomarkers in Testicular Germ Cell Tumours: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2021. 80: 456.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175151/>
70. Lobo, J., et al. Utility of Serum miR-371a-3p in Predicting Relapse on Surveillance in Patients with Clinical Stage I Testicular Germ Cell Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288479/>
71. Belge, G., et al. Serum levels of microRNA-371a-3p are not elevated in testicular tumours of non-germ cell origin. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021. 147: 435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200255/>
72. Patel, H.D., et al. Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2020. 38: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192891/>
73. Loy, V., et al. Incidence and distribution of carcinoma in situ in testes removed for germ cell tumour: possible inadequacy of random testicular biopsy in detecting the condition. *Histopathology*, 1990. 16: 198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2323743/>
74. Dieckmann, K.P., et al. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*, 1999. 83: 815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10597201/>
75. Nason, G.J., et al. Partial orchiectomy: The Princess Margaret cancer centre experience. *Urol Oncol*, 2020. 38: 605 e19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284257/>
76. Dieckmann, K.P., et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol*, 2007. 51: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16814456/>

77. Fankhauser, C.D., et al. The Role of Frozen Section Examination During Inguinal Exploration in Men with Inconclusive Testicular Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684510/>
78. Bieniek, J.M., et al. Prevalence and Management of Incidental Small Testicular Masses Discovered on Ultrasonographic Evaluation of Male Infertility. *J Urol*, 2018. 199: 481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789946/>
79. Scandura, G., et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? *BJU Int*, 2018. 121: 575. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032579/>
80. Matei, D.V., et al. Reliability of Frozen Section Examination in a Large Cohort of Testicular Masses: What Did We Learn? *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: e689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216275/>
81. Elert, A., et al. Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. *Eur Urol*, 2002. 41: 290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180230/>
82. Favilla, V., et al. Oncological and functional outcomes of testis sparing surgery in small testicular mass: a systematic review. *Minerva Urol Nephrol*, 2021. 73: 431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33949185/>
83. Skoogh, J., et al. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: a population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors. *Int J Androl*, 2011. 34: 183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20550599/>
84. Robinson, R., et al. Is it safe to insert a testicular prosthesis at the time of radical orchidectomy for testis cancer: an audit of 904 men undergoing radical orchidectomy. *BJU Int*, 2016. 117: 249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168859/>
85. Dieckmann, K.P., et al. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol*, 1996. 14: 3126. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8955658/>
86. Ruf, C.G., et al. Contralateral biopsies in patients with testicular germ cell tumours: patterns of care in Germany and recent data regarding prevalence and treatment of testicular intra-epithelial neoplasia. *Andrology*, 2015. 3: 92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25146646/>
87. Andreassen, K.E., et al. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007). *Int J Cancer*, 2011. 129: 2867. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21626506/>
88. Harland, S.J., et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol*, 1998. 160: 1353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9751353/>
89. Tabernero, J., et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol*, 2004. 171: 164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665868/>
90. Albers, P., et al. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. *Urology*, 1999. 54: 714. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510934/>
91. Heidenreich, A., et al. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Semin Urol Oncol*, 2002. 20: 234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12489055/>
92. Giwercman, A., et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol*, 1989. 142: 998. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2571738/>
93. Souchon, R., et al. Contralateral testicular cancer in spite of TIN-negative double biopsies and interval cisplatin chemotherapy. *Strahlenther Onkol*, 2006. 182: 289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16673063/>
94. Moch, H.H., et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>
95. Verrill, C., et al. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol*, 2017. 41: e22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368923/>

96. Verrill, C., et al. Intraoperative Consultation and Macroscopic Handling: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol*, 2018. 42: e33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579010/>
97. Berney, D.M., et al. Datasets for the reporting of neoplasia of the testis: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Histopathology*, 2019. 74: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565308/>
98. Kuczyk, M.A., et al. Alterations of the p53 tumor suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. *Cancer*, 1996. 78: 1958.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8909317/>
99. Force, U.S.P.S.T. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2011. 154: 483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464350/>
100. Ilic, D., et al. Screening for testicular cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD007853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328302/>
101. Thornton, C.P. Best Practice in Teaching Male Adolescents and Young Men to Perform Testicular Self-Examinations: A Review. *J Pediatr Health Care*, 2016. 30: 518.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26778347/>
102. Bandak, M., et al. Preorchietomy Leydig Cell Dysfunction in Patients With Testicular Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: e37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27524512/>
103. Rives, N., et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *J Androl*, 2012. 33: 1394.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837112/>
104. Petersen, P.M., et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchietomy in men with testicular cancer. *J Urol*, 1999. 161: 822.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022693/>
105. Brydoy, M., et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol*, 2010. 58: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20395037/>
106. Brydoy, M., et al. Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer. *Br J Cancer*, 2012. 107: 1833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169336/>
107. Petersen, P.M., et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 1537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11896102/>
108. Lampe, H., et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996148/>
109. Weibring, K., et al. Sperm count in Swedish clinical stage I testicular cancer patients following adjuvant treatment. *Ann Oncol*, 2019. 30: 604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798330/>
110. Gilbert, K., et al. Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? *Urol Oncol*, 2018. 36: 92 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169844/>
111. Jacobsen, K.D., et al. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *Eur Urol*, 2002. 42: 229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234507/>
112. Nieschlag E, B.H., Pharmacology and clinical use of testosterone, In: Testosterone-Action, Deficiency, Substitution., B.H.M. Nieschlag E., Editor. 1999, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York.
113. Arnon, J., et al. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Hum Reprod Update*, 2001. 7: 394.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11476352/>
114. Salonia, A., et al., EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. 2022, The European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>
115. Warde, P., et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 4448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12431967/>

116. Aparicio, J., et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 8717.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16260698/>
117. Chung, P., et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med*, 2015. 4: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25236854/>
118. Mortensen, M.S., et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol*, 2014. 66: 1172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064686/>
119. Aparicio, J., et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol*, 2014. 25: 2173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210015/>
120. Tandstad, T., et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol*, 2016. 27: 1299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052649/>
121. Boormans, J.L., et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29100813/>
122. Zengerling, F., et al. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. *Urol Oncol*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712790/>
123. Albers, P., et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 1505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697874/>
124. Blok, J.M., et al. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2020. 125: 355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31797520/>
125. Lobo, J., et al. Interobserver Agreement in Vascular Invasion Scoring and the Added Value of Immunohistochemistry for Vascular Markers to Predict Disease Relapse in Stage I Testicular Nonseminomas. *Am J Surg Pathol*, 2019. 43: 1711.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31490238/>
126. Hoffmann, R., et al. Innovations in health care and mortality trends from five cancers in seven European countries between 1970 and 2005. *Int J Public Health*, 2014. 59: 341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989709/>
127. Zengerling, F., et al. German second-opinion network for testicular cancer: sealing the leaky pipe between evidence and clinical practice. *Oncol Rep*, 2014. 31: 2477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24788853/>
128. Jones, A., et al. Is surveillance for stage 1 germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *BJU Int*, 1999. 84: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444129/>
129. Collette, L., et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91: 839.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10340903/>
130. Schrader, M., et al. Burden or relief: do second-opinion centers influence the quality of care delivered to patients with testicular germ cell cancer? *Eur Urol*, 2010. 57: 867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19931248/>
131. Dieckmann, K.P., et al. Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: a survey of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol*, 2013. 24: 1332.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23293116/>
132. Classen, J., et al. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer*, 2003. 88: 828.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12644817/>

133. Stephenson, A., et al. Diagnosis and Treatment of Early Stage Testicular Cancer: AUA Guideline. *J Urol*, 2019. 202: 272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059667/>
134. Hoei-Hansen, C.E., et al. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol*, 2005. 16: 863.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821122/>
135. Cohn-Cedermark, G., et al. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors - a review and the SWENOTECA experience. *Andrology*, 2015. 3: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270123/>
136. Kollmannsberger, C., et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135991/>
137. Groll, R.J., et al. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007. 64: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17644403/>
138. Aparicio, J., et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol*, 2003. 14: 867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796024/>
139. Nayan, M., et al. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. *Eur Urol*, 2017. 71: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527805/>
140. Tandstad, T., et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205748/>
141. Chung, P., et al. Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. 22: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775876/>
142. Huang, M.M., et al. Cost-effectiveness Analysis of Non-risk-adapted Active Surveillance for Postorchietomy Management of Clinical Stage I Seminoma. *Eur Urol Focus*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646809/>
143. Oliver, R.T., et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*, 2005. 366: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039331/>
144. Oliver, R.T., et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*, 2011. 29: 957.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282539/>
145. Mead, G.M., et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21212385/>
146. Fischer, S., et al. Outcome of Men With Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 194.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893332/>
147. Fossa, S.D., et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 1146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561173/>
148. Jones, W.G., et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol*, 2005. 23: 1200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15718317/>
149. Melchior, D., et al. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res*, 2001. 21: 2989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11712799/>
150. Bieri, S., et al. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? *Radiother Oncol*, 1999. 50: 349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10392822/>
151. van den Belt-Dusebout, A.W., et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 4370.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906202/>

152. Horwich, A., et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer*, 2014. 110: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24263066/>
153. Patel, H.D., et al. Radiotherapy for stage I and II testicular seminomas: Secondary malignancies and survival. *Urol Oncol*, 2017. 35: 606 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712791/>
154. Aparicio, J., et al. Patterns of relapse and treatment outcome after active surveillance or adjuvant carboplatin for stage I seminoma: a retrospective study of the Spanish Germ Cell Cancer Group. *Clin Transl Oncol*, 2021. 23: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32462393/>
155. Chakiryan, N.H., et al. Reliability of Serum Tumor Marker Measurement to Diagnose Recurrence in Patients with Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors Undergoing Active Surveillance: A Systematic Review. *J Urol*, 2021. 205: 1569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617328/>
156. Hamilton, R.J., et al. Treatment of Relapse of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors on Surveillance. *J Clin Oncol*, 2019. 37: 1919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30802156/>
157. Klepp, O., et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1990. 8: 509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1689773/>
158. Kollmannsberger, C., et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol*, 2010. 21: 1296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875756/>
159. Nichols, C.R., et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 3490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002502/>
160. Donohue, J.P., et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol*, 1993. 149: 237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8381190/>
161. Nicolai, N., et al. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. *Eur Urol*, 2010. 58: 912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20817343/>
162. Nicolai, N., et al. Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Safety and Efficacy Analyses at a High Volume Center. *J Urol*, 2018. 199: 741.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964782/>
163. Heidenreich, A., et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol*, 2003. 169: 1710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686815/>
164. Al-Ahmadie, H.A., et al. Primary retroperitoneal lymph node dissection in low-stage testicular germ cell tumors: a detailed pathologic study with clinical outcome analysis with special emphasis on patients who did not receive adjuvant therapy. *Urology*, 2013. 82: 1341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094656/>
165. Albers, P., et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 2966.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458040/>
166. Pearce, S.M., et al. Safety and Early Oncologic Effectiveness of Primary Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer. *Eur Urol*, 2017. 71: 476.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27234998/>
167. Calaway, A.C., et al. Adverse Surgical Outcomes Associated with Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection Among Patients with Testicular Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174891/>

168. Rodrigues, G.J., et al. Robot-assisted retroperitoneal lymphadenectomy: The state of art. *Asian J Urol*, 2021. 8: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569270/>
169. Bhanvadia, R., et al. Population-based analysis of cost and peri-operative outcomes between open and robotic primary retroperitoneal lymph node dissection for germ cell tumors. *World J Urol*, 2021. 39: 1977.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32797261/>
170. Schermerhorn, S.M.V., et al. Learning Curve for Robotic-Assisted Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *J Endourol*, 2021. 35: 1483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559522/>
171. Supron, A.D., et al. Primary robotic retroperitoneal lymph node dissection following orchiectomy for testicular germ cell tumors: a single-surgeon experience. *J Robot Surg*, 2021. 15: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572754/>
172. Taylor, J., et al. Primary Robot-assisted Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Men with Nonseminomatous Germ Cell Tumor: Experience from a Multi-institutional Cohort. *Eur Urol Focus*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682794/>
173. Hiester, A., et al. Robotic Assisted Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Small Volume Metastatic Testicular Cancer. *J Urol*, 2020. 204: 1242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717162/>
174. Foster, R.S., et al. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol*, 1998. 25: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9562447/>
175. Cullen, M.H., et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol*, 1996. 14: 1106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648364/>
176. Pont, J., et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol*, 1996. 14: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636755/>
177. Chevreau, C., et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol*, 2004. 46: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245815/>
178. Bohlen, D., et al. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol*, 2001. 165: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176393/>
179. Tandstad, T., et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307506/>
180. Tandstad, T., et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol*, 2014. 25: 2167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25114021/>
181. Flechtner, H.H., et al. Quality-of-Life Analysis of the German Prospective Multicentre Trial of Single-cycle Adjuvant BEP Versus Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumours. *Eur Urol*, 2016. 69: 518.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620368/>
182. Huddart, R.A., et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 1513.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697875/>
183. Westermann, D.H., et al. Long-term followup results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol*, 2008. 179: 163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18001800/>
184. Fischer, S., et al. Outcome of Men With Relapses After Adjuvant Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin for Clinical Stage I Nonseminoma. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877087/>
185. Giannatempo, P., et al. Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International Collaboration. *J Urol*, 2016. 196: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26748165/>
186. Hajiran, A., et al. Retroperitoneal Lymph Node Dissection Versus Surveillance for Adult Early Stage Pure Testicular Teratoma: A Nationwide Analysis. *Ann Surg Oncol*, 2021. 28: 3648.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33689081/>

187. Harari, S.E., et al. Testicular cancer: The usage of central review for pathology diagnosis of orchiectomy specimens. *Urol Oncol*, 2017. 35: 605.e9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647396/>
188. Krege, S., et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol*, 2008. 53: 478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191324/>
189. Lorch, A., et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 4906.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956623/>
190. Aparicio, J., et al. Treatment and Outcome of Patients with Stage IS Testicular Cancer: A Retrospective Study from the Spanish Germ Cell Cancer Group. *J Urol*, 2019. 202: 742.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163007/>
191. Classen, J., et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 1101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637477/>
192. Chung, P.W., et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol*, 2004. 45: 754.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15149748/>
193. Horwich, A., et al. Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. *Ann Oncol*, 2013. 24: 2104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23592702/>
194. Hallemeier, C.L., et al. Long-term outcomes of radiotherapy for stage II testicular seminoma-the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1832.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537538/>
195. Culine, S., et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol*, 2007. 18: 917.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351252/>
196. Giannatempo, P., et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol*, 2015. 26: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214543/>
197. Krege, S., et al. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol*, 2006. 17: 276.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16254023/>
198. Horwich, A., et al. A Medical Research Council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. *Br J Cancer*, 2000. 83: 1623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104556/>
199. Alifrangis, C., et al. Single-agent carboplatin AUC10 in metastatic seminoma: A multi-centre UK study of 216 patients. *Eur J Cancer*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041185/>
200. Hu, B., et al. Retroperitoneal Lymph Node Dissection as First-Line Treatment of Node-Positive Seminoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: e265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25682512/>
201. Tabakin, A.L., et al. Retroperitoneal Lymph Node Dissection as Primary Treatment for Men With Testicular Seminoma: Utilization and Survival Analysis Using the National Cancer Data Base, 2004-2014. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e194.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818649/>
202. Baniel, J., et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 1170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7537800/>
203. Stephenson, A.J., et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 5597.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18065732/>
204. Douglawi, A., et al. Long-Term Oncologic Outcomes after Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection: Minimizing the Need for Adjuvant Chemotherapy. *J Urol*, 2020. 204: 96.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003612/>
205. McHugh, D.J., et al. Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1332.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109195/>

206. Bokemeyer, C., et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer*, 2004. 91: 683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266338/>
207. Fizazi, K., et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. *Eur Urol*, 2014. 65: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094847/>
208. de Wit, R., et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 1837.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9164193/>
209. de Wit, R., et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 1629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11250991/>
210. Fossa, S.D., et al. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol*, 2003. 21: 1107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637478/>
211. Grimson, P.S., et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102: 1253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20631341/>
212. Cary, K.C., et al. The impact of bleomycin on retroperitoneal histology at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection of good risk germ cell tumors. *J Urol*, 2015. 193: 507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254937/>
213. Fossa, S.D., et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 716.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9469362/>
214. de Wit, R., et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer*, 1998. 78: 828.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743309/>
215. Nichols, C.R., et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 1287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552027/>
216. Daugaard, G., et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol*, 2011. 22: 1054.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059637/>
217. Motzer, R.J., et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17235042/>
218. Fizazi, K., et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 3868.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302906/>
219. Fizazi, K., et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15: 1442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456363/>
220. Bokemeyer, C., et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 1864.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919246/>
221. Kollmannsberger, C., et al. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling. *Ann Oncol*, 2000. 11: 1115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11061604/>

222. Bokemeyer, C., et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/ VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 3450. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10550141/>
223. Massard, C., et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol*, 2010. 21: 1585. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20181575/>
224. Gillesen, S., et al. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. *Ann Oncol*, 2010. 21: 1589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164149/>
225. Woldu, S.L., et al. Impact of hospital case volume on testicular cancer outcomes and practice patterns. *Urol Oncol*, 2018. 36: 14.e7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935185/>
226. Piketty, A.C., et al. The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area. *Br J Cancer*, 2005. 93: 909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16205699/>
227. Lauritsen, J., et al. Cardiovascular Risk Factors and Disease After Male Germ Cell Cancer. *J Clin Oncol*, 2019. 38: 584. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821065/>
228. Fankhauser, C.D., et al. A Risk-benefit Analysis of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Metastatic Germ Cell Tumours Undergoing First-line Chemotherapy. *Eur Urol Focus*, 2021. 7: 1130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032968/>
229. Khorana, A.A., et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380: 720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786186/>
230. Carrier, M., et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380: 711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511879/>
231. Agnelli, G., et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366: 601. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335737/>
232. Agnelli, G., et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 943. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19726226/>
233. Key, N.S., et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2019: JCO.19.01461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381464/>
234. Gizzi, M., et al. Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumours. *Eur J Cancer*, 2016. 69: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821318/>
235. Fankhauser, C.D., et al. Re: Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-risk Ambulatory Patients with Cancer. *Eur Urol*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718823/>
236. Young, A.M., et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*, 2018. 36: 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746227/>
237. Klok, F.A., et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev*, 2014. 28: 221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168205/>
238. Fankhauser, C.D., et al. Recommendations to Balance Benefits and Risks Of Thromboprophylaxis and to Avoid Central Venous-access Devices During First-line Chemotherapy in Men with Metastatic Germ Cell Tumors: The European Association Of Urology Testicular Cancer Panel Position in 2021. *Eur Urol*, 2021. 80: 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722419/>
239. Haugnes, H.S., et al. Thromboembolic Events During Treatment with Cisplatin-based Chemotherapy in Metastatic Testicular Germ-cell Cancer 2000–2014: A Population-based Cohort Study. *Eur Urol Open Sci*, 2021. 32: 19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34667955/>

240. Gerl, A., et al. Prognostic implications of tumour marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease. *Eur J Cancer*, 1993. 29A: 961.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7684597/>
241. Murphy, B.A., et al. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer*, 1994. 73: 2520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513603/>
242. Andre, F., et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer*, 2000. 36: 1389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899652/>
243. de Wit, R., et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer*, 1998. 78: 1350.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823978/>
244. Zon, R.T., et al. Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 1294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552028/>
245. Fossa, S.D., et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer*, 1999. 80: 1392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10424741/>
246. Hofmockel, G., et al. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int*, 1996. 57: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8840489/>
247. Kamat, M.R., et al. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. *J Surg Oncol*, 1992. 51: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1381455/>
248. Loehrer, P.J., Sr., et al. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol*, 1987. 5: 1212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442317/>
249. Motzer, R., et al. Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol*, 1987. 5: 1064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3598610/>
250. Herr, H.W., et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol*, 1997. 157: 860.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072586/>
251. Mosharafa, A.A., et al. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol*, 2003. 169: 2126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771733/>
252. Puc, H.S., et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*, 1996. 14: 454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636757/>
253. Miki, T., et al. Post-chemotherapy nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced germ cell tumor. *Int J Urol*, 2009. 16: 379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19191930/>
254. Carver, B.S., et al. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 5603.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998544/>
255. Nason, G.J., et al. Long-term Surveillance of Patients with Complete Response Following Chemotherapy for Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907779/>
256. Ehrlich, Y., et al. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol*, 2010. 28: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026808/>
257. Hartmann, J.T., et al. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer*, 1997. 33: 843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9291803/>
258. Hendry, W.F., et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer*, 2002. 94: 1668.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920527/>

259. Sheinfeld, J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. *Semin Urol Oncol*, 2002. 20: 262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12489059/>
260. Steyerberg, E.W., et al. Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group. *Int J Cancer*, 1999. 83: 856.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10597211/>
261. Carver, B.S., et al. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 1033.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261854/>
262. Oldenburg, J., et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 3310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12947067/>
263. Rick, O., et al. Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 3713.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15365067/>
264. Large, M.C., et al. Retroperitoneal lymph node dissection: reassessment of modified templates. *BJU Int*, 2009. 104: 1369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840015/>
265. Heidenreich, A., et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol*, 2009. 55: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18926622/>
266. Gerdtsson, A., et al. Unilateral or Bilateral Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Nonseminoma Patients with Postchemotherapy Residual Tumour? Results from RETROP, a Population-based Mapping Study by the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group. *Eur Urol Oncol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750683/>
267. Beck, S.D., et al. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? *Cancer*, 2007. 110: 1235.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665498/>
268. Fizazi, K., et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol*, 2008. 19: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18042838/>
269. Busch, J., et al. Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer-a single center analysis. *BMC Urol*, 2012. 12: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22651395/>
270. Arai, Y., et al. Extraperitoneal laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for nonseminomatous testicular germ-cell tumor: surgical and oncological outcomes. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648291/>
271. Nicolai, N., et al. Laparoscopic Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph-Node Dissection Can Be a Standard Option in Defined Nonseminomatous Germ Cell Tumor Patients. *J Endourol*, 2016. 30: 1112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533924/>
272. Stepanian, S., et al. Robot-assisted Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Cancer: Evolution of the Technique. *Eur Urol*, 2016. 70: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068395/>
273. Steyerberg, E.W., et al. Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. Re-analysis of Histology in Testicular Cancer (ReHiT) Study Group. *J Urol*, 1997. 158: 474.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224327/>
274. Besse, B., et al. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. 137: 448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185168/>
275. Schirren, J., et al. The role of residual tumor resection in the management of nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2012. 60: 405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22383152/>
276. Ehrlich, Y., et al. Vena caval reconstruction during postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell tumor. *Urology*, 2009. 73: 442 e17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436290/>

277. Heidenreich, A., et al. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. *Ann Oncol*, 2017. 28: 362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27831507/>
278. Winter, C., et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. *Eur Urol*, 2012. 61: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078334/>
279. Wells, H., et al. Contemporary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) for testis cancer in the UK - a national study. *BJU Int*, 2017. 119: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353395/>
280. Capitanio, U., et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Urology*, 2009. 74: 373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19501893/>
281. Flechon, A., et al. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int*, 2010. 106: 779.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089110/>
282. Eggener, S.E., et al. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer*, 2007. 109: 528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17177200/>
283. Oechsle, K., et al. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. *Eur Urol*, 2011. 60: 850.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704446/>
284. Nicolai, N., et al. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int*, 2009. 104: 340.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239440/>
285. Beck, S.D., et al. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 6149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135481/>
286. Fizazi, K., et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy- results from an international study group. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 2647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352956/>
287. Stenning, S.P., et al. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer*, 1998. 83: 1409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9762943/>
288. Miller, K.D., et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 1427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193335/>
289. Fizazi, K., et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol*, 2014. 25: 987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595454/>
290. Mead, G.M., et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer*, 2005. 93: 178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15999102/>
291. Pico, J.L., et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol*, 2005. 16: 1152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928070/>
292. Lorch, A., et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 800.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291076/>
293. Oechsle, K., et al. Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk non-seminomatous germ cell tumor. *Oncology*, 2010. 78: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215785/>
294. Agarwala, A.K., et al. Salvage chemotherapy with high-dose carboplatin and etoposide with peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed pure seminoma. *Am J Clin Oncol*, 2011. 34: 286.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20523207/>

295. Berger, L.A., et al. First salvage treatment in patients with advanced germ cell cancer after cisplatin-based chemotherapy: analysis of a registry of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014. 140: 1211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24696231/>
296. Massard, C., et al. Tumor marker kinetics predict outcome in patients with relapsed disseminated non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol*, 2013. 24: 322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23104726/>
297. Necchi, A., et al. Prognostic impact of progression to induction chemotherapy and prior paclitaxel therapy in patients with germ cell tumors receiving salvage high-dose chemotherapy in the last 10 years: a study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation Solid Tumors Working Party. *Bone Marrow Transplant*, 2016. 51: 384.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26642334/>
298. Bin Riaz, I., et al. Role of one, two and three doses of high-dose chemotherapy with autologous transplantation in the treatment of high-risk or relapsed testicular cancer: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*, 2018. 53: 1242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703969/>
299. Necchi, A., et al. Combination of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine (TPG) for multiple relapses or platinum-resistant germ cell tumors: long-term outcomes. *Clin Genitourin Cancer*, 2014. 12: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161525/>
300. Mulherin, B.P., et al. Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *Am J Clin Oncol*, 2015. 38: 373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214082/>
301. Lorch, A., et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 2778.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602082/>
302. Oldenburg, J., et al. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 5503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158535/>
303. Oldenburg, J., et al. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer*, 2006. 94: 820.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16508636/>
304. George, D.W., et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12506179/>
305. Lee, A.H., et al. The value of central histopathological review of testicular tumours before treatment. *BJU Int*, 1999. 84: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444128/>
306. Lipphardt, M.E., et al. Late relapse of testicular cancer. *World J Urol*, 2004. 22: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15064970/>
307. Fossa, S.D., et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer*, 1999. 85: 988.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10091779/>
308. Bokemeyer, C., et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*, 1997. 15: 1449.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193339/>
309. Hartmann J.T., et al. Multidisciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumour (GCT) origin. *Proc Ann Soc Clin Oncol*, 2003. 22: Abstract 1607. [No abstract available].
310. Honecker, F., et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018. 29: 1658.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113631/>
311. Hale, G.R., et al. Lymph node imaging in testicular cancer. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: 864.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30456189/>
312. Thomas, K.L., et al. The role of diagnostic imaging in the primary testicular cancer: initial staging, response assessment and surveillance. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: S3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055480/>

313. Laukka, M., et al. Comparison between CT and MRI in detection of metastasis of the retroperitoneum in testicular germ cell tumors: a prospective trial. *Acta Oncol*, 2020. 59: 660.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32048533/>
314. Loughrey, G.J., et al. The value of specialist oncological radiology review of cross-sectional imaging. *Clin Radiol*, 1999. 54: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10201861/>
315. Larsen, S.K.A., et al. Ten years of experience with MRI follow-up of testicular cancer stage I: a retrospective study and an MRI protocol with DWI. *Acta Oncol*, 2020. 59: 1374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684054/>
316. Mortensen, M.S., et al. Late Relapses in Stage I Testicular Cancer Patients on Surveillance. *Eur Urol*, 2016. 70: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996661/>
317. Travis, L.B., et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102: 1114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585105/>
318. Oldenburg, J., et al. Personalizing, not patronizing: the case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. *Ann Oncol*, 2015. 26: 833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25378299/>
319. Hiester, A., et al. Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumours after 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin versus primary retroperitoneal lymph node dissection - A 13-year follow-up analysis of a phase III trial cohort. *Eur J Cancer*, 2021. 155: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371444/>
320. Agrawal, V., et al. Adverse Health Outcomes Among US Testicular Cancer Survivors After Cisplatin-Based Chemotherapy vs Surgical Management. *JNCI Cancer Spectr*, 2020. 4: pkz079.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190815/>
321. Kerns, S.L., et al. Relationship of Cisplatin-Related Adverse Health Outcomes With Disability and Unemployment Among Testicular Cancer Survivors. *JNCI Cancer Spectr*, 2020. 4: pkaa022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32704617/>
322. Hagnes, H.S., et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 3752.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008318/>
323. Hellesnes, R., et al. Metachronous Contralateral Testicular Cancer in the Cisplatin Era: A Population- Based Cohort Study. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 308.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356420/>
324. Blok, J.M., et al. Dose-Dependent Effect of Platinum-Based Chemotherapy on the Risk of Metachronous Contralateral Testicular Cancer. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119475/>
325. Bright, C.J., et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797674/>
326. Hauptmann, M., et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer*, 2015. 112: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349972/>
327. Fung, C., et al. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 3807.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24043737/>
328. Groot, H.J., et al. Risk of Solid Cancer After Treatment of Testicular Germ Cell Cancer in the Platinum Era. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 2504.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29989856/>
329. Zhang, L., et al. Second cancers and causes of death in patients with testicular cancer in Sweden. *PLoS One*, 2019. 14: e0214410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921367/>
330. Necchi, A., et al. Secondary malignancies after high-dose chemotherapy in germ cell tumor patients: a 34-year retrospective study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*, 2018. 53: 722.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367713/>
331. Milano, M.T., et al. Solid and Hematologic Neoplasms After Testicular Cancer: A US Population- Based Study of 24 900 Survivors. *JNCI Cancer Spectr*, 2020. 4: pkaa017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32455335/>

332. Howard, R., et al. Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients. *Ann Epidemiol*, 2008. 18: 416.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18433667/>
333. Kollmannsberger, C., et al. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 3386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9779717/>
334. Nichols, C.R., et al. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7677934/>
335. Fossa, S.D., et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99: 533.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405998/>
336. O'Sullivan, J.M., et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*, 2003. 14: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12488299/>
337. Haugnes, H.S., et al. Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2779.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414680/>
338. Necchi, A., et al. Effect of Bleomycin Administration on the Development of Pulmonary Toxicity in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Receiving First-Line Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Studies. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692810/>
339. Lauritsen, J., et al. Pulmonary Function in Patients With Germ Cell Cancer Treated With Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903578/>
340. Calaway, A.C., et al. Risk of Bleomycin-Related Pulmonary Toxicities and Operative Morbidity After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Patients With Good-Risk Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 2950.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156983/>
341. Kwan, E.M., et al. Impact of Granulocyte-colony Stimulating Factor on Bleomycin-induced Pneumonitis in Chemotherapy-treated Germ Cell Tumors. *Clin Genitourin Cancer*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943331/>
342. Fossa, S.D., et al. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *Br J Cancer*, 2004. 90: 607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14760372/>
343. Kerns, S.L., et al. Cumulative Burden of Morbidity Among Testicular Cancer Survivors After Standard Cisplatin-Based Chemotherapy: A Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617189/>
344. van den Belt-Dusebout, A.W., et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16421423/>
345. Feldman, D.R., et al. Predicting Cardiovascular Disease Among Testicular Cancer Survivors After Modern Cisplatin-based Chemotherapy: Application of the Framingham Risk Score. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29534941/>
346. Haugnes, H.S., et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol*, 2007. 18: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060482/>
347. Alberti, K.G., et al. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*, 2005. 366: 1059.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16182882/>
348. Bogefors, C., et al. Hypogonadism in testicular cancer patients is associated with risk factors of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Andrology*, 2017. 5: 711.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544654/>
349. Sprauten, M., et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184390/>
350. Bjerring, A.W., et al. The cardiac impact of cisplatin-based chemotherapy in survivors of testicular cancer: a 30-year follow-up. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021. 22: 443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33152065/>

351. Stelwagen, J., et al. Vascular aging in long-term survivors of testicular cancer more than 20 years after treatment with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer*, 2020. 123: 1599.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921790/>
352. Adams, S.C., et al. Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. *Cancer*, 2017. 123: 4057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708930/>
353. Thorsen, et al. Thromboembolic events after high-intensity training during cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 4551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32525564/>
354. Teutsch, C., et al. Raynaud's phenomenon as a side effect of chemotherapy with vinblastine and bleomycin for testicular carcinoma. *Cancer Treat Rep*, 1977. 61: 925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/70274/>
355. Adoue, D., et al. Bleomycin and Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med*, 1984. 100: 770.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6201095/>
356. Vogelzang, N.J., et al. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med*, 1981. 95: 288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6168223/>
357. Brydoy, M., et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101: 1682.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940282/>
358. Hjelle, L.V., et al. Long-term serum platinum changes and their association with cisplatin-related late effects in testicular cancer survivors. *Acta Oncol*, 2018. 57: 1392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29775128/>
359. Skalleberg, J., et al. Speech perception 30 years after cisplatin-based chemotherapy in adults: limited clinical relevance of long-term ototoxicity? *Acta Oncol*, 2021. 60: 426.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617403/>
360. Skalleberg, J., et al. The Relationship Between Cisplatin-related and Age-related Hearing Loss During an Extended Follow-up. *Laryngoscope*, 2020. 130: E515.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065408/>
361. Oldenburg, J., et al. Genetic variants associated with cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics*, 2008. 9: 1521.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18855538/>
362. Oldenburg, J., et al. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 708.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17228018/>
363. Trendowski, M.R., et al. Clinical and Genome-Wide Analysis of Multiple Severe Cisplatin-Induced Neurotoxicities in Adult-Onset Cancer Survivors. *Clin Cancer Res*, 2020. 26: 6550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998964/>
364. Amidi, A., et al. Changes in cognitive functions and cerebral grey matter and their associations with inflammatory markers, endocrine markers, and APOE genotypes in testicular cancer patients undergoing treatment. *Brain Imaging Behav*, 2017. 11: 769.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240852/>
365. Perry, D.J., et al. Enhanced bleomycin toxicity during acute renal failure. *Cancer Treat Rep*, 1982. 66: 592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6174233/>
366. Bennett, W.M., et al. Fatal pulmonary bleomycin toxicity in cisplatin-induced acute renal failure. *Cancer Treat Rep*, 1980. 64: 921.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6160913/>
367. Ichioka, D., et al. Possible risk of overestimation of renal function using cystatin C-based eGFR in testicular cancer survivors treated with cisplatin-based chemotherapy. *Clin Exp Nephrol*, 2018. 22: 727.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28948387/>
368. Garcia, S.L., et al. Prediction of Nephrotoxicity Associated With Cisplatin-Based Chemotherapy in Testicular Cancer Patients. *JNCI Cancer Spectr*, 2020. 4: pkaa032.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617516/>
369. Vidal, A.D., et al. Long-term outcome of patients with clinical stage I high-risk nonseminomatous germ-cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy. *Ann Oncol*, 2015. 26: 374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25392157/>

370. Bandak, M., et al. Longitudinal Changes in Serum Levels of Testosterone and Luteinizing Hormone in Testicular Cancer Patients after Orchiectomy Alone or Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. *Eur Urol Focus*, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753832/>
371. Skott, J.W., et al. Quality of Life in Long-Term Testicular Cancer Survivors With Compensated Leydig Cell Dysfunction. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293923/>
372. Wiechno, P.J., et al. Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchiectomy for a testicular tumor. *Med Oncol*, 2017. 34: 84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389909/>
373. Bandak, M., et al. Leydig cell dysfunction, systemic inflammation and metabolic syndrome in long-term testicular cancer survivors. *Eur J Cancer*, 2017. 84: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28772110/>
374. Walsh, J.S., et al. Testosterone replacement in young male cancer survivors: A 6-month double-blind randomised placebo-controlled trial. *PLoS Med*, 2019. 16: e1002960. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714912/>
375. Bandak, M., et al. A randomized double-blind study of testosterone replacement therapy or placebo in testicular cancer survivors with mild Leydig cell insufficiency (Einstein-intervention). *BMC Cancer*, 2017. 17: 461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673265/>
376. Orre, I.J., et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *J Psychosom Res*, 2008. 64: 363. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18374735/>
377. Abu Zaid, M., et al. Adverse Health Outcomes in Relationship to Hypogonadism After Chemotherapy: A Multicenter Study of Testicular Cancer Survivors. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019. 17: 459. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085753/>
378. Sprauten, M., et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 571. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419125/>
379. Smith, A.B., et al. A systematic review of quantitative observational studies investigating psychological distress in testicular cancer survivors. *Psychooncology*, 2018. 27: 1129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171109/>
380. Vehling, S., et al. Anxiety and depression in long-term testicular germ cell tumor survivors. *Gen Hosp Psychiatry*, 2016. 38: 21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439320/>
381. Bandak, M., et al. Sexual Function in a Nationwide Cohort of 2,260 Survivors of Testicular Cancer after 17 Years of Followup. *J Urol*, 2018. 200: 794. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730199/>
382. Dahl, A.A., et al. Aspects of posttraumatic stress disorder in long-term testicular cancer survivors: cross-sectional and longitudinal findings. *J Cancer Surviv*, 2016. 10: 842. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920871/>
383. Kreiberg, M., et al. Psychological stress in long-term testicular cancer survivors: a Danish nationwide cohort study. *J Cancer Surviv*, 2020. 14: 72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748852/>
384. Raphael, M.J., et al. Long-Term Mental Health Service Utilization Among Survivors of Testicular Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 779. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507821/>
385. Bandak, M., et al. Sexual Function and Quality of Life in a National Cohort of Survivors of Bilateral Testicular Cancer. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482585/>
386. Rosenberg, C., et al. Chromosomal constitution of human spermatocytic seminomas: Comparative genomic hybridization supported by conventional and interphase cytogenetics. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 1998. 23: 286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9824200/>
387. Moch, H., et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs- Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 2016. 70: 93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935559/>
388. Grogg, J.B., et al. A systematic review of treatment outcomes in localised and metastatic spermatocytic tumors of the testis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019. 145: 3037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31646373/>

389. Idrees, M.T., et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular non-germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*, 2017. 70: 513.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27801954/>
390. Ruf, C.G., et al. Leydig-cell tumour of the testis: retrospective analysis of clinical and therapeutic features in 204 cases. *World J Urol*, 2020. 38: 2857.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960106/>
391. Fankhauser, C.D., et al. Risk Factors and Treatment Outcomes of 1,375 Patients with Testicular Leydig Cell Tumors: Analysis of Published Case Series Data. *J Urol*, 2020. 203: 949.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845841/>
392. Grogg, J., et al. Sertoli Cell Tumors of the Testes: Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Outcomes in 435 Patients. *Oncologist*, 2020. 25: 585.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043680/>
393. Grogg, J.B., et al. Risk factors and treatment outcomes of 239 patients with testicular granulosa cell tumors: a systematic review of published case series data. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020. 146: 2829.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719989/>
394. Zhang, M., et al. Testicular fibrothecoma: a morphologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: 1208.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715159/>
395. Bhambhani, H.P., et al. Primary malignancies of the epididymis: clinical characteristics and prognostic factors. *Can J Urol*, 2021. 28: 10522.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625342/>
396. Chowdhry, V.K., et al. Testicular, Spermatic Cord, and Scrotal Soft Tissue Sarcomas: Treatment Outcomes and Patterns of Failure. *Sarcoma*, 2021. 2021: 8824301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33746565/>
397. Radaelli, S., et al. Prognostic factors and outcome of spermatic cord sarcoma. *Ann Surg Oncol*, 2014. 21: 3557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24802908/>
398. Bharti, J.N., et al. Cytomorphological spectrum of epididymal nodules: An institution's experience. *Cytojournal*, 2017. 14: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259652/>
399. Tsili, A.C., et al. MRI of the scrotum: Recommendations of the ESUR Scrotal and Penile Imaging Working Group. *Eur Radiol*, 2018. 28: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698942/>
400. Grogg, J.B., et al. Clinicopathological characteristics and outcomes in men with mesothelioma of the tunica vaginalis testis: analysis of published case-series data. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021. 147: 2671.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559739/>

11. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по раку яичка предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

12. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по раку полового члена

O.W. Hakenberg (председатель), E. Compérat, S. Minhas, A. Necchi,
C. Protzel, N. Watkin (вице-председатель)

Помощники в составлении рекомендаций: R. Robinson

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.И. Волкова

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
1.1.	Цели и задачи	4
1.2.	Состав рабочей группы	4
1.3.	Доступные публикации	4
1.4.	История публикаций	4
1.5.	Резюме по изменениям	4
2.	МЕТОДЫ	6
2.1.	Поиск данных	6
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	6
3.1.	Определение рака полового члена	6
3.2.	Эпидемиология	7
3.3.	Факторы риска и профилактика	8
3.4.	Патоморфология	9
3.4.1.	Подготовка препарата	10
3.4.2.	Морфологическое заключение	10
3.4.3.	Определение степени злокачественности	10
3.4.4.	Морфологические прогностические факторы	11
3.4.5.	Рак полового члена и вирус папилломы человека	11
3.4.6.	Биопсия полового члена	12
3.4.7.	Интраоперационное гистологическое исследование срезов	12
3.4.8.	Рекомендации по патоморфологическому исследованию препарата	12
4.	СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ	12
4.1.	Классификация TNM	12
4.2.	Рекомендации по стадированию и классификации	13
5.	ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ	14
5.1.	Первичная опухоль	14
5.2.	Регионарные лимфоузлы	14
5.2.1.	Непальпируемые лимфоузлы	14
5.2.2.	Пальпируемые лимфоузлы	14
5.3.	Отдаленные метастазы	14
5.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию рака полового члена	15
6.	ЛЕЧЕНИЕ	15
6.1.	Первичная опухоль	15
6.1.1.	Лечение поверхностного неинвазивного рака (карцинома <i>in situ</i>)	15
6.1.2.	Лечение инвазивного рака, ограниченного головкой (категория Ta/T1a)	16
6.1.2.1.	Интраоперационное гистологическое исследование срезов	16
6.1.2.2.	Ширина отрицательного хирургического края	16
6.1.3.	Результаты различных методов хирургического органосохраняющего лечения	16
6.1.3.1.	Лазерная терапия	16
6.1.3.2.	Микрографическая хирургия по Мохсу	17
6.1.3.3.	Реконструкция головки	17
6.1.3.4.	Глансэктомия	17
6.1.3.5.	Резекция полового члена	17
6.1.3.6.	Резюме по результатам хирургического лечения	17
6.1.4.	Результаты лучевой терапии при раке полового члена стадии T1 и T2	18
6.1.5.	Рекомендации по лечению неинвазивного и локализованного поверхностно-инвазивного рака полового члена (T2–T4)	19

6.1.5.1.	Лечение инвазивного рака, ограниченного губчатым телом/головкой (категория T2)	19
6.1.5.2.	Лечение рака с инвазией кавернозного тела и/или уретры (категория T2)	19
6.1.5.3.	Лечение местнораспространенного рака с инвазией прилежащих структур (категория T4)	19
6.1.5.4.	Местный рецидив заболевания после органосохраняющего хирургического лечения	19
6.1.6.	Рекомендации по лечебной тактике в зависимости от стадии рака полового члена	19
6.2.	Регионарные лимфоузлы	20
6.2.1.	Клинически неизмененные паховые лимфоузлы (cN0)	20
6.2.1.1.	Наблюдение	20
6.2.1.2.	Инвазивное стадирование лимфоузлов	21
6.2.2.	Пальпируемые паховые лимфоузлы (cN1/cN2)	21
6.2.2.1.	Радикальная паховая лимфодиссекция	21
6.2.2.2.	Тазовая лимфодиссекция	22
6.2.2.3.	Адъювантное лечение	22
6.2.3.	Фиксированные паховые лимфоузлы (cN3)	22
6.2.4.	Рецидив поражения лимфоузлов	22
6.2.5.	Роль лучевой терапии в лечении регионарного рецидива	23
6.2.6.	Рекомендации по лечению регионарных метастазов	23
6.3.	Химиотерапия	23
6.3.1.	Адъювантная химиотерапия у пациентов с поражением лимфоузлов после радикальной паховой лимфодиссекции	23
6.3.2.	Неoadъювантная химиотерапия у пациентов с фиксированными лимфоузлами или регионарным рецидивом	24
6.3.3.	Паллиативная химиотерапия при распространенном и рецидивном раке	25
6.3.4.	Интраартериальная химиотерапия	25
6.3.5.	Таргетная терапия	25
6.3.6.	Рекомендации по химиотерапии рака полового члена	25
7.	НАБЛЮДЕНИЕ	25
7.1.	Обоснования для наблюдения	25
7.1.1.	Когда и как наблюдать	26
7.1.2.	Рецидив первичной опухоли	26
7.1.3.	Регионарный рецидив	26
7.1.4.	Рекомендации по наблюдению за больными раком полового члена	26
7.2.	Качество жизни	27
7.2.1.	Последствия лечения рака полового члена	27
7.2.2.	Сексуальная активность и качество жизни после лазерного лечения рака полового члена	27
7.2.3.	Сексуальная активность после реконструкции головки	27
7.2.4.	Сексуальная активность после удаления головки	28
7.2.5.	Сексуальная функция после резекции полового члена	28
7.2.6.	Качество жизни и сексуальная функция после резекции полового члена	28
7.2.7.	Качество жизни после резекции полового члена	28
7.3.	Операции по тотальному восстановлению полового члена	28
7.4.	Специализированная помощь	29
8.	ЛИТЕРАТУРА	29
9.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	39
10.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	40

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа экспертов Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по раку полового члена (РПЧ) подготовила настоящие рекомендации с целью предоставить современную информацию по диагностике и лечению плоскоклеточного РПЧ.

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по РПЧ состоит из международной многопрофильной команды экспертов, включая морфолога и онколога. Члены рабочей группы выбраны на основании их опыта, чтобы представлять специалистов, занимающихся лечением пациентов с подозрением на рак полового члена. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/penile-cancer/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей (самая последняя датируется 2014 г. [1]), а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>.

1.4. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по раку полового члена в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2017 г.

1.5. Резюме по изменениям

Основные изменения в настоящих рекомендациях: глава 3 «Эпидемиология, этиология и патогенез»: добавлена новая информация по различным гистологическим подтипам РПЧ, факторам риска и связи с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

В следующих разделах добавлены и изменены рекомендации:

3.4.8. Рекомендации по патоморфологическому исследованию препарата

Рекомендации	СР
При патоморфологическом исследовании препарата РПЧ необходимо проводить анализ на ВПЧ	Сильная
В патоморфологическом заключении при РПЧ необходимо указывать подтип плоскоклеточного рака	Сильная
При патоморфологическом исследовании препарата РПЧ необходимо оценивать хирургический край, включая его ширину	Сильная

4.2. Рекомендации по стадированию и классификации

Рекомендации	СР
Заключение патоморфологического исследования РПЧ должно включать стадию pTNM и степень злокачественности	Сильная

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию рака полового члена

Рекомендации	Ср
Первичная опухоль	
Физикальное обследование с описанием морфологических характеристик, степени распространения и инвазии полового члена	Сильная
Узи в режиме доплера или мрт на фоне искусственной эрекции в отдельных случаях, если планируется органосохраняющая операция	Слабая
Паховые лу	
Физикальное исследование паховых областей с обеих сторон с описанием числа, стороны поражения и характеристик лимфоузлов: <ul style="list-style-type: none"> • Если лу не пальпируются, показано инвазивное стадирование у пациентов промежуточного и высокого риска; • Если лу пальпируются, показана кт органов таза или пэт/кт 	Сильная
Отдаленные метастазы	
При наличии метастазов в паховых лу для стадирования показана кт органов брюшной полости и малого таза, а также рентгенография/кт органов грудной клетки. В качестве альтернативы можно выполнить пэт/кт	Сильная
Пациентам с системным процессом или выраженными симптомами показано выполнение остеосцинтиграфии	

6.2.6. Рекомендации по лечению регионарных метастазов

Регионарные ЛУ	Лечебная тактика	СР
Паховые ЛУ не пальпируются (cN0)	Tis, TaG1, T1G1: наблюдение	Сильная
	> T1G2: инвазивное стадирование путем двусторонней модифицированной паховой лимфодиссекции или динамической биопсии сторожевого ЛУ	Сильная
Паховые ЛУ пальпируются (cN1/cN2)	Радикальная тазовая лимфодиссекция	Сильная
Пациенты с фиксированными ЛУ (cN3)	Неoadъювантная химиотерапия с последующей радикальной тазовой лимфодиссекцией при наличии ответа	Слабая
Тазовые ЛУ	Ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция при наличии двух и более метастазов в ЛУ на одной стороне (pN2) или экстракапсулярного прорастания (pN3)	Сильная
Адъювантная химиотерапия	Показана при стадии pN2-3 после радикальной лимфодиссекции	Сильная
Лучевая терапия	Не показана при поражении ЛУ у пациентов с РПЧ	Сильная

6.3.6. Рекомендации по химиотерапии рака полового члена

Рекомендации	СР
При стадии pN2-3 показана адъювантная химиотерапия после радикальной лимфодиссекции (3–4 цикла по схеме «цисплатин, таксаны и 5-ФУ или изофосфамид»)	Сильная
При системном процессе показана паллиативная химиотерапия	Слабая

Рабочая группа ЕАУ провела систематический обзор «Риски и преимущества адъювантной лучевой терапии после паховой лимфодиссекции при раке полового члена с поражением лимфоузлов» [2]. Хотя обзор опубликован не полностью, на его основе изменена информация в разделе 6.2.2.3 «Адъювантное лечение».

Этот обзор проводился по стандартной методологии Кокрана; <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

2. Методы

2.1. Поиск данных

При составлении рекомендаций по РПЧ 2018 г. посредством структурированного поиска найдены, объединены и проанализированы новые данные. Для анализа исследований, в которых представлены данные по раку полового члена, рабочая группа провела обширный литературный поиск, охватывающий все вопросы рекомендаций, в базах данных Medline, Embase, центральном реестре и базе данных систематических обзоров Кокрана за период с 1 ноября 2013 г. по 20 сентября 2016 г. Всего найдено и проанализировано 838 статей, из которых 29 публикаций включены в настоящие рекомендации.

С помощью обновленной научной базы эксперты полностью пересмотрели рекомендации, вместе с рядом национальных и международных рекомендаций по РПЧ (Национальная всеобщая онкологическая сеть [3], Французская ассоциация урологов [4] и Европейское общество медицинской онкологии [5]).

В пересмотр 2018 г. отдел ЕАУ по рекомендациям внедрил модифицированную методологию GRADE во все 20 разделов рекомендаций [6, 7]. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [8];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [9]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Определение рака полового члена

РПЧ представлен преимущественно плоскоклеточным типом, хотя также описаны другие гистологические варианты с различными клиническими проявлениями и течением (табл. 1). Он обычно возникает в эпителии крайней плоти и головки полового члена.

Таблица 1. Гистологические подтипы РПЧ, их частота и прогноз

Подтип	Частота (% случаев)	Прогноз
Классический плоскоклеточный рак	48–65	Зависит от локализации, стадии и степени злокачественности
Базалоидный	4–10	Плохой прогноз, часто раннее поражение паховых ЛУ [10]
Бородавчатый	7–10	Хороший прогноз, редко метастазирует
Веррукозный	3–8	Хороший прогноз, не метастазирует
Папиллярный	5–15	Хороший прогноз, редко метастазирует
Саркоматоидный	1–3	Очень плохой прогноз, ранние сосудистые метастазы
Смешанный	9–10	Гетерогенная группа
Псевдогиперпластический	< 1	Крайняя плоть, связан с ксеротическим баланитом, хороший прогноз, метастазы не описаны
Веретенклеточный	< 1	Вариант веррукозной карциномы, хороший прогноз, метастазы не описаны

Псевдогландулярный	< 1	Карцинома высокой степени злокачественности, рано метастазирует, плохой прогноз
Бородавчато-базалоидный	9–14	Плохой прогноз, высокий потенциал к метастазированию [11] (выше, чем при бородавчатом типе, ниже, чем при базалоидном типе)
Аденосквамозный	< 1	Центральная и перимеатальная часть головки, карцинома высокой степени злокачественности, высокий потенциал к метастазированию, но низкая смертность
Мукоэпидермоидный	< 1	Высокая агрессивность, плохой прогноз
Светлоклеточный вариант РПЧ	1–2	Крайне редкий вариант, связан с ВПЧ, агрессивный, рано метастазирует, плохой прогноз, зависит от локализации, часто поражает ЛУ [12]

3.2. Эпидемиология

В западных странах РПЧ является редкой патологией с заболеваемостью менее 1,0 на 100 000 мужчин в Европе и США [13, 14]. Однако в Европе в ряде областей показатели выше (рис. 1) [15]. Согласно последнему отчету, заболеваемость РПЧ в Скандинавии составляет около 2 на 100 000 мужчин. В Северной Америке заболеваемость также зависит от расовой и этнической принадлежности: наибольший уровень заболеваемости РПЧ выявлен среди латиноамериканцев (1,01 на 100 000), за которыми следуют жители Аляски и коренные американские индейцы (0,77 на 100 000), афроамериканцы (0,62 на 100 000) и белые мужчины (0,51 на 100 000). В отличие от развитых западных стран в некоторых регионах мира, таких как Южная Америка, Юго-Восточная Азия и страны Африки, заболеваемость РПЧ намного выше и может составлять 1–2% от всех злокачественных новообразований у мужчин [15]. Стандартизованная заболеваемость составляет 0,7–3,0 на 100 000 населения в Индии, 8,3 на 100 000 в Бразилии. Еще выше заболеваемость в Уганде, где РПЧ является наиболее часто выявляемой формой рака у мужчин [15, 16].

В США уровень общей заболеваемости уменьшился с 0,84 на 100 000 в 1973–1982 гг. до 0,69 на 100 000 в 1983–1992 гг., с последующим снижением до 0,58 на 100 000 в 1993–2002 гг. [13]. В европейских странах уровень заболеваемости с 1980-х гг. был стабильным [14]. В последнее время отмечается увеличение заболеваемости в Дании [17] и Великобритании (на 21% с 1979 по 2009 г.) [18].

Уровень заболеваемости увеличивается с возрастом [14], с максимальными показателями в 60–70 лет. Тем не менее описаны случаи развития болезни у молодых людей [19]. Заболеваемость РПЧ выше в странах с высокой распространенностью вируса папилломы человека (ВПЧ), и этим могут объясняться различия в показателях, поскольку распространенность ВПЧ по всему миру значительно отличается [13]. Примерно 1/3 случаев РПЧ связано с канцерогенным влиянием ВПЧ [20]. При этом отсутствуют данные о корреляции между РПЧ и ВИЧ или синдромом приобретенного иммунодефицита.

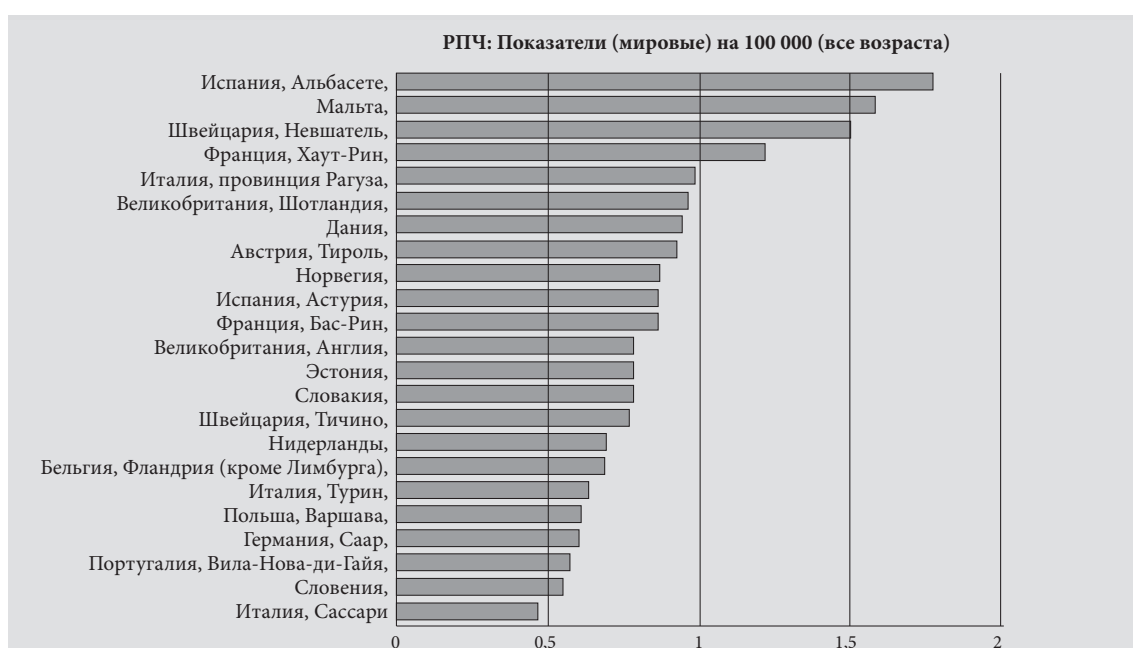


Рис. 1. Заболеваемость раком полового члена в Европейском регионе (общие мировые показатели)*

* Адаптировано из [15].

3.3. Факторы риска и профилактика

Описан ряд факторов риска развития РПЧ [21] (табл. 2) (уровень доказательности (УД): 2а).

Таблица 2. Известные этиологические и эпидемиологические факторы риска развития РПЧ

Фактор риска	Значимость	Литература
Фимоз	ОР 11–16 по сравнению с отсутствием фимоза	[22–24]
Хронические воспалительные заболевания (баланопостит, связанный с фимозом) Облитерирующий ксеротический баланит (склероатрофический лишай)	Риск	[25]
Лечение различных кожных заболеваний, например псориаза, с использованием спорапена и фототерапии (ультрафиолет А)	Повышение риска в 9,51 раза после > 250 сеансов	[26]
Курение	Пятикратное повышение риска (95% ДИ 2,0–10,1) по сравнению с некурящими	[22, 23, 27]
ВПЧ и остроконечные кондиломы	22,4% при веррукозном плоскоклеточном раке 36–66,3% при бородавчато-базалоидном раке	[13, 28]
Сельская местность, низкий социально-экономический статус, неженатый		[29–32]
Большое количество партнеров, раннее начало половой жизни	Трех-пятикратное повышение риска РПЧ	[21, 23, 35]

ВПЧ представляет собой важный фактор риска развития РПЧ [34]. Наличие ДНК ВПЧ выявлено в 70–100% случаев интраэпителиальной неоплазии и 30–40% случаев инвазивного РПЧ (УД: 2а). ВПЧ выступает в роли кофактора в канцерогенезе некоторых вариантов РПЧ [19] посредством взаимодействия с онкогенами и опухоль-супрессорными генами (p16, p53, Rb) [28, 35]. Частота положительных тестов на ВПЧ отличается в различных гистологических подтипах плоскоклеточного РПЧ. ВПЧ выступает в роли кофактора в канцерогенезе нескольких вариантов плоскоклеточного РПЧ, но остальные подтипы с ним не связаны. Чаще всего при РПЧ выявляются 16-й и 18-й подтипы ВПЧ [36]. Риск РПЧ повышен у больных с остроконечными кондиломами [37] (УД: 2b).

У больных с ВПЧ-положительным раком показана статистически значимо более высокая пятилетняя канцероспецифическая выживаемость по сравнению с ВПЧ-отрицательным раком (93% и 78%) [38], хотя в другом исследовании не выявлено различий в частоте поражения ЛУ и десятилетней выживаемости [39] (табл. 3). Рак шейки матки у женщин не связан с развитием РПЧ у их партнеров, хотя оба типа рака независимо связаны с инфекцией ВПЧ [40, 41]. Наличие РПЧ у мужчины не повышает риск развития рака шейки матки у женщин-партнеров [42].

Таблица 3. Прогноз при ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных подтипах РПЧ

ВПЧ-отрицательный РПЧ	Прогноз	ВПЧ-положительный РПЧ	Прогноз
Классический плоскоклеточный рак	Летальность 30%	Базалоидный плоскоклеточный рак	Летальность > 50%
Псевдогиперпластический	0%	Папиллярная базалоидная карцинома	
Псевдогландулярный	Летальность > 50%	Бородавчатый	Низкая летальность
Веррукозный	Хороший	Бородавчато-базалоидный	Летальность 30%
Подошвенная веррукозная карцинома	Хороший	Светлоклеточный вариант РПЧ	Летальность 20%
Папиллярная базалоидная карцинома	Хороший	Лимфоэпителиома-подобная карцинома	Неизвестно
Аденосквамозный	Хороший		
Саркоматоидный	Летальность 75%		

В настоящее время, за исключением ряда стран, отсутствуют рекомендации по проведению вакцинации против ВПЧ у мальчиков в связи с различным характером риска развития РПЧ и рака шейки матки, связанных с ВПЧ. Кроме того, необходимо оценить эпидемиологическое влияние вакцинации у девочек [43, 44].

Фимоз сильно коррелирует с развитием инвазивного РПЧ [23, 29, 45, 46], возможно из-за наличия хронической инфекции, хотя поскольку роль смегмы как канцерогена исключена [45]. Распространенность ксеротического баланита у пациентов с РПЧ относительно высока, но он не коррелирует с неблагоприятными морфологическими характеристиками, включая карциному *in situ*. Другие эпидемиологические факторы включают курение, низкий социально-экономический статус и низкий уровень образования [29, 46].

Обрезание в неонатальном возрасте снижает частоту РПЧ, однако не влияет на риск карциномы *in situ* [23]. Наименьшая распространенность РПЧ описана в Израиле среди иудеев (0,3/100 000 в год). В исследовании типа «случай – контроль» показано, что протективное влияние обрезания против инвазивного РПЧ (ОР 0,41), становится намного слабее при включении в анализ только мужчин без наличия фимоза в анамнезе (ОР 0,79; 95% ДИ 0,29–2 [23]). Обрезание во взрослом возрасте не влияет на риск РПЧ.

При обсуждении обрезания в неонатальном возрасте следует учитывать, что при этом удаляется около 50% ткани, из которой развивается РПЧ.

3.4. Патоморфология

Плоскоклеточный рак составляет более 95% случаев злокачественных опухолей полового члена (см. табл. 1). Неизвестно, насколько часто предраковые заболевания предшествуют развитию плоскоклеточного рака (табл. 4) [47–50].

Описаны различные гистологические подтипы плоскоклеточного РПЧ, которые отличаются по характеру роста, агрессивности и связи с ВПЧ (табл. 5). Существуют различные смешанные типы РПЧ, из которых чаще всего встречается бородавчато-базалоидный тип (50–60%). Другие комбинации включают преимущественно веррукозный (гибридный), преимущественно бородавчатый или преимущественно папиллярный рак, а также более редкие сочетания.

Другие злокачественные образования полового члена встречаются намного реже плоскоклеточного РПЧ и включают меланомы, мезенхимальные опухоли, лимфомы и вторичные опухоли (метастазы). Метастазы в половой член чаще встречаются при раке предстательной железы или толстой кишки. Кроме того, описана агрессивная саркома различных типов.

Таблица 4. Предраковые заболевания полового члена (предшествующие)

<p>Заболевания, спорадически приводящие к развитию РПЧ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бовеноидный папулез полового члена • Облитерирующий ксеротический баланит (склероатрофический лишай)
<p>Предопухолевые заболевания (до трети случаев трансформируются в инвазивный плоскоклеточный рак)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенильная интраэпителиальная неоплазия • Гигантская кондилома (Бушке – Левенштейна) • Эритроплазия Кейра • Болезнь Боуэна • Болезнь Педжета (интрадермальный невус)

Таблица 5. Классификация пенильной интраэпителиальной неоплазии (ПеИН)

• ВПЧ-отрицательная ПеИН
◊ Дифференцированная ПеИН
• ВПЧ-положительная ПеИН
◊ Базалоидная ПеИН
• Бородавчатая ПеИН
• Бородавчато-базалоидная ПеИН
• Другие редкие варианты ПеИН (плеоморфная, веретенообразная, светлоклеточная, педжетоидная)

3.4.1. Подготовка препарата

Небольшие опухоли должны быть полностью включены в препарат, а более крупные образования следует разделять на три-четыре блока. ЛУ необходимо полностью включать в препарат для исключения наличия микрометастазов. После окраски следует полностью включать хирургические края [51]. Учитывая редкий характер РПЧ, настоятельно рекомендуется привлекать к исследованию второго морфолога [52].

3.4.2. Морфологическое заключение

Оно должно включать анатомическую локализацию первичной опухоли, гистологический тип/подтип плоскоклеточного РПЧ, степень злокачественности, наличие периуретральной инвазии, глубину инвазии, сосудистую инвазию (венозную/лимфатическую), нерегулярный рост и сторону инвазии, наличие инвазии уретры, инвазии в губчатое/кавернозные тела, состояние хирургического края и p16-статус (табл. 6) [53–56].

Таблица 6. Результаты ВПЧ-положительного и ВПЧ-отрицательного РПЧ

Информация, которую необходимо включать в морфологическое заключение	Рекомендованная	Обязательная
• Клиническая информация • Ранее проведенное лечение (местное лечение, лучевая терапия, химиотерапия)	×	
Хирургическая операция		×
Макроскопические размеры опухоли • Глубина инвазии • Расстояние от базальной мембраны до самой глубокой точки инвазии в мм • Максимальная толщина • Размер опухоли	×	
Название блока	×	
Гистологический тип опухоли		×
Степень злокачественности		×
Микроскопические размеры опухоли • Комбинация макро- и микроскопических размеров		×
Степень инвазии		×
Лимфососудистая инвазия [58, 59]		×
Периневральная инвазия		×
Состояние края (мм)		×
Состояние ЛУ • Размер самого крупного метастаза в ЛУ (не самого лимфоузла) • Количество пораженных ЛУ, экстранодальное прорастание, паховые или тазовые, отдельное описание каждой локализации		×
Стадия TNM		×
p16/ВПЧ		

3.4.3. Определение степени злокачественности

Степень злокачественности опухоли включена в классификацию TNM из-за своей прогностической значимости (табл. 9). Градирование РПЧ зависит в большой степени от морфолога и может быть затруднительным, особенно при опухолях смешанного типа. Для градирования необходимо использовать категории, определенные ВОЗ для РПЧ (табл. 7).

Таблица 7. Рекомендации по определению степени злокачественного плоскоклеточного РПЧ

Характеристика	Степень злокачественности 1	Степень злокачественности 1	Степень злокачественности 1	Саркоматоидная
Клеточная атипия	Легкая	Умеренная	Анаплазия	Саркоматоидная
Степень ороговения	Как правило, выраженная	Менее выраженная	Может присутствовать	Отсутствует
Межклеточные мостики	Большое количество	Редкие	Единичные	Отсутствует
Митотическая активность	Редкая	Повышена	Выраженная	Выраженная
Край опухоли	Выступающий/хорошо определяется	Инфильтративный/плохо определяется	Инфильтративный/плохо определяется	Инфильтративный/плохо определяется

3.4.4. Морфологические прогностические факторы

Морфологический подтип, периневральная инвазия, лимфососудистая инвазия [58], глубина инвазии и гистологическая степень злокачественности являются очень сильными прогностическими факторами неблагоприятного прогноза и канцероспецифической смертности [60]. Степень злокачественности опухоли и лимфососудистая инвазия являются прогностическими факторами развития метастазов. При распространенном процессе часто наблюдаются венозные эмболы. Сильными прогностическими факторами являются стадия N и экстракапсулярное прорастание ЛУ.

Различные варианты плоскоклеточного РПЧ можно разделить на три прогностически разные группы (табл. 8).

Таблица 8. Прогноз различных вариантов плоскоклеточного РПЧ

Плоскоклеточный РПЧ	Благоприятный прогноз	Промежуточный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Характер роста	Деструктивный	Деструктивный	Деструктивный
Частота метастазирования	Низкая	Средняя	Высокая
Риск онкологической летальности	Очень низкий	Промежуточный	Высокий
Варианты плоскоклеточного РПЧ	<ul style="list-style-type: none"> • Веррукозный • Папиллярный • Бородавчатый • Псевдогиперпластическая подошвенная веррукозная карцинома 	<ul style="list-style-type: none"> • Классический плоскоклеточный РПЧ • Смешанные формы • Плеоморфные формы бородавчатой карциномы 	<ul style="list-style-type: none"> • Базалоидный • Саркоматоидный • Аденосквамозный

В настоящее время продолжается дискуссия о том, оказывает ли отрицательное влияние на прогноз инвазия дистального отдела уретры, хотя в литературе нет данных в пользу этой гипотезы [61]. Тем не менее инвазия более проксимального отдела уретры характерна для высокоагрессивного РПЧ с плохим прогнозом (см. табл. 9). Стадия pT3 имеет более неблагоприятный прогноз, чем стадия pT2 [62, 63] (УД: 2b). Прорастание капсулы даже одного ЛУ связано с плохим прогнозом и соответствует стадии pN3 [64–66].

С целью прогнозирования вероятности метастатического поражения паховых ЛУ и пятилетней выживаемости Чаух и соавт. предложили прогностический индекс, который включает степень злокачественности, анатомический уровень инфильтрации и периневральную инвазию [67].

3.4.5. Рак полового члена и вирус папилломы человека

Связь между РПЧ и ВПЧ для разных гистологических вариантов отличается. Высокая частота ВПЧ выявляется при базалоидном (76%), смешанном бородавчато-базалоидном (82%) и бородав-

чатом плоскоклеточном РПЧ (39%). Веррукозный и папиллярный плоскоклеточный рак относятся к ВПЧ-отрицательным вариантам РПЧ. При плоскоклеточном РПЧ чаще всего выявляется ВПЧ 16-го типа (72%), 6-го типа (9%) и 18-го типа (6%). В целом ВПЧ выявляется примерно в трети случаев плоскоклеточного РПЧ, но у пациентов, как правило, определяется несколько типов вируса.

3.4.6. Биопсия полового члена

Перед хирургическим вмешательством диагноз РПЧ необходимо подтверждать биопсией, даже если он не вызывает сомнений. Перед радикальным хирургическим лечением можно выполнить эксцизионную биопсию со срочным гистологическим исследованием срезов. Гистологическое подтверждение РПЧ необходимо для определения тактики лечения, если:

- есть сомнения в природе поражения (например, карцинома *in situ*, метастаз или меланома);
- планируется лечение топическими препаратами, лучевая терапия или лазерная хирургия.

Размеры исследуемого биоптата имеют важное значение, поскольку при среднем размере образца ткани 0,1 см в 91% случаев сложно оценить глубину инвазии, в 30% случаев наблюдается расхождение между оценкой степени дифференцировки при биопсии и гистологическом исследовании после операции, а в 3,5% случаев не удается выявить наличие рака [47]. Кроме того, только в 9–11% случаев можно диагностировать сосудистую или лимфатическую инвазию. Таким образом, хотя пункционная биопсия может быть достаточной при поверхностных образованиях, предпочтительна эксцизионная биопсия, которая должна быть достаточно глубокой для оценки степени инвазии и стадии процесса.

3.4.7. Интраоперационное гистологическое исследование

Целью любого хирургического вмешательства должно быть полное удаление опухоли полового члена с достижением отрицательного хирургического края, который необходимо подтверждать интраоперационно путем срочного гистологического исследования срезов [68]. Ширина отрицательного хирургического края определяется риск-адаптированной стратегией на основании степени злокачественности опухоли. Чтобы хирургический край считался отрицательным, достаточно всего 3 мм ткани, не содержащей опухоли [69].

3.4.8. Рекомендации по патоморфологическому исследованию препарата

Рекомендации	СР
При патоморфологическом исследовании препарата РПЧ необходимо проводить анализ на ВПЧ	Сильная
В патоморфологическом заключении при РПЧ необходимо указывать подтип плоскоклеточного рака	Сильная
При патоморфологическом исследовании препарата РПЧ необходимо оценивать хирургический край, включая его ширину	Сильная

4. Стадирование и классификация

4.1. Классификация TNM

В классификации UICC TNM по РПЧ 2016 г. [51] сделан ряд изменений по сравнению с предыдущей версией. Категория T1 разделена на две прогностически различные группы риска в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии и степени злокачественности (табл. 9). Стадия T2 соответствует инвазии губчатого тела, а стадия T3 определяется как инвазия кавернозного тела вследствие их различного прогноза [62, 63]. При РПЧ в отличие от других опухолей степень злокачественности входит в классификацию TNM для подразделения стадии T1 (табл. 9).

Стадия pN1 устанавливается при наличии метастазов в одном или двух паховых ЛУ с одной стороны, pN2 определяется как метастазы более чем в двух ЛУ с одной или двух сторон, а pN3 – поражение любых тазовых ЛУ с одной или двух сторон или экстракапсулярное прорастание ЛУ вне зависимости от числа пораженных ЛУ [51]. Метастазы в забрюшинные ЛУ классифицируются как экстрарегионарные и соответствуют отдаленным метастазам.

Таблица 9. Клиническая и морфологическая классификация TNM РПЧ 2016 г. [51]

Клиническая классификация
Т – первичная опухоль
<p>Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли</p> <p>T0 – первичная опухоль не определяется</p> <p>Tis – карцинома <i>in situ</i></p> <p>Ta – неинвазивная веррукозная карцинома*</p> <p>T1 – опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань</p> <p>T1a – опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань без признаков лимфоваскулярной инвазии и не является низкодифференцированной</p> <p>T1b – опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань с лимфоваскулярной инвазией либо является низкодифференцированной</p> <p>T2 – опухоль врастает в губчатое тело с инвазией уретры или без нее</p> <p>T3 – опухоль врастает в кавернозное тело с инвазией уретры или без нее</p> <p>T4 – опухоль распространяется на другие окружающие структуры</p>
N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)
<p>Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ</p> <p>N0 – нет пальпируемых или визуально увеличенных паховых ЛУ</p> <p>N1 – имеется подвижный пальпируемый паховый ЛУ с одной стороны</p> <p>N2 – имеются множественные или двусторонние подвижные пальпируемые паховые ЛУ</p> <p>N3 – неподвижный конгломерат паховых ЛУ или увеличение тазовых ЛУ, одностороннее или двустороннее</p>
M – отдаленные метастазы
<p>M0 – нет признаков наличия отдаленных метастазов</p> <p>M1 – имеются отдаленные метастазы</p>
Патоморфологическая классификация
<p>Патоморфологические категории Т соответствуют клиническим категориям Т</p> <p>Категории рN основываются на данных биопсии или лимфодиссекции</p>
рN – регионарные ЛУ
<p>рNx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ</p> <p>рN0 – нет метастазов в регионарных ЛУ</p> <p>рN1 – метастаз в одном или двух паховых ЛУ</p> <p>рN2 – метастазы более чем в двух паховых ЛУ или двустороннее поражение паховых ЛУ</p> <p>рN3 – метастаз в одном или нескольких тазовых ЛУ, одно- или двустороннее экстранодальное прорастание или распространение метастаза пахового ЛУ</p>
рM – отдаленные метастазы
<p>рM1 – наличие отдаленных метастазов</p>
G – гистологическая градация
<p>Gx – недостаточно данных для оценки гистологической дифференцировки</p> <p>G1 – высокодифференцированная опухоль</p> <p>G2 – умеренно дифференцированная опухоль</p> <p>G3 – низкодифференцированная опухоль</p> <p>G4 – недифференцированная опухоль</p>

* Веррукозная карцинома не обладает деструктивным ростом.

4.2. Рекомендации по стадированию и классификации

Рекомендации	СР
Заключение патоморфологического исследования РПЧ должно включать стадию рTNM и степень злокачественности	Сильная

5. Диагностика и стадирование

При ранней диагностике РПЧ можно радикально пролечить в 80% случаях, но при поражении ЛУ заболевание может стать летальным. Хотя местное лечение может быть радикальным, оно может оказывать крайне негативное влияние на психологическое самочувствие пациента.

5.1. Первичная опухоль

РПЧ часто определяется при осмотре, но он может быть прикрыт крайней плотью при фимозе [24]. Физикальный осмотр должен включать пальпацию полового члена с оценкой степени инвазии и пальпацию паховых областей для исключения лимфаденопатии.

УЗИ позволяет оценить прорастание кавернозных тел [70, 71]. Для исключения инвазии в кавернозные тела при планировании органосохраняющего лечения и определении тактики применяется МРТ на фоне искусственной эрекции, но эта процедура крайне неприятна для пациента [72, 73]. Чувствительность и специфичность МРТ в прогнозировании инвазии кавернозных тел и уретры составляет 82,1% и 73,6% и 62,5% и 82,1% соответственно [74]. УЗИ в режиме цветного доплера превосходит МРТ в выявлении инфильтрации кавернозных тел [75].

5.2. Регионарные лимфоузлы

В физикальное исследование пациентов с подозрением на РПЧ входит тщательная пальпация паховой области на предмет увеличенных паховых ЛУ.

5.2.1. Непальпируемые лимфоузлы

При отсутствии пальпируемых узлов вероятность наличия микрометастазов составляет около 25%. Тем не менее современные методы визуализации недостоверны в определении микрометастазов, хотя они помогают пациентам с ожирением, у которых пальпация невозможна или затруднительна:

- УЗИ паховой области (частота 7,5 МГц) позволяет выявить изменения в нескольких увеличенных ЛУ. Отношение продольного/поперечного диаметра и отсутствие ворот паховых ЛУ обладают достаточно высокой специфичностью [76];
- стандартные КТ и МРТ не способны достоверно выявить микрометастазы [77];
- ПЭТ/КТ с 18ФДГ не позволяет определить метастазы в ЛУ размером < 10 мм [78, 79].

Дальнейший диагностический поиск у пациентов с неизмененными ЛУ определяется морфологическими факторами риска. Лимфоваскулярная инвазия, местное распространение опухоли и степень злокачественности являются прогностическими факторами поражения ЛУ [80, 81]. Доступные номограммы не обладают необходимой точностью. Пациентам с промежуточным и высоким риском поражения ЛУ требуется инвазивное стадирование (см. раздел 6.2).

5.2.2. Пальпируемые лимфоузлы

При наличии пальпируемых ЛУ необходимо исключить наличие метастазов. При физикальном исследовании необходимо обратить внимание на число пальпируемых ЛУ на каждой стороне и то, фиксированы они или подвижны. Дополнительные методы визуализации не влияют на тактику лечения (см. раздел 6) и обычно не требуются.

Для оценки тазовых ЛУ можно выполнить КТ органов таза. 18ФДГ-ПЭТ/КТ обладает высокой чувствительностью (88–100%) и специфичностью (98–100%) в подтверждении метастазов у пациентов с пальпируемыми паховыми ЛУ [79, 82].

5.3. Отдаленные метастазы

У пациентов с выявленными метастазами в паховых ЛУ следует проводить поиск отдаленных метастазов [83–85] (УД: 2b). Рекомендуются выполнение КТ органов брюшной полости и таза и обзорной рентгенографии органов грудной клетки, хотя КТ органов грудной клетки обладает более высокой чувствительностью. Альтернативным вариантом является ПЭТ-КТ [81].

При РПЧ отсутствуют опухолевые маркеры. Уровень антигена плоскоклеточного рака (SCC Ag) повышен менее чем в 25% случаев. В одном исследовании его уровень не был прогностическим фактором наличия отдаленных метастазов, но хорошо коррелировал с выживаемостью без рецидива у пациентов с поражением ЛУ [86].

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию РПЧ

Рекомендации	СР
Первичная опухоль	
Физикальное обследование с описанием морфологических характеристик, степени распространения и инвазии полового члена	Сильная
УЗИ в режиме доплера или МРТ на фоне искусственной эрекции в отдельных случаях, если планируется органосохраняющая операция	Слабая
Паховые ЛУ	
Физикальное исследование паховых областей с обеих сторон с описанием числа, стороны поражения и характеристик ЛУ: <ul style="list-style-type: none"> • если ЛУ не пальпируются, показано инвазивное стадирование у пациентов промежуточного и высокого риска; • если ЛУ пальпируются, показана КТ органов таза или ПЭТ/КТ 	Сильная
Отдаленные метастазы	
При наличии метастазов в паховых ЛУ для стадирования показана КТ органов брюшной полости и малого таза, а также рентгенография/КТ органов грудной клетки. В качестве альтернативы можно выполнить ПЭТ/КТ	Сильная
Пациентам с системным процессом или выраженными симптомами показано выполнение остеосцинтиграфии	

6. Лечение

6.1. Первичная опухоль

Цели лечения первичного РПЧ включают полное удаление опухоли и как можно более полное сохранение органа, но при этом не должна страдать радикальность лечения. Местный рецидив оказывает незначительное влияние на отдаленную выживаемость, поэтому органосохраняющие подходы считаются оправданными [87].

К настоящему времени не проводилось ни рандомизированных контролируемых исследований, ни обсервационных исследований, в которых бы сравнивали разные методы лечения локализованного РПЧ. Сохранение полового члена дает более высокие функциональные и косметические результаты и его необходимо предлагать в качестве метода первичного лечения пациентам с локализованным РПЧ. Однако к настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали органосохраняющие и радикальные методы лечения.

Во всех случаях необходимо проводить гистологическую диагностику со стадированием местного процесса, особенно при планировании нехирургического лечения. Во время операции обязательно требуется удалить всю опухолевую массу в пределах здоровых тканей. Как правило, проводится раздельное стадирование первичной опухоли и регионарных метастазов.

Методы местного лечения при небольших и локализованных опухолях включают иссечение опухоли, дистанционную лучевую терапию, брахитерапию и лазерную абляцию. Необходимо информировать больных обо всех доступных методах лечения.

6.1.1. Лечение поверхностного неинвазивного рака (карцинома *in situ*)

При карциноме *in situ* в качестве лечения первой линии эффективна местная химиотерапия имиквимодом или 5-ФУ. Перед применением топических препаратов рекомендуется выполнить обрезание. Из-за высоких показателей персистенции и/или рецидива требуется длительное и интенсивное наблюдение. Недостаточная эффективность может свидетельствовать об инвазивном процессе. В ряде случаев развивается выраженный воспалительный ответ [88, 89]. Частота полного ответа при карциноме *in situ* достигает 57% [90] и 74% в случае проведения обрезания и терапии 5-ФУ. При неэффективности топической терапии ее не рекомендуется повторять.

Эффективным методом является лазерная терапия с использованием неодимового иттрий-алюминий-гранат лазера (Nd:YAG) или лазера с диоксидом углерода (CO₂) [91–96]. Можно проводить фотодинамический контроль в сочетании с CO₂-лазером [97]. Для контроля эффективности лечения обязательно проводится повторная биопсия.

Тотальное или частичное удаление головки с реконструкцией проводится в качестве альтернативного метода первичного лечения карциномы *in situ* или повторного лечения при неэффективности топической химиотерапии или лазерной терапии. Реконструкция головки – это хирургический метод, включающий полное удаление железистого эпителия с закрытием головки расщепленным кожным лоскутом или слизистой щеки. После реконструкции головки у пациентов с предполагаемым неинвазивным РПЧ в 20% случаев выявляется инвазивный рак [88].

6.1.2. Лечение инвазивного рака, ограниченного головкой (категория Ta/T1a)

При небольших и локализованных инвазивных опухолях рекомендуется проводить органосохраняющее лечение. При опухолях головки рекомендуется выполнить обрезание. При опухолях, ограниченных крайней плотью, радикальное обрезание может быть излечивающим. До проведения нехирургического лечения обязательно выполняется обрезание. Варианты хирургического лечения включают иссечение опухоли, резекцию и тотальное удаление головки (глансэктомия) с последующей реконструкцией. К методам облучения относят дистанционную лучевую терапию или брахитерапию. При небольших образованиях можно проводить лазерную терапию, но следует учитывать риск более инвазивного процесса.

Выбор лечения зависит от размера опухоли, гистологического типа, стадии и степени злокачественности, локализации, особенно по отношению к меатусу, а также пожеланий больного.

6.1.2.1. Интраоперационное гистологическое исследование

Многие авторы рекомендуют проводить интраоперационное срочное гистологическое исследование хирургического края. Другие считают, что оно необходимо только при сомнениях в стадии процесса [98]. При реконструкции головки ряд специалистов предлагают окрашивание уксусной кислотой для определения границ патологических участков [99]. Результаты многоцентрового исследования свидетельствуют о частой встречаемости в хирургическом крае дифференцированной ПеИН, плоскоклеточной гиперплазии и склерозирующего лишая, и их наличие не влияет на канцероспецифическую выживаемость [65].

6.1.2.2. Ширина отрицательного хирургического края

В литературе нет убедительных данных по необходимой ширине отрицательного хирургического края. При органосохраняющем лечении она может быть минимальной. В качестве общей рекомендации безопасным минимумом может считаться ширина 3–5 мм [100, 101]. Кроме того, можно использовать дифференцированный подход в зависимости от степени злокачественности – 3 мм при G1, 5 мм при G2 и 8 мм при G3. Однако вследствие сложностей в определении степени злокачественности РПЧ такой подход имеет свои ограничения.

6.1.3. Результаты различных методов хирургического органосохраняющего лечения

6.1.3.1. Лазерная терапия

Результаты CO₂-лазера описаны в трех ретроспективных исследованиях из одного института [85–87]. Лазерное лечение в комбинации с лучевой или химиотерапией проводилось при РПЧ стадии T1 или карциноме *in situ*. Медиана наблюдения во всех сериях составила 5 лет. Всего в три исследования включено 195 пациентов, учитывая наложение между когортами больных. В этих исследованиях ни один из пациентов не умер от рака. Частота местного рецидива варьировала от 14% для карциномы *in situ* [93] до 23% при опухоли стадии T1 [92]. Кумулятивный риск местного рецидива в течение 5 лет в одном из исследований составил 10% (106 пациентов с карциномой *in situ*) и 16% (78 больных РПЧ стадии T1) [91]. Частота регионарного рецидива после CO₂-лазера составила 0% [93] и 4% [92]. Через 10 лет вторичную резекцию полового члена выполнили 3% и 10% больных с карциномой *in situ* и стадией T1 соответственно [91].

В четыре исследования с длительностью наблюдения не менее 4 лет включено 150 пациентов, которым проводилось лечение неодимовым лазером [94–96, 102]. Частота местного рецидива при последнем обследовании варьировала в четырех исследованиях от 10% до 48% [94, 95]. В одном из исследований одно-, двух- и пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 100%, 95% и 89% соответственно. У 21% больных развился регионарный рецидив [94]. Показатели смертности от РПЧ составили 2% [102] и 9% [95] соответственно. В трех исследованиях из того же института, в которых, возможно, есть наложение между больными, четырехлетняя общая выживаемость по цензурированным и нецензурированным данным составила 100% [94], а семилетняя – 85–95% [96, 103]. Частота вторичной резекции полового члена после лазерного лечения составила 4% в одном исследовании [96] и 45% в другом [95]. В одном исследовании не отмечалось осложнений или изменений функции мочеиспускания и сексуальной функции после успешного лазерного лечения [94].

В других исследованиях получены данные по различным методам лазерного лечения с использованием как CO₂, так и неодимового лазера или их комбинации, а также КТФ-лазера [104–107], со средним периодом наблюдения 32–60 месяцев. Лазерное лечение проводилось при РПЧ стадии от карциномы in situ до Т3. В четырех исследованиях представлены данные по 138 пациентам. Частота местного рецидива составила 11% [92], 19% [105] и 26% [107]. В одном исследовании пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 88% [105]. Показатели пятилетней канцероспецифической выживаемости в одном исследовании составили 95% [105], а в другом – 98% [105].

6.1.3.2. Микрографическая хирургия по Мохсу

Микрографическая хирургия по Мохсу представляет собой метод, при котором вокруг зоны иссечения ткани удаляют в геометрической форме для гистологического исследования. Первое описание техники [108] включало 33 последовательных пациента, которым проводилось лечение с 1936 по 1986 г., и показатели излечения через 5 лет составили 79% [108]. В другом исследовании при медиане наблюдения 37 месяцев у 68% больных не развился рецидив, у 32% выявлен местный рецидив, а у 8% – регионарный рецидив [109]. В каждом исследовании одному больному выполнена вторичная ампутация полового члена, и по одному пациенту умерло от РПЧ. В современной серии (n = 48) после лечения 10 пациентов с первичным инвазивным плоскоклеточным РПЧ не выявлено ни одного рецидива, с показателем излечения 100% (средняя длительность наблюдения – 161 месяц, медиана – 177 месяцев), но из 19 больных с ПеИН у одного пациента диагностирован рецидив (показатель излечения 94,7%) [110].

6.1.3.3. Реконструкция головки

Результаты этого метода описаны в трех исследованиях, включавших всего 71 пациента с карциномой in situ или РПЧ стадии Т1 [88, 111, 112]. Медиана наблюдения в трех исследованиях варьировала от 21 до 30 месяцев. Ни один из пациентов не умер от рака, а частота местного рецидива составила 0% [111] и 6% [112] без данных о регионарном рецидиве или осложнениях.

6.1.3.4. Глансэктомия

Результаты другого достаточно нового метода – глансэктомии описаны в трех исследованиях [100, 113, 114], а в четвертом исследовании также опубликованы результаты хирургии с сохранением головки [114]. В одном исследовании со средним периодом наблюдения 42 месяца, включавшем 87 больных, наблюдалось 6 местных (6,9%), 11 регионарных (12,6%) и 2 системных рецидива (2,3%) [100]. В два других исследования всего включено 68 больных, с периодом наблюдения 114 [113] и 63 месяца [114]. У одного пациента развился местный рецидив (8%) [113], а у 6 пациентов (9%) – регионарный рецидив. Ни один из пациентов не умер от рака.

6.1.3.5. Резекция полового члена

Результаты резекции полового члена описаны в довольно неоднородных исследованиях [93, 114–119], включавших 184 пациента с РПЧ стадии Т1–Т3. Период наблюдения составил от 40 до 194 месяцев. От РПЧ умерли 0% и 27% пациентов, а частота местного рецидива варьировала от 4 до 50%. Показатели пятилетней общей выживаемости составили от 59 до 89% [117, 119, 120].

6.1.3.6. Резюме по результатам хирургического лечения

Хотя консервативное органосохраняющее лечение РПЧ дает более высокое качество жизни, риск местного рецидива выше, чем после радикальной операции. По данным одного исследования, частота рецидива после органосохраняющего лечения составила 18%, и в большинстве случаев он развивался в течение 36 месяцев [121], а ампутация потребовалась в 17% рецидивов. При этом частота местного рецидива после ампутации (резекции или радикальной) составила всего 4%. Удаление головки с обрезанием крайней плоти при небольших образованиях полового члена связано с очень низким риском местного рецидива (2%) [100].

В крупной когорте больных, которым проводилось консервативное хирургическое лечение, частота изолированного местного рецидива составила 8,9%, с пятилетней канцероспецифической выживаемостью 91,7%. Прогностическими факторами местного рецидива были степень злокачественности, стадия опухоли и наличие лимфоваскулярной инвазии. В самой крупной когорте больных РПЧ, которым проводилось хирургическое лечение, пятилетние кумулятивные показатели местного рецидива после органосохраняющего лечения (включая лазерную терапию) составили 27% по сравнению всего с 3,8% в группе ампутации [98]. При этом 16% пациентов (всего n = 451) в группе консервативного лечения в последующем выполнена ампутация. Следует отметить отсутствие статистически значимых различий в выживаемости между двумя группами. Эти результаты

свидетельствуют о более высоком риске рецидива после органосохраняющего лечения по сравнению с резекцией полового члена, который тем не менее не влияет на выживаемость.

6.1.4. Результаты лучевой терапии при раке полового члена стадии T1 и T2

Лучевая терапия на первичную опухоль служит альтернативным органосохраняющим подходом с хорошими результатами у определенной категории больных (T1-2, размер опухоли < 4 см в диаметре) [122–127] (УД: 2b). Лучевая терапия может включать дистанционное облучение с минимальной дозой 60 Гр в сочетании с закрепляющим курсом брахитерапии или только брахитерапию [123, 125]. Наилучшие результаты описаны при выполнении брахитерапии с уровнем местного контроля 70–90% [123, 125]. Американское общество брахитерапии и Европейское общество лучевой терапии – Европейское общество терапевтической лучевой онкологии (ABS-GEC-ESTRO) опубликовали согласительный документ по брахитерапии полового члена, в котором приводятся хорошие показатели местного контроля, приемлемый профиль осложнений и функциональное сохранение органа при РПЧ стадии T1 и T2 [128]. Частота консервативного лечения составила 70–88% [129], с общей частотой сохранения полового члена 87% и 70% через 5 и 10 лет соответственно. В исследовании нового метода лечения – пульс-брахитерапии – частота местного рецидива составила 15% [130].

В небольшом числе сравнительных исследований результаты хирургического лечения несколько выше, чем у лучевой терапии. По данным метаанализа, посвященного сравнению хирургических вмешательств и брахитерапии, показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости составили 76%/84% для первой группы и 73%/79% для второй группы [131]. Показатели сохранения полового члена после брахитерапии составили 74%, и между группами отсутствовали различия в выживаемости. В случае развития рецидива после лучевой терапии возможно хирургическое лечение [132].

Стриктура уретры (20–35%), некроз головки полового члена (10–20%) и поздний фиброз кавернозных тел являются наиболее частыми осложнениями лучевой терапии [117] (УД: 3). Самое частое осложнение брахитерапии – это меатостеноз, который развивается более чем в 40% случаев, но в современной серии из 73 пациентов его частота составила всего 6,6%. В этом исследовании 2,6% пациентов отмечали боль при половом акте, а у 5,3% развилась дизурия при длительности наблюдения 5 лет. В 6,8% случаев потребовалось выполнение ампутации полового члена по поводу некроза [134].

В литературе опубликовано мало данных по функциональным результатам лучевой терапии. По данным одного исследования, у 17 из 18 пациентов с исходно нормальной эректильной функцией после лечения не наблюдалось ее ухудшения [129].

В таблице 10 представлен обзор осложнений и результатов местного лечения.

Таблица 10. Осложнения и онкологические результаты местного лечения*

Лечение	Осложнения	Местный рецидив	Регионарный рецидив	Канцероспецифическая смертность	Литература
Неодимовый лазер	Не описаны	10–48%	21%	2–9%	[94–96, 102]
СО ₂ -лазер	Кровотечение, меатостеноз (частота обоих < 1%)	14–23%	2–4%	Не описана	[91–93]
Лазер (без указания типа)	Кровотечение (8%), местная инфекция (2%)	11–26%	2%	2–3%	[104–107]
Микрографическая хирургия Мохса	Местная инфекция (3%), меатостеноз (6%)	32%	8%	3–4%	[108–110]
Реконструкция головки	Не описаны	4–6%	Не описаны	Не описаны	[88, 111, 112, 135]
Глансэктомия	Не описаны	8%	9%	Не описаны	[113, 114]
Резекция полового члена	Не описаны	4–13%	14–19%	11–27%	[93, 117, 119, 120]
Брахитерапия	Меатостеноз > 40%	10–30%	Не описаны	Не описаны	[122, 123, 125]
Лучевая терапия	Стриктура уретры 20–35%, некроз головки (10–20%)	Не описаны	Не описаны	Не описаны	[123, 127, 128, 132, 133]

* Диапазон охватывает самую низкую и высокую частоту в различных сериях.

6.1.5. Рекомендации по лечению неинвазивного и локализованного поверхностно-инвазивного рака полового члена (T2–T4)

6.1.5.1. Лечение инвазивного рака, ограниченного губчатым телом/головкой (категория T2)

Рекомендуется тотальное удаление головки с укрыванием окончаний тел полового члена или без него [115] (УД: 3). Одним из вариантов лечения считается также лучевая терапия (см. раздел 6.1.6). Частичная ампутация полового члена может быть выполнена пациентам, не подходящим для реконструктивной операции [132].

6.1.5.2. Лечение рака с инвазией кавернозного тела и/или уретры (категория T2)

Стандартом лечения служит глансэктомия с реконструкцией или частичная ампутация полового члена [100, 101, 126]. Одним из вариантов лечения является лучевая терапия.

6.1.5.3. Лечение местнораспространенного рака с инвазией прилежащих структур (категория T4)

Стандартом хирургического лечения при опухолях стадии T3 считается ампутация полового члена с промежностной уретростомией [101]. При более распространенной стадии заболевания рекомендуется неoadъювантная химиотерапия. В противном случае показана адъювантная химиотерапия или паллиативная лучевая терапия (см. разделы 6.2.4 и 6.1.6).

6.1.5.4. Местный рецидив заболевания после органосохраняющего хирургического лечения

При местном рецидиве РПЧ без инвазии кавернозных тел после органосохраняющего лечения возможно повторное применение консервативных методик [97, 101, 121, 126, 136]. Однако при больших рецидивах или глубокой инвазии неизбежна частичная или полная ампутация полового члена [133]. В таких случаях следует рассмотреть возможность полной реконструкции головки [137, 138].

6.1.6. Рекомендации по лечебной тактике в зависимости от стадии рака полового члена

Первичная опухоль	Следует по возможности применять консервативное лечение	СР
Категории Tis	Топическая терапия 5-ФУ или имиквимодом при поверхностных образованиях с фотодинамическим контролем или без него	Сильная
	Лазерная абляция CO ₂ - или Nd:YAG-лазером	
	Реконструкция головки	
Категория Ta, T1a (G1, G2)	Широкое местное иссечение с обрезанием, CO ₂ - или Nd:YAG-лазер с обрезанием	Сильная
	Лазерная абляция CO ₂ - или Nd:YAG-лазером	
	Реконструкция головки	
	Удаление головки с реконструкцией окончаний тел полового члена или без него	
	Дистанционная лучевая терапия или брахитерапия при размере опухоли < 4 см	
Категории T1b (G3) и T2	Широкое местное иссечение с реконструкцией окончаний тел полового члена или без него	Сильная
	Удаление головки с обрезанием и реконструкцией окончаний тел полового члена	
	Дистанционная лучевая терапия или брахитерапия при размере опухоли < 4 см	
Категория T3	Частичная ампутация с реконструкцией окончаний тел полового члена или дистанционная лучевая терапия < 4 см	Сильная
Категория T3 с инвазией уретры	Резекция или ампутация полового члена с перинеальной уретростомией	Сильная
Категория T4 (инвазия в другие прилежащие структуры)	Неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением при ответе на химиотерапию или паллиативная дистанционная лучевая терапия	Слабая
Местный рецидив после консервативного лечения	Хирургическое лечение рецидивов, при малых размерах рецидива – органосохраняющее лечение или частичная ампутация	Слабая
	При больших размерах или глубокой инвазии – частичная или полная ампутация полового члена	

6.2. Регионарные лимфоузлы

Развитие лимфатических метастазов при РПЧ следует нескольким анатомическим правилам. Регионарная дренажная система полового члена включает паховые и тазовые ЛУ. Поверхностные и глубокие паховые ЛУ представляют собой первую регионарную группу, в которую метастазы попадают лимфатическим путем. Поражение паховых ЛУ может быть одно- или двусторонним [87].

Все паховые сторожевые ЛУ расположены в верхней и центральной паховой области, с наибольшим скоплением в медиальной верхней области [90]. Лимфатический отток от полового члена не идет к двум нижним областям паха и напрямую в тазовые ЛУ [88, 97]. Эти данные подтверждают результаты более ранних исследований.

Вторая группа регионарных ЛУ включает ипсилатеральные тазовые ЛУ. Их поражение не возникает при отсутствии ипсилатерального поражения паховых ЛУ, и при РПЧ никогда не описывалось перекрестного поражения из паховых ЛУ с одной стороны на контралатеральные тазовые ЛУ. Дальнейшее поражение ЛУ после тазовых, включая парааортальные и паракавалыные, не относится к регионарной лимфатической системе и поэтому классифицируется как системное метастазирование.

Лечение регионарного рецидива необходимо для отдаленной выживаемости пациентов. При ограничении поражения только ЛУ можно добиться излечения. Радикальная лимфодиссекция считается методом выбора для пациентов с метастазами в паховых ЛУ, но часто показано мультимодальное лечение с комбинацией операции и полихимиотерапии.

Лечение регионарного рецидива должно зависеть от стадии. Описано три возможных сценария. При первом пальпаторно не выявляется изменений ЛУ, и они не увеличены. Второй – паховые ЛУ увеличены при пальпации с одной или двух сторон. При третьем сценарии определяется макроскопическое увеличение ЛУ, в том числе с изъязвлением, с одной или двух сторон.

При отсутствии пальпируемых ЛУ (cN0) риск наличия микрометастазов в ЛУ составляет около 25%, вследствие чего требуется проводить инвазивное стадирование, поскольку ни один из методов визуализации не позволяет достоверно выявить или исключить микрометастазы. При наличии пальпируемых ЛУ (cN1/cN2) вероятность метастатического поражения очень высокая, поэтому не следует тратить время на антибактериальную терапию до выполнения лимфодиссекции. При увеличенных фиксированных паховых ЛУ (cN3) показано мультимодальное лечение с химиотерапией и лимфодиссекцией. Даже при наличии в одном ЛУ пенетрации капсулы и экстракапсулярного прорастания отмечается высокий риск прогрессирования, и в таких случаях процесс относят к стадии pN3, при которой также показано мультимодальное лечение.

6.2.1. Клинически неизмененные паховые лимфоузлы (cN0)

Стратификация риска при лечении пациентов с непальпируемыми ЛУ зависит от стадии, степени злокачественности и наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии первичной опухоли [100]. К опухолям с низким риском метастазирования относят поверхностный РПЧ (pTa, pTis) с низкой степенью злокачественности. Стадия pT1 представляет собой гетерогенную группу риска: опухоли относятся к группе низкого риска, если они хорошо дифференцированные (pT1G1), в противном случае их относят к группе промежуточного (pT1G2) [101] или высокого риска (pT1G3) вместе со всеми более высокими стадиями.

В ряде исследований показано, что ранняя паховая лимфодиссекция у пациентов с непальпируемыми ЛУ превосходит по отдаленной выживаемости терапевтическую лимфодиссекцию при развитии регионарного рецидива [91, 92]. В одном проспективном исследовании, в котором сравнивали двустороннюю лимфодиссекцию, лучевую терапию и наблюдение у пациентов с непальпируемыми ЛУ, выявлено, что пятилетняя общая выживаемость была статистически значимо выше после паховой лимфодиссекции по сравнению с немедленной лучевой терапией паховой области или наблюдением (74%, 66% и 63% соответственно) [93].

6.2.1.1. Наблюдение

Динамическое наблюдение за регионарными ЛУ несет риск регионарного рецидива, развивающегося из микрометастазов. Выживаемость пациентов после ранней лимфодиссекции превышает 90%, а после выполнения лимфодиссекции при развитии регионарного рецидива составляет менее 40% [94, 95]. При выборе динамического наблюдения необходимо учитывать этот риск и информировать о нем пациентов. Наблюдение рекомендуется только у пациентов с карциномой *in situ* или РПЧ стадии pTa и при благоприятных характеристиках опухолей стадии pT1G1 [94–96]. Обязательными условиями для наблюдения должны быть информирование больного и приверженность схеме наблюдения.

6.2.1.2. Инвазивное стадирование лимфоузлов

Поскольку ни один из методов визуализации не позволяет выявить микрометастазы, при РПЧ стадии pT1 в группе промежуточного и высокого риска, а также при опухолях стадии T2–T4 рекомендуется проводить инвазивное стадирование [92, 105] (УД: 2b). ТАБ не позволяет достоверно исключить микрометастазы и не рекомендуется.

Существует два стандартных инвазивных диагностических вмешательства с доказанной эффективностью: модифицированная паховая лимфодиссекция и динамическая биопсия сторожевых ЛУ [139]. Динамическая биопсия сторожевых ЛУ позволяет определить сторожевые ЛУ в паховой области с обеих сторон. За день до операции вокруг опухоли вводится нанокolloид технеция-99m, а непосредственно перед биопсией применяется синий краситель. Для интраоперационного выявления сторожевого ЛУ используется гамма-сканирование с чувствительностью 97%. Протокол стандартизирован для рутинного применения и имеет относительно короткую кривую обучения [107]. В литературе показана высокая чувствительность динамической биопсии (90–94%) [107, 108] (УД: 2b). В объединенном метаанализе 18 исследований комбинированная чувствительность составила 88% с увеличением до 90% при дополнительном использовании синего красителя [109].

Модифицированная паховая лимфодиссекция является стандартным хирургическим методом в этой ситуации и включает ограниченную область с двусторонним удалением поверхностных паховых ЛУ как минимум от центральных и обеих верхних зонах Даселера [87, 106] (УД: 3), с сохранением большой подкожной вены.

При использовании обоих методов инвазивного стадирования ЛУ при РПЧ стадии cN0 возможен пропуск микрометастазов, что приводит к более позднему регионарному рецидиву [91]. Даже в специализированных центрах частота ложноотрицательных результатов биопсии может достигать 12–15% [95, 96]. Аналогичные показатели для модифицированной паховой лимфодиссекции неизвестны. При выявлении поражения ЛУ показано выполнение ипсилатеральной паховой лимфодиссекции.

6.2.2. Пальпируемые паховые лимфоузлы (cN1/cN2)

При наличии одно- или двусторонних пальпируемых ЛУ (cN1/cN2) имеется очень высокий риск метастатического поражения. В связи с этим старые рекомендации назначать антибактериальную терапию на несколько недель, поскольку увеличение ЛУ может быть связано с инфекцией, больше не имеют силы. Вместо этого нельзя тратить время на неоправданные задержки, и необходимо провести соответствующую онкологическую диагностику и лечение до развития дальнейшего метастазирования.

Необходимо удалять пальпируемые увеличенные паховые ЛУ для срочного гистологического исследования и при выявлении метастазов выполнять радикальную паховую лимфодиссекцию. При сомнительных случаях можно провести ТАБ под ультразвуковым контролем [140].

В таких случаях КТ или МРТ могут дать информацию о состоянии тазовых ЛУ. У пациентов с поражением ЛУ ПЭТ/КТ с 18-ФДГ позволяет выявить дополнительные метастазы [141]. Динамическая биопсия сторожевых ЛУ не обладает достоверностью у пациентов с пальпируемыми увеличенными паховыми ЛУ и подозрением на их поражение, и в таких случаях ее не следует применять [142] (УД: 3).

6.2.2.1. Радикальная паховая лимфодиссекция

Радикальная паховая лимфодиссекция связана со значительными осложнениями из-за нарушения лимфатического оттока от нижних конечностей. При наличии факторов риска, например высокого ИМТ, частота осложнений может достигать 50% [143]. В недавно опубликованных исследованиях частота осложнений составила около 25% [144, 145] (УД: 2b). Терапевтическая радикальная лимфодиссекция может сохранить жизнь, но ее применяют недостаточно часто из-за опасений высокой травматичности [146].

При лимфодиссекции необходимо проявлять аккуратность в обращении с тканями и учитывать, что стенка лимфатических сосудов не содержит гладких мышц. В связи с этим лимфатические сосуды не удастся закрыть электрокоагуляцией, а следует использовать лигирование [147, 148]. Дополнительные способы профилактики послеоперационного лимфостаза и лимфореи включают сохранение подкожной вены бедра, компрессионный трикотаж, бинтование ног, давящую повязку на паховую область или вакуумный дренаж [149] и профилактическое назначение антибиотиков. Транспозиция портняжной мышцы не рекомендуется. Также не доказана эффективность интраоперационного использования фибринового клея [150]. При распространенном процессе для первичного заживления раны часто требуется реконструктивная операция. Наиболее частые осложнения

в последних исследованиях включают раневую инфекцию (1,2–1,4%), некроз кожи (0,6–4,7%), лимфедему (5–13,9%) и образование лимфоцеле (2,1–4%) [144, 145].

Малоинвазивные методы (лапароскопическая и робот-ассистированная паховая лимфодиссекция) технически выполнимы, и в небольших исследованиях показано, что связаны с более низким риском послеоперационных осложнений, кроме частоты лимфоцеле [144, 150–153].

6.2.2.2. Тазовая лимфодиссекция

При одностороннем поражении двух и более ЛУ или одного ЛУ с экстракапсулярным прорастанием (pN3) показана ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция. Эта рекомендация основана на результатах исследования, в котором частота положительных ЛУ составила 23% в случаях с двумя и более пораженными паховыми ЛУ и 56% у пациентов с более чем тремя пораженными паховыми ЛУ или при наличии экстракапсулярного прорастания в не менее чем одном паховом ЛУ [101, 154] (УД: 2b).

У пациентов с поражением тазовых ЛУ прогноз менее благоприятный, чем у больных с метастазами только в паховых ЛУ (пятилетняя канцероспецифическая выживаемость 71,0% и 33,2%) [155]. В этом же исследовании, включавшем 142 пациента с поражением ЛУ, статистически значимые факторы риска метастазов в тазовых ЛУ включали число пораженных паховых ЛУ (порог 3), диаметр паховых ЛУ (порог 30 мм) и наличие экстракапсулярного прорастания. Риск наличия метастазов в тазовых ЛУ при отсутствии этих факторов риска составляет 0%, а при наличии всех трех факторов – 57,1% [155].

Тазовую лимфодиссекцию можно выполнить симультанно или в виде второй операции после получения гистологического заключения. При наличии показаний к двусторонней тазовой лимфодиссекции ее можно проводить через срединный надлобковый экстраперитонеальный разрез. При наличии показаний к лимфодиссекции важно избегать ненужной задержки в лечении [156].

6.2.2.3. Адъювантное лечение

Пациентам с РПЧ стадии pN2/pN3 рекомендуется адъювантная химиотерапия [157] (см. раздел 6.3.1). Эта рекомендация основана на результатах одного ретроспективного исследования. Отдаленная безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением ЛУ, которым проводили адъювантную химиотерапию после радикальной лимфодиссекции, составила 84% по сравнению всего с 39% в группе исторического контроля без адъювантной химиотерапии [157]. В недавно проведенных исследованиях подтверждено увеличение выживаемости при проведении адъювантной химиотерапии после радикальной паховой лимфодиссекции [158–160].

Хотя после паховой лимфодиссекции проводится адъювантная лучевая терапия, опубликованные данные по эффективности этой комбинации очень ограничены и ее рекомендуется проводить только в рамках клинических исследований.

6.2.3. Фиксированные паховые лимфоузлы (cN3)

Пациентам с большими и иногда изъязвленными паховыми ЛУ необходимо провести стадирование с выполнением КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза для оценки поражения тазовых ЛУ и отдаленных метастазов. При убедительных клинических данных не требуется гистологическая верификация.

У этих пациентов неблагоприятный прогноз. Рекомендуется мультимодальное лечение, включающее неоадъювантную химиотерапию с последующей радикальной лимфодиссекцией при наличии клинического ответа [161–163]. Отдаленная выживаемость при проведении неоадъювантной терапии с последующей лимфодиссекцией и адъювантной химиотерапии при наличии ответа составляет 37% [161]. Эти результаты подтверждены в современных исследованиях [162, 164, 165].

6.2.4. Рецидив поражения лимфоузлов

Тактика лечения пациентов с регионарным рецидивом после наблюдения должна быть такой же, как и у больных с первичной стадией cN1 или cN2. У пациентов с регионарным рецидивом после инвазивного стадирования путем биопсии или модифицированной паховой лимфодиссекции нарушается анатомия лимфатического оттока, и их нужно относить к группе высокого риска нерегулярного метастатического прогрессирования. Показатели пятилетней канцероспецифической выживаемости у больных с рецидивом после радикальной паховой лимфодиссекции составляют 16% [166].

К настоящему времени не получено данных о наилучшем методе лечения в таких случаях, но рекомендуется мультимодальная неоадъювантная и/или адъювантная химиотерапия после радикальной лимфодиссекции.

6.2.5. Роль лучевой терапии в лечении регионарного рецидива

Использование лучевой терапии при регионарном рецидиве скорее следует традициям и практике отдельных клиник, чем принципам доказательной медицины. В одном из немногих проспективных исследований при РПЧ показано, что паховая лимфодиссекция превосходит по эффективности облучение паховой области при РПЧ стадии N+ [167].

Ни неоадъювантная, ни адъювантная лучевая терапия не улучшает онкологические результаты при РПЧ с поражением ЛУ [168]. После адъювантной лучевой терапии паховой области и таза показана низкая отдаленная выживаемость [169]. В других исследованиях также не подтверждена эффективность данного подхода [168–174].

По данным ретроспективного исследования, у пациентов с поражением ЛУ адъювантная химиотерапия после радикальной паховой лимфодиссекции намного эффективнее лучевой терапии [157]. В анализ базы данных Национального онкологического института «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты» (SEER) включены результаты лечения 2458 пациентов с РПЧ, которым проводилось только хирургическое лечение или его комбинация с дистанционной лучевой терапией. По его результатам, адъювантная лучевая терапия «не приносит ни вреда, ни пользы» в отношении канцероспецифической выживаемости [175].

Из-за отсутствия доказательств лучевая терапия при регионарном рецидиве РПЧ, как правило, не рекомендуется. Кроме того, не показана профилактическая лучевая терапия при стадии cN0. Адъювантную лучевую терапию паховой области можно рассматривать в виде паллиативного лечения при неоперабельном поражении ЛУ.

6.2.6. Рекомендации по лечению регионарных метастазов

Регионарные ЛУ	Лечебная тактика	СР
Паховые ЛУ не пальпируются (cN0)	Tis, TaG1, T1G1: наблюдение	Сильная
	> T1G2: инвазивное стадирование путем двусторонней модифицированной паховой лимфодиссекции или динамической биопсии сторожевого ЛУ	Сильная
Паховые ЛУ пальпируются (cN1/cN2)	Радикальная тазовая лимфодиссекция	Сильная
Пациенты с фиксированными ЛУ (cN3)	Неоадъювантная химиотерапия с последующей радикальной тазовой лимфодиссекцией при наличии ответа	Слабая
Тазовые ЛУ	Ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция при наличии двух и более метастазов в ЛУ на одной стороне (pN2) или экстракапсулярным прорастанием (pN3)	Сильная
Адъювантная химиотерапия	Показана при стадии pN2-3 после радикальной лимфодиссекции	Сильная
Лучевая терапия	Не показана при поражении ЛУ у пациентов с РПЧ	Сильная

6.3. Химиотерапия

6.3.1. Адъювантная химиотерапия у пациентов с поражением лимфоузлов после радикальной паховой лимфодиссекции

Мультимодальное лечение позволяет улучшить результаты при опухолях различных локализаций. Адъювантная химиотерапия после удаления метастазов в ЛУ при РПЧ описана в ряде небольших и неоднородных исследований [158–160]. Сравнение различных исследований с небольшой выборкой связано с большими трудностями.

Важность адъювантной химиотерапии после радикальной тазовой лимфодиссекции при поражении ЛУ показана итальянской группой, которая получила отдаленную выживаемость без рецидива, составляющую 84%, у 25 последовательных пациентов, получавших 12 еженедельных курсов винкристина, блеомицина и метотрексата (VBM) с 1979 по 1990 г., и сравнила эти результаты с историческим контролем (38 последовательных больных с поражением ЛУ, которым проводили

радикальную лимфодиссекцию с адъювантной лучевой терапией или без нее), в котором безрецидивная выживаемость составила всего 39% [161].

Эта группа также опубликовала результаты адъювантной химиотерапии после радикальной лимфодиссекции при стадии pN2-3, включавшей три цикла цисплатина и 5-ФУ, которые пациенты с 1991 г. Токсичность химиотерапии была ниже, а эффективность даже выше, чем у VBM [176] (УД: 2b). Та же группа использует адъювантную химиотерапию (цисплатин, 5-ФУ в комбинации с паклитакселом или доцетакселом (TRF)) у 19 пациентов с поражением ЛУ стадии pN2-3. После лимфодиссекции больные получали три-четыре цикла химиотерапии [177]. Из них при медиане наблюдения 42 месяца у 52,6% больных не было рецидива, а переносимость лечения была хорошей. Адъювантная химиотерапия паклитакселом и цисплатином также позволяет улучшить результаты лечения [178].

На основании этих данных рекомендуется проводить адъювантную химиотерапию, особенно при назначении триплетной комбинации с целью излечения (УД: 2b). К настоящему времени не получено данных по адъювантной химиотерапии при РПЧ стадии pN1, поэтому ее проведение рекомендуется только в рамках клинических исследований.

6.3.2. Неoadъювантная химиотерапия у пациентов с фиксированными лимфоузлами или регионарным рецидивом

Выраженное увеличение паховых ЛУ (cN3) говорит об обширном метастатическом поражении, поэтому первичная лимфодиссекция, как правило, не рекомендуется, поскольку полное хирургическое удаление маловероятно и операция в виде монотерапии эффективна только у небольшой части больных.

К настоящему времени доступны ограниченные данные по неoadъювантной химиотерапии перед паховой лимфодиссекцией. Этот подход позволяет провести раннее лечение вероятного системного процесса, а также уменьшить стадию поражения ЛУ. В случае хорошего клинического ответа становится возможным полное хирургическое удаление.

В небольших ретроспективных исследованиях, включавших от 5 до 20 пациентов с большим объемом пораженных ЛУ [162, 163, 179], а также в подтверждающем исследовании ВМР Юго-Восточной онкологической группы [180] описана умеренная эффективность режимов «блеомицин – винкристин – метотрексат» (BVM) и «блеомицин – метотрексат – цисплатин» (ВМР). Результаты показали неприемлемую токсичность этих режимов с летальными исходами из-за блеомицина.

Химиотерапия цисплатином/5-ФУ (PF) дает показатели ответа 25–50% и более приемлемую токсичность [181, 182]. В течение более 30 лет 20 пациентов получали 5 различных режимов неoadъювантной химиотерапии [87]. В случае клинического ответа им проводилась лимфодиссекция, и показатели отдаленной выживаемости составили 37%. Исследование EORTC 30992 включало 26 пациентов с местнораспространенным или метастатическим РПЧ, которые получали иринотекан и цисплатин. В этом исследовании не была достигнута первичная конечная точка (показатель ответа), но в трех случаях отмечалась полная морфологическая ремиссия [183].

В исследовании II фазы оценивали эффективность четырех циклов неoadъювантной химиотерапии паклитакселом, цисплатином и изофосфамидом (TIP). Объективный ответ наблюдался у 15 из 30 пациентов, включая три полных морфологических ответа, которые были слабыми, но статистически значимыми прогностическими факторами выживаемости. Установленная медиана времени до прогрессирования в этом исследовании составила 8,1 месяца, а медиана общей выживаемости – 17,1 месяца [164] (УД: 2a).

На основании гистологических и других схожих характеристик плоскоклеточного РПЧ и рака головы и шеи считается, что клинический ответ на системное лечение может быть эквивалентным, включая химиотерапию таксанами. Исходя из этого, комбинация цисплатина и 5-ФУ в сочетании с таксанами применялась в виде неoadъювантной и адъювантной терапии [177]. Частота объективного ответа у 28 пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию, составила 44%, включая полный морфологический ответ у 14% (УД: 2b). В исследовании II фазы по TRF (использовался только доцетаксел) частота объективного ответа у 29 пациентов с местнораспространенным или метастатическим процессом составила 38,5%, и этот показатель не соответствовал первичной конечной точке. Тем не менее лечение было связано со значительной токсичностью [184] (УД: 2a). Недавно опубликованы дополнительные данные по эффективности неoadъювантной химиотерапии [165].

Все вместе эти результаты поддерживают проведение неoadъювантной химиотерапии у пациентов с фиксированными, неоперабельными ЛУ, особенно с применением триплетных комбинаций, включающих цисплатин и таксаны, если это возможно (УД: 2a).

В литературе практически нет данных по химиолучевой терапии в комбинации с лимфодиссекцией. В связи с этим не рекомендуется проводить химиолучевую терапию вне рамок клинических исследований [185].

6.3.3. Паллиативная химиотерапия при распространенном и рецидивном раке

В недавно проведенном ретроспективном исследовании 140 пациентов с распространенным плоскоклеточным РПЧ показано, что наличие висцеральных метастазов и показатель общего состояния по шкале ECOG > 1 балла являются независимыми прогностическими факторами, а у пациентов, получающих химиотерапию на основе цисплатина, результаты лучше, чем при химиотерапии без цисплатина, после поправки на прогностические факторы [186] (УД: 3).

В клинической практике наблюдаются значительные различия в используемых режимах химиотерапии первой линии. До появления таксанов данные были ограничены небольшим числом пациентов, неоднородностью характеристик и ретроспективным характером исследований (кроме исследования EORTC [183]). Во всех исследованиях частота первоначального ответа варьирует от 25 до 100%, с небольшой длительностью ответа и крайне небольшим числом больных с долгой выживаемостью. Считается, что появление таксанов в химиотерапии РПЧ увеличило активность и эффективность применяемых режимов [87, 162–164, 178–184, 187].

В настоящее время практически нет данных по химиотерапии второй линии при РПЧ. В одной публикации описано применение монотерапии второй линии паклитакселом, с первоначальным ответом менее 30%, что может быть приемлемым вариантом. Тем не менее ни один из пациентов не остался в живых [188] (УД: 2а). В нескольких случаях была эффективной комбинация цисплатина и гемцитабина [189] (УД: 4).

6.3.4. Интраартериальная химиотерапия

В небольших сериях показан клинический ответ при использовании интраартериальной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком, включая ряд препаратов, особенно цисплатин и гемцитабин [190–193]. Кроме ограниченного клинического ответа авторы не отметили статистически значимо улучшения результатов.

6.3.5. Таргетная терапия

В некоторых случаях в качестве второй линии терапии используются таргетные препараты. Они могут применяться в виде монотерапии в случае резистентности к стандартной химиотерапии. Поскольку рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) экспрессируется при плоскоклеточном РПЧ [190, 191] и принимая во внимание схожесть с плоскоклеточным раком головы и шеи [190, 191], в пилотных исследованиях изучалась анти-EGFR монотерапия [194]. Кроме того, в других работах оценивали эффективность анти-EGFR моноклональных антител панитумумаба и цетуксимаба. Также описана некоторая активность ингибиторов тирозинкиназы [195]. Для определения оптимальной тактики лечения необходимо провести дальнейшие клинические исследования (УД: 4).

6.3.6. Рекомендации по химиотерапии рака полового члена

Рекомендации	СР
При стадии pN2-3 показана адъювантная химиотерапия после радикальной лимфодиссекции (три-четыре цикла по схеме «цисплатин, таксаны и 5-ФУ или изофосфамид»)	Сильная
При системном процессе показана паллиативная химиотерапия	Слабая

7. Наблюдение

7.1. Обоснования для наблюдения

Раннее выявление рецидива позволяет провести радикальное лечение. При эффективном лечении местный рецидив статистически значимо не снижает отдаленную выживаемость [87, 196], в то время как поражение паховых ЛУ значительно уменьшает вероятность длительной канцероспецифической выживаемости. Кроме того, наблюдение необходимо для определения и купирования осложнений, связанных с лечением.

Местный рецидив и рецидив поражения паховых ЛУ чаще всего развиваются в течение двух лет после первичного лечения [87]. Через 5 лет после лечения определяются только местные рецидивы или новые первичные опухоли [87]. Эти результаты поддерживают более интенсивное

наблюдение в течение первых двух лет, с уменьшением частоты наблюдений в дальнейшем. У хорошо информированных пациентов с высоким уровнем мотивации можно прекращать наблюдение через 5 лет, однако они должны продолжать регулярное самообследование [87].

7.1.1. Когда и как наблюдать

У пациентов без поражения паховых ЛУ после местного лечения наблюдение должно включать физикальное обследование полового члена и паховой области для выявления местного и/или регионарного рецидива. Клиническая значимость дополнительных методов визуализации не подтверждена. Наблюдение должно также зависеть от метода лечения первичной опухоли. После лазерной абляции или топической химиотерапии необходимо выполнить биопсию головки для подтверждения отсутствия опухоли.

После потенциально радикального лечения при метастазах в паховые ЛУ рекомендуется в течение первых двух лет каждые 3 месяца проводить КТ или МРТ для выявления отдаленных метастазов, поскольку в этой группе больных эффективна химиотерапия.

Хотя в редких случаях может развиваться поздний местный рецидив, угрожающие жизни отдаленные метастазы редко наблюдаются через 5 лет после лечения. Это подразумевает, что можно прекратить регулярное наблюдение через 5 лет, при условии что пациент обратится сразу же после появления местных изменений [197]. Больным, которые вряд ли будут проводить самообследование, может потребоваться длительное наблюдение.

7.1.2. Рецидив первичной опухоли

Местный рецидив чаще развивается после органосохраняющего лечения любого типа, включая местное иссечение, лазерное лечение, брахитерапию и другие методы. Однако в отличие от регионарного рецидива он практически не влияет на выживаемость [87, 196]. В течение двух лет у пациентов, которым проводилось органосохраняющее лечение, частота местного рецидива составила 27% [98]. После резекции полового члена риск местного рецидива не превышает 4–5% [87, 98, 196].

Местный рецидив легко диагностируется при физикальном исследовании пациентом или врачом. Важной частью наблюдения является обучение больного, поскольку он должен обращаться к врачу при появлении каких-либо изменений.

7.1.3. Регионарный рецидив

Большинство регионарных рецидивов развивается в течение первых двух лет после диагностики и лечения независимо от того, применялось ли динамическое наблюдение, биопсия сторожевого ЛУ или модифицированная паховая лимфодиссекция. Регионарные рецидивы могут также развиваться позднее, хотя и редко, поэтому рекомендуется продолжать интенсивное наблюдение этой группы больных [197]. У пациентов, которым проводилась выжидательная тактика, выше риск рецидива (9%), чем у больных, которым выполнялось инвазивное стадирование ЛУ путем модифицированной паховой лимфодиссекции или динамической биопсии сторожевого ЛУ (2,3%).

Использование УЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) при подозрении на рецидив позволяет улучшить раннее выявление регионарного рецидива [76, 198, 199]. В настоящее время не получено данных, свидетельствующих о необходимости выполнения КТ или МРТ для наблюдения за регионарными ЛУ.

У больных, которым выполнялась лимфодиссекция по поводу подтвержденных метастазов в ЛУ, риск развития регионарного рецидива увеличивается до 19% [87]. Регионарные рецидивы требуют своевременного лечения с проведением радикальной тазовой лимфодиссекции и адъювантной терапии (см. раздел 6).

7.1.4. Рекомендации по наблюдению за больными раком полового члена

	Интервал наблюдения		Методы обследования	Минимальная длительность наблюдения	СР
	1–2 года		3–5 лет		
Рекомендации по наблюдению за областью первичного поражения					
Органосохраняющее лечение	3 месяца	6 месяцев	Регулярный осмотр специалистом или самообследование. Повторная биопсия после топического или лазерного лечения по поводу карциномы <i>in situ</i>	5 лет	Сильная

Ампутация полового члена	3 месяца	1 год	Регулярный осмотр специалистом или самообследование	5 лет	Сильная
Рекомендации по наблюдению за паховыми ЛУ					
Выжидательная тактика	3 месяца	6 месяцев	Регулярный осмотр специалистом или самообследование	5 лет	Сильная
pN0 при первичном лечении	3 месяца	1 год	Регулярный осмотр специалистом или самообследование; УЗИ + ТАБ по выбору	5 лет	Сильная
pN+ при первичном лечении	3 месяца	6 месяцев	Регулярный осмотр специалистом или самообследование; УЗИ+ТАБ по выбору, КТ/МРТ по выбору	5 лет	Сильная

7.2. Качество жизни

7.2.1. Последствия лечения рака полового члена

По мере увеличения выживаемости больных РПЧ очевидно, что необходимо считать сексуальную дисфункцию, нарушения мочеиспускания и косметический вид негативными последствиями лечения, которые оказывают влияние на качество жизни пациентов [200]. К настоящему времени получены лишь ограниченные данные по сексуальной функции и качеству жизни после лечения РПЧ. Следует отметить различия в психометрических инструментах, используемых для оценки качества жизни, вследствие чего требуется провести исследования для разработки болезнь-специфических исходов, описываемых пациентами, при РПЧ.

Сравнительные исследования

К настоящему времени в литературе опубликовано всего два сравнительных исследования по качеству жизни, связанному со здоровьем, после хирургического лечения локализованного РПЧ. В одном исследовании сравнивали широкое местное иссечение с глансэктомией [201]. У 41 пациента наблюдалось снижение показателя Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) после операции, и авторы пришли к выводу, что местное иссечение связано с более высокими показателями сексуальной функции, чем глансэктомия.

В другом исследовании (n = 147) больные заполняли опросник МИЭФ-15, SF-36 и опросник влияния рака (Impact of Cancer) [202].

У пациентов после резекции полового члена статистически значимо чаще возникают проблемы с оргазмом, косметическим видом, а также наблюдается отрицательное влияние на жизнь и функцию мочеиспускания, чем у больных после органосохраняющего лечения по сравнению с подобранными по возрасту мужчинами (83% и 43%, $p < 0,0001$). Примечательно, что между группами не было различий в эректильной функции, сексуальном влечении, удовлетворенности отношениями или общей удовлетворенности сексуальными отношениями.

7.2.2. Сексуальная активность и качество жизни после лазерного лечения рака полового члена

В ретроспективном исследовании из Швеции проводилось анкетирование 58 пациентов, которые остались живы (из 67 больных, получавших лазерное лечение по поводу карциномы in situ) [104]. Средний возраст составил 63 года. У 46 больных, которые согласились участвовать в анкетировании, отмечалось значительное уменьшение использования некоторых сексуальных приемов, таких как мануальная стимуляция или ласки и фелляция, но общее удовлетворение жизнью и показатели других доменов качества жизни, включая сексуальную жизнь, были аналогичны таковым в общей популяции в Швеции.

В крупном исследовании по лечению РПЧ СО₂-лазером, включавшем 224 пациентов, ни у одного из пациентов после лечения не отмечалось проблем с эректильной или сексуальной функцией [91]. В другом исследовании у 19 больных не развилась сексуальная дисфункция после лечения [107].

7.2.3. Сексуальная активность после реконструкции головки

В исследовании, включавшем 10 пациентов, 7 больных заполнили опросники через 6 месяцев наблюдения (Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5) и невалидированный опросник, включающий 9 вопросов) [111]. Медиана показателя МИЭФ-5 составила 24 балла, что указывает на отсутствие эректильной дисфункции. Все больные, которые были сексуально активны до

операции, восстановили сексуальную активность в течение 3–5 месяцев после лечения. Согласно невалидированному опроснику, все 7 пациентов отметили, что чувствительность на конце головки не отличалась или была лучше, чем до операции, а 5 из 7 отметили улучшение сексуальной жизни. Общий уровень удовлетворенности был высоким.

7.2.4. Сексуальная активность после удаления головки

В двух исследованиях изучали сексуальную функцию после удаления головки [112, 113]. В одном исследовании ($n = 68$) с неопределенной методологией [113] у 79% пациентов не выявлено различий в частоте/качестве спонтанных эрекций, ригидности и способности к пенетрации до и после операции, а оргазм восстановился у 75% больных. В другом исследовании [114] все 12 больных вернулись к «нормальной» сексуальной активности в течение месяца после операции.

7.2.5. Сексуальная функция после резекции полового члена

В трех исследованиях изучали сексуальную функцию после резекции полового члена [203–205]. С помощью МИЭФ был проведен опрос 18 больных, средний возраст пациентов которых составил 52 года [203]. Показатели качества половой жизни после резекции полового члена были статистически хуже по сравнению с дооперационными по всем доменам сексуальной функции. Эрекция, достаточная для пенетрации влагалища, сохранялась у 55,6% пациентов. Основной причиной, из-за которой 50% пациентов не вернулись к половой жизни, было чувство стыда, обусловленное небольшим размером полового члена и отсутствием головки. В 1/3 случаев причиной были хирургические осложнения. Из тех пациентов, которые вернулись к половой жизни, 66,7% отмечали такой же уровень и частоту половых актов, что и до хирургического лечения. В 72,2% случаев респонденты продолжали испытывать оргазм и эякуляцию при каждом половом акте. Тем не менее только 33,3% сохранили частоту половых актов, соответствующую таковой до операции, и были удовлетворены сексуальными взаимоотношениями с половыми партнерами.

В другом исследовании провели анкетирование 14 из 18 пациентов с помощью опросника «Общее качество половой жизни». Медиана времени после лечения составила 11,5 месяца (6–72) [204]. До операции у всех пациентов была нормальная эректильная функция и они занимались половой активностью не менее одного раза в месяц. Суммарные результаты показали, что у 9 из 14 больных половая активность была «нормальной» или «немного сниженной», а 3 из 14 пациентов не вернулись к половой жизни после операции. Alei и соавт. показали улучшение эректильной функции спустя некоторое время после операции [205]. В исследовании, включавшем 25 пациентов после резекции полового члена и формирования новой головки, использовали следующие опросники: МИЭФ, опросник по качеству эрекции (QEQ), показатель удовлетворенности лечением эректильной дисфункции (EDITS) и опросник для самооценки и оценки отношений (SEAR). Результаты свидетельствуют о высокой удовлетворенности хирургическим лечением и восстановлением сексуальной функции у пациентов и их партнеров, хорошей самооценке и общей удовлетворенности отношениями [206].

7.2.6. Качество жизни и сексуальная функция после резекции полового члена

При оценке качества жизни 10 пациентов после ампутации полового члена показано статистически значимое влияние на сексуальную жизнь и общее качество жизни, хотя оно не сопровождалось ухудшением отношений с партнером, самооценки или потерей мужественности [207].

7.2.7. Качество жизни после резекции полового члена

Для оценки психологического поведения и его изменений, а также социальной активности в качестве показателей качества жизни используют ряд качественных и количественных инструментов [204, 208]. Пациенты отмечают страх увечья, потери удовольствия от половой жизни и смерти, а также последствий для семьи. Согласно данным опросника GHQ-12 (опросник по состоянию здоровья) и шкалы HAD (госпитальная шкала тревожности и депрессии), которые использовали в исследовании, у пациентов не отмечалось значимого уровня тревоги или депрессии, а социальная активность оставалась на том же уровне, что и до операции, в отношении условий жизни, жизни семьи и взаимоотношений с другими людьми.

7.3. Операции по тотальному восстановлению полового члена

Опубликовано недостаточно данных по проведению тотальной реконструкции [137, 209, 210] после полной или практически полной ампутации полового члена. Хотя можно достичь приемлемых косметических результатов, эти методики не дают функционального восстановления.

7.4. Специализированная помощь

Поскольку РПЧ встречается редко, рекомендуется направлять пациентов в специализированные центры, в которых имеется опыт локального лечения, морфологической диагностики, проведения химиотерапии и оказания психологической поддержки. В ряде стран создана централизованная система лечения пациентов с РПЧ (Швеция, Дания, Голландия и Великобритания).

8. Литература

1. Hakenberg, O.W., et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol*, 2015. 67: 142.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457021>
2. Robinson, R.N., et al. What are the risks and benefits of adjuvant radiotherapy after inguinal lymphadenectomy for penile cancer? PROSPERO, 2015.
http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42015024904
3. Clark, P.E., et al. Penile cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. 11: 594.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23667209>
4. Souillac, I., et al. [Penile cancer in 2010: update from the Oncology Committee of the French Association of Urology: external genital organs group (CCAFU-OGE)]. *Prog Urol*, 2011. 21: 909.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118355>
5. Van Poppel, H., et al. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013. 24 Suppl 6: vi115.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975666>
6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*, 2008. 336: 924.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
7. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *Bmj*, 2008. 336: 995.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1845663126>
8. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
9. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *Bmj*, 2008. 336: 1049.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>
10. Cubilla, A.L., et al. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. *Am J Surg Pathol*, 1993. 17: 753.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338190>
11. Chaux, A., et al. Papillary squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) of the penis: clinicopathologic features, differential diagnosis, and outcome of 35 cases. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34: 223.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602>
12. Mannweiler, S., et al. Clear-cell differentiation and lymphatic invasion, but not the revised TNM classification, predict lymph node metastases in pT1 penile cancer: a clinicopathologic study of 76 patients from a low incidence area. *Urol Oncol*, 2013. 31: 1378.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421354>
13. Backes, D.M., et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control*, 2009. 20: 449.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19082746>
14. Chaux, A., et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J Urol*, 2013. 31: 861.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602>
15. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Vol. Vol III. 2002, The International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France.
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp155/>
16. Parkin, D.M., et al. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 3: S3/11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949997>
17. Baldur-Felskov, B., et al. Increased incidence of penile cancer and high-grade penile intraepithelial neoplasia in Denmark 1978-2008: a nationwide population-based study. *Cancer Causes Control*, 2012. 23: 273.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101453>

18. Arya, M., et al. Long-term trends in incidence, survival and mortality of primary penile cancer in England. *Cancer Causes Control*, 2013. 24: 2169.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101363>
19. Barnholtz-Sloan, J.S., et al. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol*, 2007. 25: 361.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826651>
20. Hartwig, S., et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*, 2012. 12: 30.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260541>
21. Dillner, J., et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2000: 189.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144896>
22. Maden, C., et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 19.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380060>
23. Tsen, H.F., et al. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control*, 2001. 12: 267.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405332>
24. Afonso, L.A., et al. High Risk Human Papillomavirus Infection of the Foreskin in Asymptomatic Men and Patients with Phimosis. *J Urol*, 2016. 195: 1784.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796413>
25. Archier, E., et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012. 26 Suppl 3: 22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512677>
26. Stern, R.S. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2012. 66: 553.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264671>
PENILE CANCER - MARCH 2018 27
27. Daling, J.R., et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*, 1992. 135: 180.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1311142>
28. Stankiewicz, E., et al. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. *Mod Pathol*, 2009. 22: 1160.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465901>
29. Koifman, L., et al. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. *Int Braz J Urol*, 2011. 37: 231.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21557840>
30. Thuret, R., et al. A population-based analysis of the effect of marital status on overall and cancerspecific mortality in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Cancer Causes Control*, 2013. 24: 71.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109172>
31. McIntyre, M., et al. Penile cancer: an analysis of socioeconomic factors at a southeastern tertiary referral center. *Can J Urol*, 2011. 18: 5524.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333043>
32. Benard, V.B., et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer*, 2008. 113: 2910.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980274>
33. Ulf-Moller, C.J., et al. Marriage, cohabitation and incidence trends of invasive penile squamous cell carcinoma in Denmark 1978-2010. *Int J Cancer*, 2013. 133: 1173.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404289>
34. Lebelo, R.L., et al. Diversity of HPV types in cancerous and pre-cancerous penile lesions of South African men: implications for future HPV vaccination strategies. *J Med Virol*, 2014. 86: 257.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155172>
35. Kayes, O., et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol*, 2007. 8: 420.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466899>
36. Munoz, N., et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 3: S3/1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949995>
37. Nordenvall, C., et al. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer*, 2006. 119: 888.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557590>
38. Lont, A.P., et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*, 2006. 119: 1078.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16570278>

39. Bezerra, A.L., et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer*, 2001. 91: 2315.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413520>
40. Philippou, P., et al. Genital lichen sclerosis/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. *BJU Int*, 2013. 111: 970.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356463>
41. D'Hauwers, K.W., et al. Human papillomavirus, lichen sclerosis and penile cancer: a study in Belgium. *Vaccine*, 2012. 30: 6573.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939906>
42. de Bruijn, R.E., et al. Patients with penile cancer and the risk of (pre)malignant cervical lesions in female partners: a retrospective cohort analysis. *BJU Int*, 2013. 112: 905.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23905914>
43. Newman, P.A., et al. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2013. 89: 568.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828943>
44. Fisher, H., et al. Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2013. 42: 896.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620381>
45. Van Howe, R.S., et al. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006. 20: 1046.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987256>
46. Daling, J.R., et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer*, 2005. 116: 606.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825185>
47. 28 PENILE CANCER - MARCH 2018 47. Velazquez, E.F., et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol*, 2004. 12: 139.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173919>
48. Velazquez, E.F., et al. Lichen sclerosis in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27: 1448.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576478>
49. Teichman, J.M., et al. Noninfectious penile lesions. *Am Fam Physician*, 2010. 81: 167.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082512>
50. Renaud-Vilmer, C., et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 62: 284.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115951>
51. Brierley, J., et al., *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edn. 2016.
<https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published>
52. Tang, V., et al. Should centralized histopathological review in penile cancer be the global standard? *BJU Int*, 2014. 114: 340.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053106>
53. Aumayr, K., et al. P16INK4A immunohistochemistry for detection of human papilloma virus associated penile squamous cell carcinoma is superior to in-situ hybridization. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013. 26: 611.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067458>
54. Bezerra, S.M., et al. Human papillomavirus infection and immunohistochemical p16(INK4a) expression as predictors of outcome in penile squamous cell carcinomas. *Hum Pathol*, 2015. 46: 532.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661481>
55. Mannweiler, S., et al. Two major pathways of penile carcinogenesis: HPV-induced penile cancers overexpress p16ink4a, HPV-negative cancers associated with dermatoses express p53, but lack p16ink4a overexpression. *J Am Acad Dermatol*, 2013. 69: 73.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474228>
56. Corbishley C., et al. *Carcinoma of the Penis and Distal Urethra Histopathology Reporting Guide 1st edition*. International Collaboration on Cancer Reporting. 2017. 2018.
<http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/carcinoma-of-the-penis-tnm8>
57. Erbersdobler, A. Pathologic Evaluation and Reporting of Carcinoma of the Penis. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 192.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594553>

58. Winters, B.R., et al. Predictors of Nodal Upstaging in Clinical Node Negative Patients With Penile Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Urology*, 2016. 96: 29.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450944>
59. Feng, M.A., et al. Concordance of lymphovascular invasion diagnosed in penile carcinoma with and without the immunohistochemical markers ERG and CD31. *Histol Histopathol*, 2016. 31: 293.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452171>
60. Cubilla, A.L. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol*, 2009. 27: 169.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338190>
61. Velazquez, E.F., et al. Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma: a report of 89 cases. *Mod Pathol*, 2005. 18: 917.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920559>
62. Rees, R.W., et al. pT2 penile squamous cell carcinomas: cavernosus vs. spongiosus invasion. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 111 (abstract #163).
[https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(08\)60162-1/fulltext](https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)60162-1/fulltext)
63. Leijte, J.A., et al. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. *J Urol*, 2008. 180: 933.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635216>
64. Zhang, Z.L., et al. The importance of extranodal extension in penile cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2015. 15: 815.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510975>
65. Gunia, S., et al. Does the width of the surgical margin of safety or premalignant dermatoses at the negative surgical margin affect outcome in surgically treated penile cancer? *J Clin Pathol*, 2014. 67: 268.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100380>
66. PENILE CANCER - MARCH 2018 29 66. Wang, J.Y., et al. Prognostic significance of the degree of extranodal extension in patients with penile carcinoma. *Asian J Androl*, 2014. 16: 437.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480925>
67. Chaux, A., et al. The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2009. 33: 1049.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384188>
68. Velazquez, E.F., et al. Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28: 384.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104302>
69. Mahesan, T., et al. Advances in Penile-Preserving Surgical Approaches in the Management of Penile Tumors. *Urol Clin North Am*, 2016. 43: 427.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717429>
70. Bertolotto, M., et al. Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. *Abdom Imaging*, 2005. 30: 108.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15759326>
71. Lont, A.P., et al. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int*, 2003. 91: 493.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656901>
72. Kayes, O., et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. *Eur Urol*, 2007. 51: 1313.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113213>
73. Petralia, G., et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol Med*, 2008. 113: 517.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478188>
74. Hanchanale, V., et al. The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 439.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600638>
75. Bozzini, G., et al. Role of Penile Doppler US in the Preoperative Assessment of Penile Squamous Cell Carcinoma Patients: Results From a Large Prospective Multicenter European Study. *Urology*, 2016. 90: 131.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776562>
76. Krishna, R.P., et al. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound*, 2008. 36: 212.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960822>

77. Mueller-Lisse, U.G., et al. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol*, 2008. 18: 105.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090498>
78. Leijte, J.A., et al. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int*, 2009. 104: 640.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281465>
79. Schlenker, B., et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. *Urol Oncol*, 2012. 30: 55.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022269>
80. Alkatout, I., et al. Squamous cell carcinoma of the penis: predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination. *Urol Oncol*, 2011. 29: 774.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060332>
81. Graafland, N.M., et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol*, 2010. 58: 742.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800339>
82. Souillac, I., et al. Prospective evaluation of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*, 2012. 187: 493.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177157>
83. 30 PENILE CANCER - MARCH 2018 83. Horenblas, S., et al. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol*, 1993. 149: 492.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437253>
84. Ornellas, A.A., et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol*, 1994. 151: 1244.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512656>
85. Zhu, Y., et al. Predicting pelvic lymph node metastases in penile cancer patients: a comparison of computed tomography, Cloquet's node, and disease burden of inguinal lymph nodes. *Onkologie*, 2008. 31: 37.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268397>
86. Zhu, Y., et al. The value of squamous cell carcinoma antigen in the prognostic evaluation, treatment monitoring and followup of patients with penile cancer. *J Urol*, 2008. 180: 2019.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801542>
87. Leijte, J.A., et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol*, 2008. 54: 161.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124>
88. Shabbir, M., et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol*, 2011. 59: 142.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050658>
89. Manjunath, A., et al. Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: 803.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184776>
90. Alnajjar, H.M., et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol*, 2012. 62: 923.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421082>
91. Bandieramonte, G., et al. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol*, 2008. 54: 875.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513>
92. Colecchia, M., et al. pT1 penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic study of 56 cases treated by CO2 laser therapy. *Anal Quant Cytol Histol*, 2009. 31: 153.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639702>
93. Piva, L., et al. [Therapeutic alternatives in the treatment of class T1N0 squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations]. *Arch Ital Urol Androl*, 1996. 68: 157.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8767503>
94. Frimberger, D., et al. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? *J Urol*, 2002. 168: 2418.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441930>
95. Meijer, R.P., et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology*, 2007. 69: 759.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445665>

96. Rothenberger, K.H., et al. [Laser therapy of penile carcinoma]. *Urologe A*, 1994. 33: 291.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941174>
97. Paoli, J., et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol*, 2006. 86: 418.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955186>
98. Djajadiningrat, R.S., et al. Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? *J Urol*, 2014. 192: 120.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373799>
99. Corbishley, C.M., et al. Glans resurfacing for precancerous and superficially invasive carcinomas of the glans penis: Pathological specimen handling and reporting. *Semin Diagn Pathol*, 2015. 32: 232.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662797>
100. Philippou, P., et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol*, 2012. 188: 803.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818137>
101. Ornellas, A.A., et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol*, 2008. 97: 487.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425779>
102. Schlenker, B., et al. Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. *BJU Int*, 2010. 106: 786.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089106>
PENILE CANCER - MARCH 2018 31
103. Schlenker, B., et al. Intermediate-differentiated invasive (pT1 G2) penile cancer--oncological outcome and follow-up. *Urol Oncol*, 2011. 29: 782.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945307>
104. Skeppner, E., et al. Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. *Eur Urol*, 2008. 54: 631.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18788122>
105. Windahl, T., et al. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. *J Urol*, 2003. 169: 2118.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771731>
106. Tietjen, D.N., et al. Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. *Urology*, 1998. 52: 559.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763071>
107. van Bezooijen, B.P., et al. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol*, 2001. 166: 1670.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586199>
108. Mohs, F.E., et al. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 291.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574820>
109. Shindel, A.W., et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol*, 2007. 178: 1980.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869306>
110. Machan, M., et al. Penile Squamous Cell Carcinoma: Penis-Preserving Treatment With Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg*, 2016. 42: 936.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467227>
111. Hadway, P., et al. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int*, 2006. 98: 532.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925748>
112. Ayres, B., et al., Glans resurfacing – a new penile preserving option for superficially invasive penile cancer. *Eur Urol Suppl*, 2011. 10: 340.
[http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(11\)61084-1/abstract](http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(11)61084-1/abstract)
113. Austoni E., et al. Reconstructive surgery for penile cancer with preservation of sexual function. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 116 (Abstract #183).
[https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(08\)60182-7/pdf](https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)60182-7/pdf)
114. Li, J., et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. *Urology*, 2011. 78: 1121.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054385>
115. Smith, Y., et al. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. *Eur Urol*, 2007. 52: 1179.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349734>

116. Morelli, G., et al. Glansctomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile carcinoma. *Int J Impot Res*, 2009. 21: 311.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458620>
117. Modig, H., et al. Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. *Acta Oncol*, 1993. 32: 653.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505090>
118. Persky, L., et al. Carcinoma of the penis. *CA Cancer J Clin*, 1986. 36: 258.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3093013>
119. Lummen, G., et al. [Treatment and follow-up of patients with squamous epithelial carcinoma of the penis]. *Urologe A*, 1997. 36: 157.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9199044>
120. Khezri, A.A., et al. Carcinoma of the penis. *Br J Urol*, 1978. 50: 275.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753475>
121. Veeratterapillay, R., et al. Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center. *Urology*, 2015. 85: 1097.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769781>
122. Crook, J., et al. MP-21.03: Penile brachytherapy: results for 60 patients. *Urology*, 2007. 70: 161.
[https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(07\)00764-9/abstract](https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(07)00764-9/abstract)
123. Crook, J., et al. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy*, 2010. 9: 151.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854685>
124. 32 PENILE CANCER - MARCH 2018 124. Crook, J., et al. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol*, 2009. 27: 189.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636264>
125. de Crevoisier, R., et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 74: 1150.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395183>
126. Gotsadze, D., et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol*, 2000. 38: 306.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940705>
127. Ozsahin, M., et al. Treatment of penile carcinoma: to cut or not to cut? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66: 674.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949770>
128. Crook, J.M., et al. American Brachytherapy Society-Groupe Europeen de Curietherapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy*, 2013. 12: 191.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453681>
129. Delaunay, B., et al. Brachytherapy for penile cancer: efficacy and impact on sexual function. *Brachytherapy*, 2014. 13: 380.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896397>
130. Kamsu-Kom, L., et al. Clinical Experience with Pulse Dose Rate Brachytherapy for Conservative Treatment of Penile Carcinoma and Comparison with Historical Data of Low Dose Rate Brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2015. 27: 387.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003455>
131. Hasan, S., et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy*, 2015. 14: 517.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944394>
132. Azrif, M., et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 320.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703750>
133. Zouhair, A., et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamouscell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer*, 2001. 37: 198.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166146>
134. Cordoba, A., et al. Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year singleinstitution study (73 patients). *Radiat Oncol*, 2016. 11: 96.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27464910>
135. Lucky, M., et al. The treatment of penile carcinoma in situ (CIS) within a UK supra-regional network. *BJU Int*, 2015. 115: 595.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25060513>

136. Minhas, S., et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int*, 2005. 96: 1040.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225525>
137. Garaffa, G., et al. Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. *BJU Int*, 2009. 104: 852.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239449>
138. Salgado, C.J., et al. Glans penis coronoplasty with palmaris longus tendon following total penile reconstruction. *Ann Plast Surg*, 2009. 62: 690.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461287>
139. Zou, Z.J., et al. Radiocolloid-based dynamic sentinel lymph node biopsy in penile cancer with clinically negative inguinal lymph node: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 2001.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577753>
140. Saisorn, I., et al. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int*, 2006. 97: 1225.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686716>
141. Rosevear, H.M., et al. Utility of (1)(8)F-FDG PET/CT in identifying penile squamous cell carcinoma metastatic lymph nodes. *Urol Oncol*, 2012. 30: 723.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396850>
142. Horenblas, S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int*, 2001. 88: 467.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589659>
PENILE CANCER - MARCH 2018 33
143. Stuijver, M.M., et al. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol*, 2013. 64: 486.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490726>
144. Koifman, L., et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol*, 2013. 190: 2086.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770135>
145. Yao, K., et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol*, 2010. 184: 546.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620415>
146. Hegarty, P.K., et al. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 421.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674697>
147. Protzel, C., et al. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1075.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264390>
148. Thuret, R., et al. A contemporary population-based assessment of the rate of lymph node dissection for penile carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2011. 18: 439.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839061>
149. La-Touche, S., et al. Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. *Ann R Coll Surg Engl*, 2012. 94: 344.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943231>
150. Weldrick, C., et al. A comparison of fibrin sealant versus standard closure in the reduction of postoperative morbidity after groin dissection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2014. 40: 1391.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25125341>
151. Cui, Y., et al. Saphenous vein sparing during laparoscopic bilateral inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma patients. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 363.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26660956>
152. Kumar, V., et al. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. *BJU Int*, 2017. 119: 530.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27628265>
153. Tauber, R., et al. Inguinal lymph node dissection: epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013. 66: 390.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107617>
154. Lughezzani, G., et al. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. *J Urol*, 2014. 191: 977.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262497>
155. Tobias-Machado, M., et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol*, 2007. 177: 953.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296386>
156. Graafland, N.M., et al. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol*, 2010. 184: 1347.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723934>
 157. Lucky, M.A., et al. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect*, 2009. 85: 527.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584061>
 158. Nicolai, N., et al. A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 323.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341040>
 159. Necchi, A., et al. Prognostic Factors of Adjuvant Taxane, Cisplatin, and 5-Fluorouracil Chemotherapy for Patients With Penile Squamous Cell Carcinoma After Regional Lymphadenectomy. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 518.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2705071634>
 160. Sharma, P., et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. *Urol Oncol*, 2015. 33: 496 e17.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26072110>
 161. Pizzocaro, G., et al. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol*, 1988. 27: 823.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2466471>
 162. Leijte, J.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol*, 2007. 52: 488.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316964>
 163. Bermejo, C., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol*, 2007. 177: 1335.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382727>
 164. Pagliaro, L.C., et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 3851.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625118>
 165. Dickstein, R.J., et al. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. *BJU Int*, 2016. 117: 118.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294319>
 166. Pizzocaro, G., et al. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol*, 2009. 55: 546.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649992>
 167. Kulkarni, J.N., et al. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. *Eur Urol*, 1994. 26: 123.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7957466>
 168. Graafland, N.M., et al. Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma: outcome and implications for management. *J Urol*, 2011. 185: 888.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239009>
 169. Franks, K.N., et al. Radiotherapy for node positive penile cancer: experience of the Leeds teaching hospitals. *J Urol*, 2011. 186: 524.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700296>
 170. Ravi, R., et al. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. *Br J Urol*, 1994. 74: 646.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7530129>
 171. Demkow, T. The treatment of penile carcinoma: experience in 64 cases. *Int Urol Nephrol*, 1999. 31: 525.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10668948>
 172. Chen, M.F., et al. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. *World J Urol*, 2004. 22: 60.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657999>
 173. Djajadiningrat, R.S., et al. Contemporary management of regional nodes in penile cancerimprovement of survival? *J Urol*, 2014. 191: 68.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917166>
 174. Tang, D.H., et al. Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: A multiinstitutional study. *Urol Oncol*, 2017. 35: 605 e17.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666722>

175. Burt, L.M., et al. Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88: 94.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119832>
176. Pizzocaro, G., et al. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol*, 1997. 32: 5.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266225>
177. Giannatempo P., et al. Survival analyses of adjuvant or neoadjuvant combination of a taxane plus cisplatin and 5-fluorouracil (T-PF) in patients with bulky nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis (PSCC): Results of a single high-volume center. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 5.
<https://meetinglibrary.asco.org/record/90280/abstract>
178. Noronha, V., et al. Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. *Urol Ann*, 2012. 4: 150.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248520>
179. PENILE CANCER - MARCH 2018 35 179. Hakenberg, O.W., et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int*, 2006. 98: 1225.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125480>
180. Haas, G.P., et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol*, 1999. 161: 1823.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332445>
181. Hussein, A.M., et al. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer*, 1990. 65: 433.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297633>
182. Shamma, F.V., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol*, 1992. 147: 630.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538445>
183. Theodore, C., et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). *Ann Oncol*, 2008. 19: 1304.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417462>
184. Nicholson, S., et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). *Br J Cancer*, 2013. 109: 2554.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24169355>
185. Eliason, M., et al. Primary treatment of verrucous carcinoma of the penis with fluorouracil, cisdiamino-dichloro-platinum, and radiation therapy. *Arch Dermatol*, 2009. 145: 950.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687438>
186. Pond, G.R., et al. Prognostic risk stratification derived from individual patient level data for men with advanced penile squamous cell carcinoma receiving first-line systemic therapy. *Urol Oncol*, 2014. 32: 501.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332646>
187. Di Lorenzo, G., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*, 2012. 110: E661.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958571>
188. Di Lorenzo, G., et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol*, 2011. 60: 1280.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871710>
189. Power, D.G., et al. Cisplatin and gemcitabine in the management of metastatic penile cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 187.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367122>
190. Gou, H.F., et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-RAS signaling pathway in penile squamous cell carcinoma. *PLoS One*, 2013. 8: e62175.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23637996>
191. Necchi, A., et al. Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol*, 2011. 29: e650.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632506>
192. Carthon, B.C., et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*, 2014. 113: 871.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053151>
193. Zhu, Y., et al. Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. *Urol Int*, 2010. 85: 334.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980789>

194. Di Lorenzo, G., et al. Cytosolic phosphorylated EGFR is predictive of recurrence in early stage penile cancer patients: a retrospective study. *J Transl Med*, 2013. 11: 161.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819610>
195. Necchi, A., et al. Panitumumab Treatment for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma When Surgery and Chemotherapy Have Failed. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 231.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362073>
196. Horenblas, S., et al. Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. *Br J Urol*, 1993. 72: 976.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306171>
197. Kroon, B.K., et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol*, 2005. 173: 816.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711276>
198. Kroon, B.K., et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int*, 2005. 95: 517.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705071>
199. Djajadiningrat, R.S., et al. Ultrasound examination and fine needle aspiration cytology-useful for followup of the regional nodes in penile cancer? *J Urol*, 2014. 191: 652.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994372>
200. Schover, L.R. Sexuality and fertility after cancer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005: 523.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304430>
201. Sedigh, O., et al. Sexual function after surgical treatment for penile cancer: Which organ-sparing approach gives the best results? *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: E423.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26279710>
202. Kieffer, J.M., et al. Quality of life for patients treated for penile cancer. *J Urol*, 2014. 192: 1105.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24747092>
203. Romero, F.R., et al. Sexual function after partial penectomy for penile cancer. *Urology*, 2005. 66: 1292.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360459>
204. D'Ancona, C.A., et al. Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. *Urology*, 1997. 50: 593.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338738>
205. Alei, G., et al. Lichen sclerosis in patients with squamous cell carcinoma. Our experience with partial penectomy and reconstruction with ventral fenestrated flap. *Ann Ital Chir*, 2012. 83: 363.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759475>
206. Sansalone, S., et al. Sexual outcomes after partial penectomy for penile cancer: results from a multiinstitutional study. *Asian J Androl*, 2017. 19: 57.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26643562>
207. Sosnowski, R., et al. Quality of life in penile carcinoma patients – post-total penectomy. *Centr Eur J Urol*, 2016. 69: 204.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27551559>
208. Yu, C., et al. Sexual Function after Partial Penectomy: A Prospectively Study From China. *Sci Rep*, 2016. 6: 21862.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902397>
209. Gerullis, H., et al. Construction of a penoid after penectomy using a transpositioned testicle. *Urol Int*, 2013. 90: 240.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922734>
210. Hage, J.J. Simple, safe, and satisfactory secondary penile enhancement after near-total oncologic amputation. *Ann Plast Surg*, 2009. 62: 685.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461286>

9. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по РПЧ предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

10. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации EAU, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно могут отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендации оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по лечению ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин, включая доброкачественную простатическую обструкцию

S. Gravas (председатель), J.N. Cornu, M. Gacci, C. Gratzke,
T.R.W. Herrmann, C. Mamoulakis, M. Rieken,
M.J. Speakman, K.A.O. Tikkinen

Помощники в составлении рекомендаций:
M. Karavitakis, I. Kyriazis, S. Malde, V. Sakkalis

Отдел клинических рекомендаций: N. Schouten, E.J. Smith

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: А.З. Винаров, М.А. Газимиев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1.	Цели и задачи	5
1.2.	Состав рабочей группы	5
1.3.	Доступные публикации	5
1.4.	История публикаций	5
2.	МЕТОДЫ	5
2.1.	Поиск данных	5
2.2.	Рецензирование	6
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	6
4.	ОБСЛЕДОВАНИЕ	8
4.1.	Медицинский анамнез	8
4.2.	Шкалы симптомов	8
4.2.1.	Международный индекс простатических симптомов (The International Prostate Symptom Score (IPSS))	8
4.2.2.	Опросник Международной консультации по недержанию мочи (ICIQ-MLUTS)	8
4.2.3.	Датский опросник простатических симптомов (DAN-PSS)	9
4.3.	Дневники мочеиспускания и дневники мочевого пузыря	9
4.4.	Физикальное исследование и пальцевое ректальное исследование	9
4.4.1.	Пальцевое ректальное исследование и определение размера предстательной железы	9
4.5.	Общий анализ мочи	10
4.6.	Простатический специфический антиген	10
4.6.1.	Простатический специфический антиген и прогнозирование объема предстательной железы	10
4.6.2.	Простатический специфический антиген и риск рака предстательной железы	10
4.6.3.	Простатический специфический антиген и прогнозирование исходов, связанных с увеличением предстательной железы	10
4.7.	Определение функции почек	11
4.8.	Объем остаточной мочи	11
4.9.	Урофлоуметрия	12
4.10.	Визуализация	12
4.10.1.	Верхние мочевыводящие пути	12
4.10.2.	Предстательная железа	13
4.10.2.1.	Размер и форма предстательной железы	13
4.10.3.	Микционная цистоуретрография	13
4.11.	Уретроцистоскопия	13
4.12.	Уродинамическое исследование	14
4.12.1.	Диагностика инфравезикальной обструкции	14
4.12.2.	Видеоуродинамическое исследование	15
4.13.	Неинвазивные методы диагностики инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания	15
4.13.1.	Конфигурация предстательной железы/внутрипузырный рост	15
4.13.2.	Определение толщины стенки мочевого пузыря/детрузора и массы мочевого пузыря по УЗИ	15
4.13.3.	Неинвазивное исследование «давление/поток»	16

4.13.4.	Информативность неинвазивных методов в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания по сравнению с исследованием «давление/поток»	16
4.14.	Новые методы диагностики	17
4.14.1.	Визуальная шкала симптомов предстательной железы	17
4.14.2.	МикроРНК	17
5.	ЛЕЧЕНИЕ	17
5.1.	Консервативное лечение	17
5.1.1.	Динамическое наблюдение	17
5.1.2.	Поведенческая терапия и рекомендации по диете	18
5.1.3.	Практические вопросы	18
5.2.	Лекарственная терапия	19
5.2.1.	Антагонисты $\alpha 1$ -адренорецепторов ($\alpha 1$ -блокаторы)	19
5.2.2.	Ингибиторы 5 α -редуктазы	21
5.2.3.	Антагонисты мускариновых рецепторов	22
5.2.4.	Агонисты бета-3-адренорецепторов	24
5.2.5.	Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	25
5.2.6.	Растительные препараты – фитотерапия	27
5.2.7.	Комбинированная терапия	29
5.2.7.1.	$\alpha 1$ -блокаторы и ингибиторы 5-AP	29
5.2.7.2.	$\alpha 1$ -блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов	30
5.2.7.3.	$\alpha 1$ -блокаторы + бета-3 агонисты	32
5.3.	Хирургическое лечение	33
5.3.1.	Резекция предстательной железы	34
5.3.1.1.	Монополярная и биполярная резекция предстательной железы	34
5.3.1.2.	Резекция предстательной железы гольмиевым лазером	36
5.3.1.3.	Вапоризация предстательной железы тулиевым лазером	36
5.3.1.4.	Трансуретральная инцизия предстательной железы	37
5.3.2.	Энуклеация предстательной железы	37
5.3.2.1.	Открытая аденомэктомия	37
5.3.2.2.	Биполярная трансуретральная энуклеация предстательной железы	38
5.3.2.3.	Энуклеация предстательной железы гольмиевым лазером	40
5.3.2.4.	Энуклеация предстательной железы тулиевым лазером: иттрий-алюминий-гранат	41
5.3.2.5.	Энуклеация предстательной железы диодным лазером	42
5.3.2.6.	Экспериментальные методы энуклеации предстательной железы	43
5.3.3.	Вапоризация предстательной железы	45
5.3.3.1.	Биполярная трансуретральная вапоризация предстательной железы	45
5.3.3.2.	Вапоризация предстательной железы с помощью «зеленого» лазера с длиной волны 532 нм	46
5.3.3.3.	Экспериментальные методы вапоризации предстательной железы	48
5.3.4.	Альтернативные методики аблации предстательной железы	49
5.3.4.1.	Роботическая водоструйная аблация под контролем визуализации: AquaBeam	49
5.3.4.3.	Экспериментальные методики аблации предстательной железы	52
5.3.5.	Неаблативные методики	53
5.3.5.1.	Система Urolift	53
5.3.5.2.	Интрапростатические инъекции	54
5.3.5.3.	Неаблативные экспериментальные методики	55
5.4.	Отбор пациентов	56
5.5.	Лечение ноктурии у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания	57
5.5.1.	Диагностика	58
5.5.2.	Общесоматические заболевания и расстройства сна	58

5.5.3.	Лечение ноктурии	60
5.5.3.1.	Антидиуретическая терапия	60
5.5.3.2.	Препараты для лечения дисфункции нижних мочевых путей	61
5.5.3.3.	Другие препараты	62
5.6.	Лечение недержания мочи у мужчин	63
5.6.1.	Эпидемиология и патофизиология	63
5.6.2.	Диагностика	64
5.6.3.	Консервативное лечение	65
5.6.3.1.	Простые клинические мероприятия	65
5.6.3.2.	Поведенческая терапия и физиотерапия	66
5.6.4.	Лекарственная терапия	68
5.6.4.1.	Препараты при ургентном недержании мочи	68
5.6.4.2.	Препараты при стрессовом недержании мочи	68
5.6.5.	Хирургическое лечение стрессового недержания мочи	69
5.6.5.1.	Объемообразующие вещества у мужчин	69
5.6.5.2.	Мужские слинги	70
5.6.5.3.	Компрессионные устройства для мужчин	72
5.6.6.	Хирургическое лечение ургентного недержания мочи	74
5.6.6.1.	Введение ботулинического токсина типа А в стенку мочевого пузыря	74
5.6.6.2.	Стимуляция крестцового нерва (нейромодуляция)	75
5.6.6.3.	Цистопластика/деривация мочи	75
6.	НАБЛЮДЕНИЕ	76
6.1.	Динамическое наблюдение (поведенческая терапия)	76
6.2.	Медикаментозное лечение	77
6.3.	Хирургическое лечение	77
7.	ЛИТЕРАТУРА	77
8.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	117
9.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	117

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ) являются частой жалобой у взрослых мужчин. Они оказывают серьезное влияние на качество жизни и приводят к значительным экономическим затратам. Настоящие рекомендации представляют собой руководство, основанное на доказательствах, по обследованию и лечению мужчин в возрасте 40 лет и старше с различными ненейрогенными формами СНМ. Понимание нижних мочевыводящих путей как единого функционального отдела и многофакторная этиология связанных с ними симптомов подразумевают, что в настоящее время основной акцент скорее сделан на СНМ, чем на доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Термин ДГПЖ считается неподходящим, поскольку лечение показано в том случае, если клинически значимой причиной СНМ является доброкачественная простатическая обструкция (ДПО). Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации представляют собой наилучшие данные, доступные экспертам на момент публикации. Тем не менее настоящие рекомендации не всегда позволят получить наилучший результат. Они никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения для отдельного пациента, а скорее помогают сделать выбор с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рекомендации ЕАУ по ненейрогенным нарушениям мочеиспускания составлены международной группой экспертов по урологии и клинической эпидемиологии. Все эксперты, принимавшие участие в написании настоящих рекомендаций, предоставили данные по возможному конфликту интересов, которые можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.

1.4. История публикаций

Первые рекомендации по ненейрогенным СНМ у мужчин опубликованы в 2000 г. Стандартная процедура для рекомендаций ЕАУ включает ежегодный анализ опубликованной литературы с целью определить необходимость пересмотра. В настоящем издании полностью обновлены все разделы.

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2022 г. по ненейрогенным СНМ у мужчин посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск был ограничен только исследованиями с высоким уровнем доказательности (систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования [РКИ] и проспективные нерандомизированные сравнительные исследования), опубликованными на английском языке, и проводился в базах данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров за период с 1 мая 2019 г. по 1 мая 2021 г. Всего было найдено 2853 публикации, которые оценивали по клинической значимости. В обновление настоящих рекомендаций включены 83 публикации. Кроме того, добавлен новый раздел 5.6. Лечение недержания мочи у мужчин. Ранее он входил в рекомендации ЕАУ по недержанию мочи у взрослых, которые больше не публикуются [1]. Как и для остальных разделов рекомендаций, рабочая группа провела обширный литературный поиск, ограниченный исследованиями с высоким уровнем доказательности, опубликованными на английском языке, в базах данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров за период с мая 2017 г. (когда были опубликованы последние рекомендации) по 24 июня 2021 г. Во время поиска было найдено 1054 публикации, которые оценивали по клинической значимости. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://www.uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/supplementary-material>.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [2, 3]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [4];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [5]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2016 г. Новый раздел по лечению недержания мочи у мужчин прорецензирован в 2022 г. 2.3. Пациенты, к которым относятся данные рекомендации

Эти рекомендации относятся к мужчинам в возрасте 40 лет и старше, которые обращаются к врачу по поводу различных ненейрогенных доброкачественных форм СНМ, например связанных с ДПО, гиперактивностью детрузора (ГД)/гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) или ночной полиурией. Мужчины с заболеваниями нижних мочевыводящих путей, которые не попадают в эту категорию (при наличии сопутствующих неврологических заболеваний, заболеваний нижних мочевыводящих путей или операций в анамнезе, более молодого возраста), обычно требуют более обширного обследования, которое не охватывается данными рекомендациями, но может включать ряд методов, указанных в последующих разделах. Другие группы экспертов разработали рекомендации EAU по нейроурологии, недержанию мочи, урологическим инфекциям, мочекаменной болезни или злокачественным заболеваниям нижних мочевыводящих путей, которые доступны онлайн по адресу: www.uroweb.org/guidelines.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

СНМ можно разделить на накопительные, миктурические и постмиктурические симптомы [6]. СНМ широко распространены, вызывают беспокойство и ухудшают качество жизни [7–10]. Для обсуждения вариантов лечения, которые могут улучшить качество жизни, необходимо повышать осведомленность о СНМ и накопительных симптомах [11]. СНМ сильно коррелируют с пожилым возрастом [7, 8], вследствие чего связанные с ними затраты будут возрастать в соответствии с демографическими изменениями [8, 12]. Кроме того, СНМ связаны с различными модифицируемыми факторами риска, что указывает на возможность профилактики (например, метаболический синдром) [13]. У пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени повышен риск серьезных кардиальных событий [14].

У большинства пожилых мужчин выявляется не менее одного СНМ [8]. Как правило, они имеют легкую степень выраженности и не вызывают сильного беспокойства [10, 11, 15]. СНМ прогрессируют динамически: у некоторых пациентов они сохраняются и усиливаются в течение длительного периода времени, у других их выраженность может уменьшаться [8]. Традиционно считалось, что СНМ связаны с инфравезикальной обструкцией (ИВО), развивающейся вследствие прогрессирования гистологических изменений (ДГПЖ) с развитием доброкачественного увеличения предстательной железы (ПЖ) и ДПО [6, 9]. Накапливается все больше данных о том, что СНМ часто не связаны с заболеваниями ПЖ [8, 16]. В патогенезе СНМ также могут участвовать различные типы дисфункции мочевого пузыря, включая ГД/гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), на-

рушение активности/гипоактивность детрузора, а также другие структурные или функциональные изменения мочевыводящих путей и окружающих тканей [16]. Считается, что в патогенезе и прогрессировании ДГПЖ также играет роль воспаление [17, 18]. Кроме того, многие неврологические состояния могут вносить вклад в развитие СНМ, особенно ноктурии [8].

Ниже представлены определения самых частых состояний, связанных с СНМ:

- острая задержка мочи (ОЗМ) – состояние, при котором пациент не может совершить акт мочеиспускания и при котором определяется болезненный, пальпируемый или перкутируемый мочевой пузырь [6];
- хроническая задержка мочи – состояние, при котором отсутствует болезненность в области мочевого пузыря, но его можно пропальпировать или перкутировать после акта мочеиспускания. У таких пациентов может появиться недержание мочи [6];
- ИВО представляет собой общий термин для описания обструкции во время мочеиспускания, характеризуется повышением давления детрузора и снижением скорости мочеиспускания. Как правило, ИВО диагностируется при одновременном определении скорости мочеиспускания и давления детрузора [6];
- ДПО является формой ИВО и диагностируется в том случае, когда причиной обструкции является доброкачественное увеличение ПЖ [6]. В настоящих рекомендациях мы используем термин «доброкачественная простатическая обструкция» или «ИВО» в зависимости от того, какой из них указан в исследовании;
- термин «доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)» используется для описания типичной гистологической картины, которая соответствует заболеванию;
- гиперактивность детрузора (ГД) – уродинамический феномен, характеризующийся непроизвольным сокращением детрузора во время фазы наполнения, которое может быть спонтанным или спровоцированным [6]. Гиперактивность детрузора обычно связана с ГАМП, который характеризуется ургентностью с ургентным недержанием мочи или без него, и обычно сопровождается учащенным мочеиспусканием и ноктурией при отсутствии инфекции или другой патологии [19];
- гипоактивность детрузора во время мочеиспускания проявляется снижением давления детрузора, что приводит к уменьшению скорости мочеиспускания. Гипоактивность детрузора является причиной синдрома гипоактивного мочевого пузыря, клинические проявления которого схожи с проявлениями ДПО [20].

На рисунке 1 показаны различные причины СНМ. У мужчин с СНМ часто выявляется более одного из этих факторов.



Рис. 1. Причины симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин

4. Обследование

Методы обследования необходимы для диагностики, наблюдения, прогноза прогрессирования заболевания, планирования и прогнозирования эффективности лечения. Клиническое обследование пациентов с СНМ преследует две основные цели:

- провести дифференциальную диагностику, поскольку этиология СНМ у мужчин многофакторная. При лечении каждого больного следует соблюдать клинические рекомендации ЕАУ по лечению соответствующих заболеваний;
- определить клинический профиль (включая риск прогрессирования заболевания) пациента с СНМ для выбора оптимальной тактики лечения.

4.1. Медицинский анамнез

Важность изучения анамнеза больного хорошо известна [21–23]. Цель сбора анамнеза – выявить возможные причины СНМ и клинически значимые сопутствующие патологии, например системные или неврологические заболевания. Кроме того, рекомендуется проанализировать принимаемые препараты и факторы образа жизни, а также эмоциональные и психологические факторы. Рабочая группа признает необходимость обсуждать СНМ и методы лечения с точки зрения больного. Это включает заверение пациента в отсутствии связи между наличием СНМ и риском развития рака ПЖ [24, 25].

На этапе сбора урологического/хирургического анамнеза для объективной и количественной оценки СНМ необходимо использовать самостоятельно заполняемые опросники по симптомам (см. раздел 4.2). При обследовании больных с ноктурией и/или накопительными симптомами особенно полезны дневники мочеиспускания (см. раздел 4.3). Кроме того, необходимо оценивать сексуальную дисфункцию, предпочтительно с помощью валидированных опросников, например Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) [26].

Резюме по данным литературы	УД
Медицинский анамнез является важнейшей частью обследования пациента	4
Сбор медицинского анамнеза позволяет определить возможные причины СНМ, а также сопутствующие заболевания пациента. Кроме того, необходимо спрашивать о приеме лекарственных препаратов, образе жизни и вредных привычках	4

Рекомендация	СР
У мужчин с СНМ всегда необходимо собирать медицинский анамнез	Сильная

4.2. Шкалы симптомов

Во всех опубликованных руководствах по СНМ у мужчин и/или ДГПЖ рекомендуется использовать шкалы симптомов [21, 23]. В настоящее время доступно несколько опросников, каждый из которых чувствителен к изменению выраженности симптомов и может быть использован для оценки эффективности лечения [27–33]. Шкалы симптомов помогают количественно оценить СНМ, определить, какой тип симптомов преобладает; однако они не специфичны по отношению к заболеванию, полу и возрасту. В систематическом обзоре, в котором оценивали диагностическую точность отдельных симптомов и опросников по сравнению с исследованием уродинамики (референтный стандарт) в выявлении ИВО у мужчин с СНМ, показано, что отдельные симптомы ИВО не коррелируют с показателями опросников [34].

4.2.1. Международный индекс простатических симптомов (*The International Prostate Symptom Score (IPSS)*)

Международный индекс простатических симптомов (IPSS) состоит из восьми вопросов, включающих семь вопросов по симптомам и один – по качеству жизни [28]. Выраженность симптомов градируется по степени нарушений как отсутствие (0 баллов), «легкой степени» (1–7 баллов), «умеренной степени» (8–19 баллов) и «тяжелой степени» (20–35 баллов). Ограничения шкалы IPSS включают отсутствие оценки беспокойства по каждому из симптомов, а также недержания мочи и постмиктурических симптомов.

4.2.2. Опросник Международной консультации по недержанию мочи (*ICIQ-MLUTS*)

ICIQ-MLUTS разработан из мужского опросника ICS. Этот валидированный опросник, заполняемый пациентом, широко применяется и включает вопросы по недержанию мочи и обеспокоенности каждым из симптомов [29]. Он состоит из 13 вопросов и подшкалы для оценки ноктурии и ГАМП. Опросник доступен на 17 языках.

4.2.3. Датский опросник простатических симптомов (DAN-PSS)

DAN-PSS – это шкала симптомов [32], используемая преимущественно в Дании и Финляндии. Шкалы DAN-PSS и ICIQ-MLUTS позволяют оценить беспокойство, вызываемое каждым из симптомов.

Резюме по данным литературы	УД
Шкалы симптомов позволяют оценивать динамику симптомов	3
С помощью шкал симптомов можно провести количественную оценку СНМ и определить, симптомы какого типа преобладают. При этом они специфичны по отношению к заболеванию и возрасту	3

Рекомендация	СР
Для рутинного обследования всех мужчин с СНМ следует использовать валидированные опросники по симптомам с вопросами по качеству жизни с повторной оценкой во время и/или после лечения	Сильная

4.3. Дневники мочеиспускания и дневники мочевого пузыря

Учет пациентом объема и времени каждого мочеиспускания называется дневником мочеиспускания. Если указывается дополнительная информация, например потребление жидкости, использование прокладок, вид деятельности на момент записи или шкала симптомов или ощущения мочевого пузыря, его также называют дневником мочевого пузыря [6]. Оцениваемые параметры включают частоту мочеиспускания в дневное и ночное время, общий объем диуреза, в том числе долю ночного диуреза, известную как индекс ночной полиурии, и объем каждой порции мочеиспускания.

Средний объем суточного диуреза может значительно варьировать. Влияние обстоятельств и индивидуальные вариации обуславливают различия в параметрах дневника мочеиспускания, хотя в литературе опубликовано недостаточно данных [35, 36]. Дневник мочеиспускания особенно важен при ноктурии, позволяя установить категорию подлежащего состоянию [37–39]. Использование дневников может создать эффект тренировки мочевого пузыря и влияет на частоту мочеиспускания в ночное время [40].

Длительность ведения дневников мочеиспускания должна быть достаточной для исключения случайных ошибок, но не слишком большой, чтобы сохранить правильность заполнения [41]. По данным систематического обзора опубликованной литературы, оптимальная длительность должна составлять три дня и более [42]. При этом только дневник мочевого пузыря ICIQ-Bladder diary (ICIQ-BD) прошел полную валидацию [43].

Резюме по данным литературы	УД
Дневники мочеиспускания и дневники мочевого пузыря позволяют оценить функцию мочеиспускания и снижают субъективность при опросе	3
Дневники мочеиспускания за 3 и 7 дней обеспечивают объективную оценку симптомов у пациентов с СНМ	2b

Рекомендации	СР
Мужчинам с преобладанием накопительных симптомов или ноктурией следует заполнять дневники мочеиспускания или дневники мочевого пузыря	Сильная
Дневники мочеиспускания рекомендуется заполнять в течение не менее 3 дней	Сильная

4.4. Физикальное исследование и пальцевое ректальное исследование

Физикальное исследование направлено на выявление потенциальных причин СНМ и должно быть акцентировано на надлонной области, наружных половых органах, промежности и нижних конечностях. Необходимо исключать выделения из уретры, меатостеноз, фимоз и рак полового члена.

4.4.1. Пальцевое ректальное исследование и определение размера предстательной железы

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) – это самый простой способ оценить объем ПЖ, но точное его определение иногда затруднительно. Описаны способы контроля качества ПРИ [44]. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) превосходит ПРИ по точности определения объема ПЖ. Точность ПРИ снижается при увеличении объема ПЖ по ТРУЗИ, особенно при показателях $>30 \text{ см}^3$ [45]. В настоящее время разработана модель визуальной помощи, чтобы урологи могли точнее прогнозировать объем ПЖ [46]. ПРИ позволяет дифференцировать больных с объемом ПЖ выше или ниже 50 см^3 [47].

Резюме по данным литературы	УД
Физикальное исследование является важнейшей частью обследования пациента	4
ПРИ позволяет определить объем ПЖ, однако его результаты плохо коррелируют с истинными показателями	3

Рекомендация	СР
Физикальное исследование, включая ПРИ, следует включать в рутинное обследование мужчин с СНМ	Сильная

4.5. Общий анализ мочи

Анализ мочи (тест-полоской или микроскопическое исследование мочевого осадка) необходимо включать в первичное обследование всех больных с СНМ для диагностики таких заболеваний, как инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), микрогематурия, сахарный диабет. При выявлении изменений в анализе мочи рекомендуется проводить дополнительное обследование в соответствии с рекомендациями ЕАУ, включая рекомендации по раку мочевыводящих путей и урологическим инфекциям [48–51].

Общий анализ мочи обычно рекомендуется в большинстве руководств по всему миру для первичной диагностики СНМ [52, 53]. Несмотря на ограниченные данные, достигнут общий консенсус о том, что преимущества явно перевешивают стоимость анализа [54]. В последнее время поставлена под сомнение ценность общего анализа мочи в выявлении ИМВП у пациентов с СНМ при отсутствии недавно появившегося учащенного мочеиспускания и болевого синдрома [55].

Резюме по данным литературы	УД
Общий анализ мочи (с использованием тест-полосок или микроскопии мочевого осадка) позволяет определить ИМВП, протеинурию, гематурию или глюкозурию, которые требуют дальнейшего обследования	3
Преимущества общего анализа мочи превосходят его стоимость	4

Рекомендация	СР
При обследовании мужчин с СНМ необходимо использовать общий анализ мочи (с использованием тест-полосок или микроскопического исследования мочевого осадка)	Сильная

4.6. Простатический специфический антиген

4.6.1. Простатический специфический антиген и прогнозирование объема предстательной железы

В объединенном анализе плацебоконтролируемых исследований показана хорошая прогностическая ценность уровня простатического специфического антигена (ПСА) в определении объема ПЖ у пациентов с СНМ и возможной ДПО с площадью под ROC-кривой от 0,76 до 0,78 при различных порогах объема ПЖ (30, 40 и 50 см³). Для достижения специфичности 70% и сохранения чувствительности от 65 до 70% примерный возрастной порог ПСА для выявления объема ПЖ более 40 см³ составляет >1,6 нг/мл, >2,0 нг/мл и >2,3 нг/мл у мужчин в возрасте 50–60, 60–70 и 70–80 лет соответственно [56].

В крупном популяционном исследовании в Нидерландах показана сильная корреляция между уровнем ПСА и объемом ПЖ [57]. Порог ПСА в 1,5 нг/мл позволяет наиболее точно прогнозировать объем ПЖ >30 см³, с положительной прогностической ценностью 78%. Кроме того, прогнозировать объем ПЖ можно по отношению уровня общего и свободного ПСА. Обе формы ПСА дают возможность прогнозировать объем ПЖ по ТРУЗИ ($\pm 20\%$) более чем в 90% случаев [58, 59].

4.6.2. Простатический специфический антиген и риск рака предстательной железы

Роль ПСА в диагностике рака ПЖ описана в соответствующих рекомендациях ЕАУ [60]. Необходимо обсуждать с каждым пациентом возможные преимущества и недостатки анализа ПСА для выявления рака ПЖ.

4.6.3. Простатический специфический антиген и прогнозирование исходов, связанных с увеличением предстательной железы

Уровень ПСА – более сильный прогностический фактор дальнейшего роста ПЖ, чем ее объем [61]. Кроме того, в исследовании PLESS показано, что уровень ПСА позволяет прогнозировать изменение

симптомов, качество жизни/беспокойство и максимальную скорость мочеиспускания ($Q_{\text{макс}}$) [62]. В продольном исследовании мужчин, получавших консервативное лечение, уровень ПСА был сильным прогностическим фактором клинического прогрессирования [63, 64]. В плацебо-группах крупных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований исходный уровень ПСА позволял прогнозировать риск ОЗМ и операции по поводу увеличения ПЖ [65, 66]. Эквивалентная связь также подтверждена в исследовании Olmsted County Study. Риск необходимости лечения СНМ и ДГПЖ выше у мужчин с исходным уровнем ПСА $>1,4$ нг/мл [67]. При этом у пациентов с ДПО выше уровень ПСА и объем ПЖ. Положительная прогностическая ценность ПСА в выявлении ДПО составляет 68% [68]. По данным эпидемиологического исследования, повышенный уровень свободного ПСА позволяет прогнозировать клинические проявления ДГПЖ, вне зависимости от уровня общего ПСА [69].

Резюме по данным литературы	УД
Уровень ПСА имеет хорошую прогностическую ценность для оценки объема ПЖ и является сильным прогностическим фактором роста ПЖ	1b
Исходный уровень ПСА позволяет прогнозировать риск ОЗМ и операций по поводу ДПО	1b

Рекомендации	СР
Анализ ПСА показан, если выявление рака ПЖ повлияет на тактику лечения	Сильная
Анализ ПСА показан, если результат может повлиять на тактику лечения	Сильная

4.7. Определение функции почек

Функцию почек можно оценить по уровню креатинина крови или рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Гидронефроз, почечная недостаточность или задержка мочи чаще встречаются у пациентов с признаками и симптомами ДПО [70]. Даже хотя ДПО может частично вносить вклад в эти осложнения, не получено убедительных данных по механизмам развития [71].

В одном исследовании у 11% больных выявлена почечная недостаточность [70]. При этом показатели ни шкал симптомов, ни качества жизни не коррелируют с уровнем креатинина крови. Самыми частыми причинами повышения уровня креатинина являются сахарный диабет и артериальная гипертензия. Согласно результатам Comiter и соавт. [72], миктурические симптомы ненейрогенной этиологии не являются фактором риска повышенного уровня креатинина. Koch и соавт. [73] пришли к выводу, что УЗИ почек требуется только больным с повышенным уровнем креатинина.

В эпидемиологическом исследовании Olmsted County у мужчин, проживающих в домах престарелых, выявлена корреляция между признаками и симптомами ДПО (но не объемом ПЖ) и хронической болезнью почек [74]. У 2741 последовательного пациента с СНМ снижение $Q_{\text{макс}}$ и наличие в анамнезе артериальной гипертензии и/или сахарного диабета были связаны с хронической болезнью почек [75]. В другом исследовании показано, что $Q_{\text{макс}}$ коррелирует с СКФ у мужчин среднего возраста с СНМ умеренной/тяжелой степени [76]. У пациентов с почечной недостаточностью повышен риск развития послеоперационных осложнений [77].

Резюме по данным литературы	УД
Снижение $Q_{\text{макс}}$ и наличие в анамнезе артериальной гипертензии и/или сахарного диабета связаны с хронической болезнью почек у пациентов с СНМ	3
У пациентов с почечной недостаточностью повышен риск развития осложнений в послеоперационном периоде	3

Рекомендация	СР
Оценка функции почек показана при подозрении на почечную недостаточность по данным анамнеза и клинического обследования или при наличии гидронефроза, а также при планировании хирургического лечения СНМ у мужчин	Сильная

4.8. Объем остаточной мочи

Объем остаточной мочи (ООМ) можно установить с помощью трансабдоминального УЗИ или катетеризации. ООМ не всегда связан с обструкцией, поскольку повышенный ООМ может быть следствием обструкции и/или плохой функции детрузора (гипоактивность детрузора) [78, 79]. При объеме 50 мл положительная и отрицательная прогностическая ценность ООМ в выявлении ИВО составляет 63 и 52% соответственно [80]. Большой ООМ не считается противопоказанием к дина-

мическому наблюдению (ДН) или медикаментозной терапии, хотя он может указывать на дисфункцию мочевого пузыря и прогнозировать плохой ответ на лечение, а также неэффективность ДН. В исследованиях MTOPS и ALTESS большой исходный ООМ коррелировал с повышенным риском ухудшения симптоматики [65, 66].

Оценка изменения ООМ позволяет выявить пациентов с риском ОЗМ [81]. Это особенно важно при лечении больных, получающих антагонисты мускариновых рецепторов. Напротив, исходный ООМ обладает низкой прогностической ценностью в оценке риска инвазивного лечения у пациентов, получающих $\alpha 1$ -блокаторы или выбравших ДН [82]. Из-за большой вариабельности результатов между повторными измерениями и отсутствия исследований по исходам в настоящее время невозможно установить порог ООМ для определения тактики лечения. Этот вопрос является приоритетным для изучения.

Резюме по данным литературы	УД
Положительная и отрицательная прогностическую ценность ООМ при пороговом значении 50 мл в отношении ИВО составляет 63 и 52% соответственно	3
Оценка динамики ООМ позволяет выявить пациентов с риском ОЗМ	3

Рекомендация	СР
У мужчин с СНМ необходимо определять ООМ в рамках рутинного обследования	Слабая

4.9. Урофлоуметрия

Определение скорости мочеиспускания – это широко распространенный базовый неинвазивный уродинамический метод. Ключевые параметры включают $Q_{\text{макс}}$ и тип мочеиспускания. В идеале урофлоуметрию необходимо проводить при объеме мочеиспускания >150 мл. $Q_{\text{макс}}$ может варьировать у одного пациента в один или разные дни [83, 84], в связи с чем рекомендуется повторно проводить урофлоуметрию при объеме мочеиспускания <150 мл или изменении $Q_{\text{макс}}$ или типа мочеиспускания.

Диагностическая точность урофлоуметрии в выявлении ИВО значительно варьирует и в большой степени зависит от выбранных пороговых показателей. При пороговом значении $Q_{\text{макс}}$ 10 мл/с специфичность метода в диагностике ИВО составляет 70%, положительная прогностическая ценность – 70%, а чувствительность – 47%. Соответствующие показатели при пороговом значении $Q_{\text{макс}}$ 15 мл/с составляют 38, 67 и 82% [85]. Даже если $Q_{\text{макс}}$ составляет более 15 мл/с, нельзя полностью исключить ИВО, учитывая возможные физиологические компенсаторные процессы. Низкая $Q_{\text{макс}}$ может быть следствием ИВО [86], гипoaктивности детрузора или недостаточного наполнения мочевого пузыря [87]. В связи с этим ценность урофлоуметрии как диагностического метода ограничена, поскольку она не позволяет выявить причину снижения $Q_{\text{макс}}$. Для улучшения специфичности метода необходимо повторять исследование. Урофлоуметрию можно использовать для оценки эффективности лечения [88] и корреляции между симптомами и объективными данными.

Резюме по данным литературы	УД
Диагностическая точность урофлоуметрии в выявлении ИВО значительно варьирует и зависит от пороговых значений. Для улучшения специфичности необходимо повторять урофлоуметрию	

Рекомендации	СР
При первичном обследовании мужчин с СНМ показано выполнение урофлоуметрии	Слабая
Урофлоуметрию следует проводить до проведения медикаментозного или хирургического лечения	Сильная

4.10. Визуализация

4.10.1. Верхние мочевыводящие пути

У мужчин с СНМ риск злокачественных образований или других изменений верхних мочевыводящих путей не превышает показатели в общей популяции [73, 89–91]. Ряд аргументов поддерживают проведение УЗИ вместо экскреторной урографии. УЗИ дает более качественное описание образований почки, позволяет провести исследование печени и забрюшинного пространства и одновременную оценку мочевого пузыря, ООМ и ПЖ, наряду с низкой стоимостью и побочными эффектами и отсутствием лучевой нагрузки [89]. УЗИ показано при наличии большого ООМ, гематурии или мочекаменной болезни в анамнезе.

Резюме по данным литературы	УД
У мужчин с СНМ риск развития злокачественных опухолей верхних мочевыводящих путей или других патологий не отличается от показателей в общей популяции	3
УЗИ проводится для обследования пациентов с большим ООМ, гематурией или мочекаменной болезнью в анамнезе	4

Рекомендация	СР
Пациентам с СНМ показано УЗИ верхних мочевыводящих путей	Слабая

4.10.2. Предстательная железа

Для визуализации ПЖ используют УЗИ, ТРУЗИ, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию. В повседневной клинической практике проводят в основном трансабдоминальное или трансректальное УЗИ [89].

4.10.2.1. Размер и форма предстательной железы

Оценка размера ПЖ важна для выбора метода хирургического лечения, например открытой аденомэктомии, энуклеации, трансуретральной резекции (ТУР), трансуретральной инцизии ПЖ (ТУИП) или малоинвазивных методов. Размер позволяет прогнозировать прогрессирование симптомов и риск осложнений и также необходим перед назначением ингибиторов 5 α -редуктазы (5-АР) [91].

ТРУЗИ превосходит трансабдоминальное УЗИ в измерении объема ПЖ [92, 93]. Наличие средней доли является противопоказанием для ряда малоинвазивных методов лечения, вследствие чего результаты ТРУЗИ могут повлиять на тактику лечения (см. раздел 5.3).

Резюме по данным литературы	УД
Объем ПЖ по данным ТРУЗИ или трансабдоминального УЗИ имеет важное значение перед назначением ингибиторов 5-АР или при выборе метода хирургического лечения	3

Рекомендации	СР
При планировании медикаментозного лечения у мужчин с СНМ показана визуализация ПЖ, если это поможет в выборе оптимального препарата	Слабая
При планировании хирургического лечения у мужчин с СНМ показана визуализация ПЖ	Сильная

4.10.3. Микционная цистоуретрография

Микционная цистоуретрография не рекомендуется при рутинном обследовании мужчин с СНМ. Тем не менее в отдельных случаях микционная цистоуретрография позволяет диагностировать пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дивертикулы мочевого пузыря или патологию уретры. При подозрении на стриктуру уретры показано выполнение ретроградной уретрографии.

4.11. Уретроцистоскопия

Пациентам с СНМ и наличием в анамнезе микро- или макрогематурии, стриктуры уретры или рака мочевого пузыря во время диагностического обследования необходимо проводить уретроцистоскопию. При планировании методов лечения, для которых наличие средней доли является противопоказанием, показано выполнение уретроцистоскопии.

В проспективном исследовании 122 пациентам с СНМ проводили оценку симптомов, урофлоуметрию и уретроцистоскопию [94]. Дооперационная Qмакс была нормальной у 25% из 60 больных без трабекуляций в мочевом пузыре, 21% из 73 пациентов с небольшими трабекуляциями и 12% из 40 мужчин с выраженными трабекуляциями, выявленными при уретроцистоскопии. Qмакс была ниже у 21 пациента с дивертикулами мочевого пузыря.

В другом исследовании показано отсутствие корреляции между степенью трабекуляций стенки мочевого пузыря (от I до IV) и Qмакс до операции у 39 пациентов с СНМ в возрасте 53–83 лет [95]. В самом крупном исследовании, посвященном этому вопросу, оценивали корреляцию между данными уретроцистоскопии и уродинамического исследования у 492 мужчин пожилого возраста с СНМ [96]. Авторы обнаружили зависимость между цистоскопической картиной (степень трабекуляций и обструкции уретры) и уродинамическими показателями, ГД и низкой податливостью стенки. Однако следует отметить, что примерно у 15% пациентов с нормальными данными цистоскопии была диагностирована ИВО, а у 8% больных не было обструкции даже при наличии выраженных трабекуляций [96].

Резюме по данным литературы	УД
Уретроцистоскопия показана пациентам с СНМ и микро- или макрогематурией в анамнезе, стриктурой уретры или раком мочевого пузыря	3
Ни в одном из исследований не показано убедительной связи между данными уретроцистоскопии и уродинамического исследования	3

Рекомендация	СР
Уретроцистоскопия показана мужчинам с СНМ перед выполнением малоинвазивного/хирургического лечения, если полученные результаты могут повлиять на тактику	Слабая

4.12. Уродинамическое исследование

При СНМ у мужчин наиболее широко применяется цистометрия наполнения и исследование «давление/поток». Основные задачи уродинамического исследования включают изучение функциональных механизмов СНМ и выявление возможных факторов риска неблагоприятных исходов (для принятия информированного решения). Большинство изменений и состояний (ГД, низкая податливость стенки, ИВО/ДПО, гипоактивность детрузора) определяются при уродинамическом исследовании.

4.12.1. Диагностика инфравезикальной обструкции

Исследование «давление/поток» используется для диагностики и определения выраженности ИВО, которая характеризуется повышением давления детрузора и снижением скорости потока мочи при мочеиспускании. ИВО/ДПО необходимо дифференцировать от гипоактивности детрузора, которая определяется как снижение давления детрузора при мочеиспускании в сочетании со снижением скорости мочеиспускания [6].

Уродинамическое исследование позволяет выявить ГД. В исследованиях описана корреляция между ИВО и ГД [97, 98]. ГД выявляется у 61% мужчин с СНМ, связанными с доброкачественным увеличением ПЖ, и независимо коррелирует со степенью ИВО и возрастом [97].

Распространенность гипоактивности детрузора у мужчин с СНМ составляет примерно 11–40% [99, 100]. Считается, что сократимость детрузора при длительном течении ИВО не снижается, а хирургическое устранение ИВО ее не улучшает [101, 102]. В РКИ не меньшей эффективности UPSTREAM изучали, позволяет ли выполнение уродинамического исследования отказаться от хирургического лечения без риска прогрессирования симптомов. В исследование включали пациентов с вызывающими беспокойство СНМ (n=820) из 26 больниц Англии, которым можно было выполнить операцию. Согласно результатам, хирургическое лечение выполнено 153/408 пациентов (38%) в группе уродинамического исследования по сравнению с 138/384 больных (36%) в контрольной группе. Всего наблюдалось 428 нежелательных явлений с сопоставимыми показателями в обеих группах, а также 11 летальных исходов, не связанных с лечением. Хотя в группе уродинамического исследования показатели IPSS были не ниже, чем в контрольной группе, уродинамическое исследование не влияло на проведение операции. Авторы пришли к выводу, что рутинное выполнение уродинамического исследования при обследовании пациентов с неосложненными СНМ не имеет клинического значения, и его рекомендуется проводить только по показаниям [103]. Следует помнить о необходимости строгого контроля качества исследования [104].

Опубликованы результаты Кокрейновского метаанализа, целью которого было определить, позволяет ли инвазивное уродинамическое исследование снизить число мужчин с сохраняющимися СНМ. В метаанализ включено два исследования (n = 350). Хотя инвазивное уродинамическое исследование влияло на тактику ведения и больным реже проводили операцию, авторы не выявили различий в снижении выраженности СНМ после лечения [105]. В другом метаанализе ретроспективных исследований показано, что ГД, выявленная на уродинамическом исследовании, не играет роли в прогнозировании результатов хирургического лечения ИВО у мужчин [106].

В связи с инвазивным характером уродинамического исследования, требующего установки катетера, оно обычно проводится при неэффективности консервативного лечения. Рабочая группа предприняла попытку выделить специфические показания к исследованию «давление/поток» на основании возраста, результатов других диагностических методов и ранее проводимого лечения. Предложена различная степень необходимости в исследовании «давление/поток» у мужчин в возрасте >80 и <50 лет, что указывает на отсутствие убедительных данных. Кроме того, не достигнуто консенсуса по тому, нужно и можно ли выполнять уродинамическое исследование при планировании операции у мужчин с преимущественно миктурическими СНМ и $Q_{\text{макс}} > 10$ мл/с, хотя рабочая группа признает, что при $Q_{\text{макс}} < 10$ мл/с наличие ИВО вероятно и исследование «давление/поток» проводить необязательно.

Необходимо подчеркнуть, что пациентов с неврологическими заболеваниями, включая больных после радикальных операций на органах малого таза, необходимо обследовать согласно рекомендациям ЕАУ по нейроурологии [105].

4.12.2. Видеоуродинамическое исследование

Видеоуродинамическое исследование дает дополнительную анатомическую и функциональную информацию и рекомендуется при сомнениях в патофизиологических механизмах развития СНМ.

Резюме по данным литературы	УД
Уродинамическое исследование не является рутинным методом диагностики пациентов, которым планируются операции на ПЖ	3

Рекомендации	СР
Исследование «давление/поток» проводится при наличии специфических показаний перед операцией или при необходимости оценки патофизиологии СНМ	Слабая
Исследование «давление/поток» показано мужчинам, которым ранее проводилось лечение (инвазивное) СНМ без клинического эффекта	Слабая
Исследование «давление/поток» показано перед хирургическим лечением больных, у которых объем мочеиспускания не превышает 150 мл	Слабая
Исследование «давление/поток» показано перед хирургическим лечением пациентов с беспокоящими, преимущественно миктурическими, симптомами и $Q_{\text{макс}} > 10$ мл/с	Слабая
Исследование «давление/поток» показано перед хирургическим лечением пациентов с беспокоящими, преимущественно миктурическими, симптомами и ООМ > 300 мл.	Слабая
Исследование «давление/поток» показано перед хирургическим лечением пациентов в возрасте > 80 лет с беспокоящими, преимущественно миктурическими, симптомами	Слабая
Исследование «давление/поток» показано перед хирургическим лечением пациентов в возрасте < 50 лет с беспокоящими, преимущественно миктурическими, симптомами	Слабая

4.13. Неинвазивные методы диагностики инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания

4.13.1. Конфигурация предстательной железы/внутрипузырный рост

ТРУЗИ позволяет оценить конфигурацию ПЖ с помощью коэффициента площади предполагаемого круга (PCAR) [106]. PCAR позволяет оценить, насколько поперечное изображение ПЖ на УЗИ приближено к форме круга. Чем более циркулярная форма ПЖ, тем ближе соотношение к 1. При показателе PCAR 0,8 чувствительность в выявлении ДПО составляет 77%, а специфичность – 75% [106].

Внутрипузырный рост – это расстояние (в мм) между краем средней доли ПЖ в среднесагитальной плоскости и шейкой мочевого пузыря, измеренное при расположении ультразвукового датчика в надлонной области с наполнением мочевого пузыря на 150–250 мл. Внутрипузырный рост разделяют по степеням: I – 0–4,9 мм, II – 5–10 мм, III – > 10 мм.

Внутрипузырный рост хорошо коррелирует с ДПО (наличие и выраженность) – положительная и отрицательная прогностическая ценность составляет 94 и 79% соответственно [107]. Внутрипузырный рост также положительно коррелирует с объемом ПЖ, ГД, податливостью стенки мочевого пузыря, давлением детрузора при $Q_{\text{макс}}$, индексом ИВО и ООМ, но отрицательно коррелирует с $Q_{\text{макс}}$ [108]. Он является хорошим прогностическим фактором восстановления мочеиспускания после удаления катетера у больных с ОЗМ [109, 110]. К настоящему времени не получено данных о различиях в результатах между исследователями и исследованиями, а также по кривой обучения. Таким образом, внутрипузырный рост может быть хорошим диагностическим критерием ДПО у пациентов с СНМ. В настоящее время продолжается оценка роли данного показателя как неинвазивной альтернативы исследованию «давление/поток» при обследовании СНМ у мужчин.

4.13.2. Определение толщины стенки мочевого пузыря/детрузора и массы мочевого пузыря по УЗИ

Для определения толщины стенки мочевого пузыря измеряется расстояние между слизистой и адвентицией. Толщину детрузора определяют между слизистой и адвентицией [111].

Описана корреляция толщины стенки мочевого пузыря и параметров исследования «давление/поток». Пороговая толщина передней стенки мочевого пузыря 5 мм при наполнении на 150 мл

позволяет точнее всего дифференцировать пациентов с ИВО и без нее [112]. Пороговая толщина детрузора передней стенки мочевого пузыря при его наполнении на ≥ 250 мл для диагностики ИВО составляет >2 мм с положительной прогностической ценностью 94%, специфичностью 95% и соответствием с результатами исследования «давление/поток» в 89% случаев [73]. Порог толщины детрузора 2,0, 2,5 и 2,9 мм у больных с СНМ позволяет диагностировать ИВО в 81, 89 и 100% случаев соответственно [113].

Во всех исследованиях показано, что определение толщины детрузора и стенки мочевого пузыря обладает более высокой диагностической ценностью в выявлении ИВО, чем $Q_{\text{макс}}$ или $Q_{\text{ср}}$ при урофлоуметрии, определение ООМ, объем ПЖ или выраженность симптомов. При этом в одном из исследований не выявлено различий в толщине стенки мочевого пузыря у пациентов с нормальными уродинамическими показателями и больными с ИВО или ГД; однако в нем не было критериев адекватного наполнения мочевого пузыря [114]. Недостатки метода включают отсутствие стандартизации и данных о том, какое из измерений (толщины стенки или детрузора) более информативно [115]. По этой причине определение толщины стенки мочевого пузыря/детрузора не входит в рекомендованный диагностический алгоритм мужчин с СНМ.

Масса мочевого пузыря, определенная по УЗИ, позволяет выявить ИВО при пороговом значении 35 г с точностью 86% [116, 117]. СНМ тяжелой степени и большая масса мочевого пузыря (>35 г) являются факторами риска проведения операции у мужчин, которые получают $\alpha 1$ -блокаторы [118].

4.13.3. Неинвазивное исследование «давление/поток»

Метод манжетки на половом члене, при котором струя мочи прерывается при установлении изоволюметрического давления в мочевом пузыре, представляет собой перспективный метод с хорошей воспроизводимостью [119] и согласованностью между операторами [120], для которого созданы номограммы [121]. Кроме того, в настоящее время изучается метод, при котором струя мочи не прерывается [122].

Метод наружного презерватива [123] обладает высокой корреляцией с инвазивным исследованием «давление/поток» [124]. Кроме того, описан резистивный индекс [125] и определение угла между ПЖ и уретрой [126], но они по-прежнему остаются экспериментальными.

4.13.4. Информативность неинвазивных методов в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания по сравнению с исследованием «давление/поток»

В систематическом обзоре оценивали информативность неинвазивных методов в диагностике ИВО у мужчин с СНМ по сравнению с исследованием «давление/поток» [127]. Всего в обзор включено 42 исследования. Большинство исследований были проспективными когортными, и в них оценивали диагностическую точность следующих неинвазивных методов: манжетка на половом члене, урофлоуметрия, определение толщины детрузора/стенки мочевого пузыря, массы мочевого пузыря, метод наружного презерватива, внутрипузырный рост ПЖ, УЗИ в режиме Доплера, объем/высота ПЖ и спектроскопия в ближней инфракрасной области. В целом данные по диагностической точности этих методов ограничены различиями в исследованиях в отношении пороговых значений для выявления ИВО, различными критериями ИВО и небольшим числом публикаций по каждому методу. Специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность каждого неинвазивного метода в значительной степени варьируют. По этой причине, несмотря на перспективные результаты ряда неинвазивных методов диагностики ИВО, методом выбора остается инвазивное уродинамическое исследование.

Резюме по данным литературы	УД
Данные по диагностической точности неинвазивных методов ограничены неоднородностью исследований, а также небольшим количеством работ по каждому из методов	1a
Специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность неинвазивных методов в значительной степени варьируют	1a

Рекомендации	СР
В настоящее время нельзя рекомендовать ни один из неинвазивных методов диагностики ИВО у мужчин с СНМ в качестве альтернативы исследованию «давление/поток»	Сильная

4.14. Новые методы диагностики

4.14.1. Визуальная шкала симптомов предстательной железы

Опубликованы результаты проспективного анализа новой визуальной шкалы симптомов ПЖ (VPSS), которая положительно коррелирует со шкалой IPSS [128, 129]. VPSS можно применять для пациентов с низкой грамотностью.

4.14.2. МикроРНК

miR-221 изучается в качестве нового биомаркера для ранней диагностики и лечения ДГПЖ [130].

Настоятельно рекомендуется ознакомиться с полным текстом, в котором подробно отражена текущая позиция по каждому из методов.

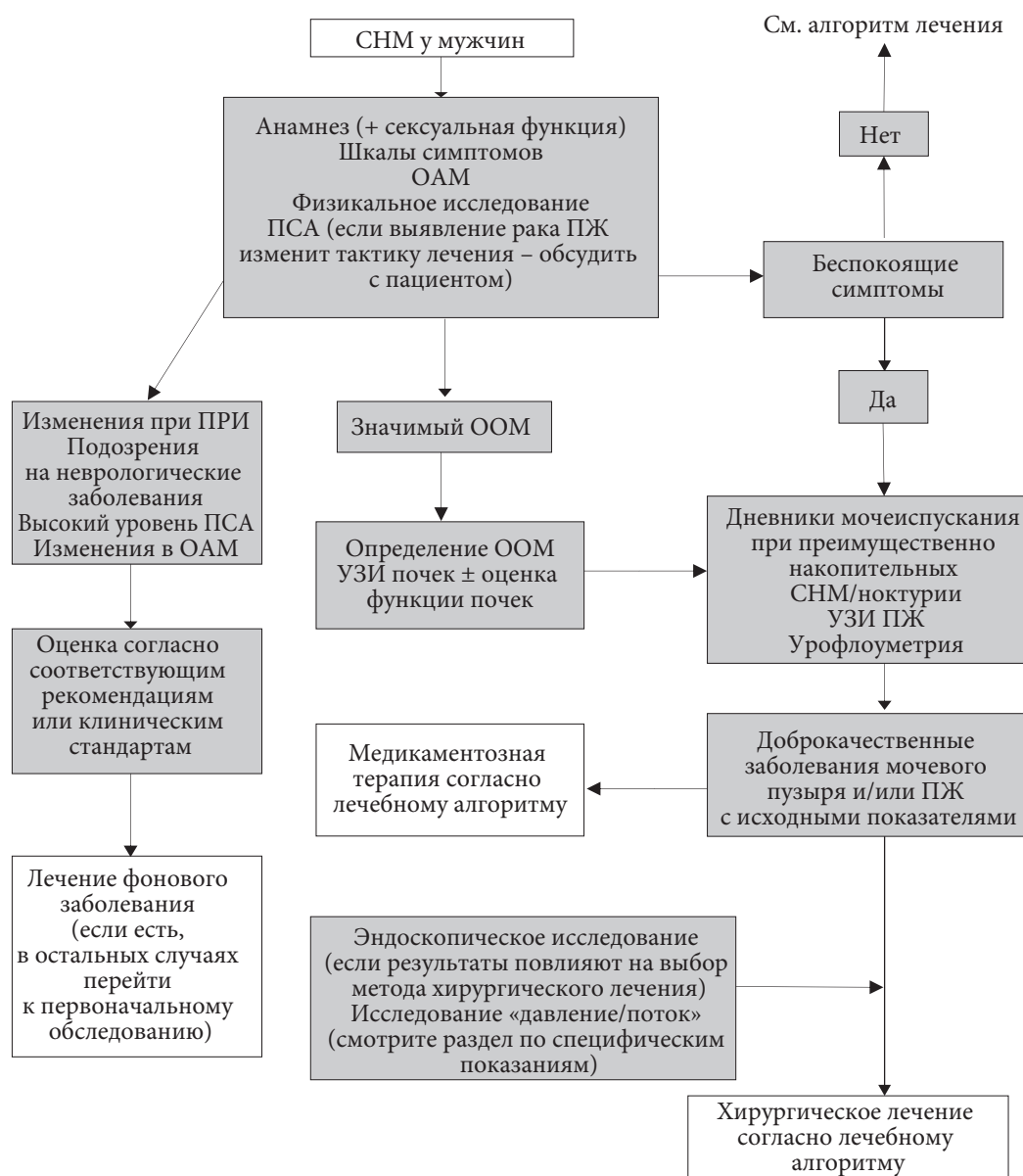


Рис. 2. Алгоритм диагностики СНМ у мужчин в возрасте 40 лет и старше

5. Лечение

5.1. Консервативное лечение

5.1.1. Динамическое наблюдение

Многие пациенты с СНМ не настолько обеспокоены своими симптомами, чтобы им требовалось медикаментозное или хирургическое лечение. Перед назначением любого лечения необходимо обследовать всех пациентов для оценки тяжести СНМ и разделения между подавля-

ющим большинством случаев неосложненных СНМ, которые не несут угрозы жизни, и реже встречающимися осложненными СНМ. ДН считается приемлемым вариантом для многих мужчин с невыраженными симптомами, поскольку только у части из них на фоне отсутствия лечения могут развиваться ОЗМ и такие осложнения, как почечная недостаточность или камни [131, 132], а у других пациентов симптоматика остается стабильной в течение многих лет [133]. Примерно у 85% больных с СНМ легкой степени отсутствует отрицательная динамика в течение года [134].

В исследовании, в котором сравнивали ДН и трансуретральную резекцию ПЖ (ТУР ПЖ) у мужчин с СНМ умеренной степени, показано, что в группе хирургического лечения лучше сохранялась функция мочевого пузыря (скорость мочеиспускания и ООМ), особенно у больных с сильной обеспокоенностью симптомами. При этом 36% пациентов за 5 лет перешли в группу ТУР ПЖ, а 64% больных были удовлетворены ДН [135, 136]. Самыми сильными прогностическими факторами неэффективности ДН являются усиление беспокойства симптомами и ООМ. Таким образом, для ДН подходят мужчины с неосложненными СНМ легкой/умеренной степени, которые не обеспокоены своими симптомами.

5.1.2. Поведенческая терапия и рекомендации по диете

ДН обычно включает следующие компоненты:

- обучение (по заболеванию);
- заверение больного в том, что расстройства мочеиспускания не связаны с раком;
- периодический мониторинг;
- рекомендации по образу жизни [133, 134, 137, 138]:
- уменьшение потребления жидкости в определенные периоды (на ночь или перед походом в общественные места) для снижения частоты мочеиспусканий в неприемлемое время;
- избегание или коррекция потребления кофеина или алкоголя, которые могут оказывать диуретический и ирритативный эффект, тем самым увеличивая диурез и частоту мочеиспусканий и усиливая urgency и ноктурию;
- использование техники расслабленного и двойного мочеиспускания;
- массаж бульбозного отдела уретры для профилактики постмиктурического подкапывания;
- техники прерывания, например, сжатие головки полового члена, дыхательные упражнения, сдавление промежности и психологические приемы, чтобы не думать о мочевом пузыре и туалете и лучше контролировать симптомы ГАМП;
- тренировка мочевого пузыря, которая помогает сдерживать позыв, когда появляется сенсорная urgency, с целью увеличения вместимости мочевого пузыря и времени между мочеиспусканиями;
- пересмотр препаратов и оптимизация времени приема или замена на другие с меньшим числом побочных эффектов со стороны мочевыводящих путей; эти рекомендации особенно относятся к диуретикам;
- предоставление необходимой помощи при нарушениях движений кисти, подвижности или психического статуса;
- лечение запоров.

В настоящее время получены данные о том, что самостоятельное ведение как часть ДН уменьшает выраженность симптомов и прогрессирование заболевания [137, 138]. У мужчин, рандомизированных в группу трех сеансов самостоятельного ведения наряду с ДН, через 12 месяцев отмечалось более выраженное улучшение симптомов и качества жизни, чем у пациентов в группе только ДН [137]. По данным систематического обзора и метаанализа, самостоятельное ведение способствует уменьшению выраженности симптомов по шкале IPSS и прогрессирования заболевания в течение 6 месяцев по сравнению с контрольной группой [139]. Снижение показателя шкалы IPSS было сопоставимым с группой лекарственной терапии при длительности наблюдения 6-12 недель. Кроме того, самостоятельное ведение позволяет повысить эффективность лекарственной терапии через 6 недель [139].

5.1.3. Практические вопросы

В исследованиях не изучали компоненты самостоятельного наблюдения по отдельности. Вышеперечисленные компоненты рекомендаций по образу жизни разработаны на основании официального консенсуса [140]. Требуется дальнейшие исследования в этой области.

Резюме по данным литературы	УД
ДН является безопасной тактикой у пациентов, которые в меньшей степени обеспокоены расстройствами мочеиспускания или хотят отложить лечение. В течение 5 лет необходимость в лечении возникает у 21% пациентов; в 79% случаев симптомы остаются стабильными	1b
По данным другого исследования, у 81% больных при средней длительности наблюдения 17 месяцев выраженность симптомов не меняется	2
У мужчин, рандомизированных в группу трех сеансов самостоятельного наблюдения наряду с ДН, через 12 месяцев отмечалось более выраженное улучшение симптомов и качества жизни, чем у пациентов в группе только ДН. Самостоятельное ведение как часть ДН позволяет уменьшить выраженность симптомов и прогрессирование заболевания	1b
Самостоятельное ведение способствует уменьшению выраженности симптомов по шкале IPSS и прогрессирования заболевания в течение 6 месяцев по сравнению с контрольной группой. Кроме того, оно позволяет повысить эффективность лекарственной терапии через 6 недель	1b

Рекомендации	СР
Пациентам с симптомами легкой/умеренной степени можно предлагать динамическое наблюдение	Сильная
Пациентам с СНМ всегда необходимо давать рекомендации по образу жизни до или одновременно с началом лечения	Сильная

5.2. Лекарственная терапия

5.2.1. Антагонисты $\alpha 1$ -адренорецепторов ($\alpha 1$ -блокаторы)

Механизм действия: $\alpha 1$ -блокаторы подавляют действие эндогенно выделяемого норадреналина на гладкомышечные клетки ПЖ, тем самым снижая тонус ПЖ и выраженность ИВО [141]. При этом $\alpha 1$ -блокаторы оказывают слабое влияние на сопротивление инфравезикального отдела, определяемое уродинамически [142], а улучшение СНМ на фоне лечения слабо коррелирует с обструкцией [143]. В связи с этим могут играть роль другие механизмы.

В качестве медиаторов положительного действия могут выступать $\alpha 1$ -адренорецепторы, расположенные вне ПЖ (например, в мочевом пузыре и/или в спинном мозге), и другие подтипы $\alpha 1$ -адренорецепторов ($\alpha 1B$ - или $\alpha 1D$ -адренорецепторы). Побочные эффекты на фоне терапии обусловлены воздействием $\alpha 1$ -блокаторов на $\alpha 1$ -адренорецепторы кровеносных сосудов, центральной нервной системы и гладкомышечных клеток вне ПЖ.

Доступные препараты включают алфузозина гидрохлорид (алфузозин), доксазозина мезилат (доксазозин), силодозин, тамсулозина гидрохлорид (тамсулозин), теразозина гидрохлорид (теразозин) и нафтопидил. $\alpha 1$ -блокаторы имеют различные формы дозирования, которые обладают разной фармакокинетикой и профилем переносимости, однако различие в клинической эффективности выглядит незначительным.

Эффективность: косвенные и отдельные прямые сравнительные результаты свидетельствуют, что все $\alpha 1$ -блокаторы имеют сопоставимую эффективность при применении в соответствующих дозах [144]. Хотя для достижения максимального улучшения симптоматики требуется несколько недель, статистически значимое преимущество перед плацебо наблюдается уже в первые часы или дни приема [143].

В контролируемых исследованиях показано, что $\alpha 1$ -блокаторы обычно снижают показатель IPSS на 30–40% и увеличивают $Q_{\text{макс}}$ на 20–25%. Однако в плацебо-группах соответствующих исследований также наблюдалось статистически значимое улучшение [63, 145]. В исследованиях с открытым приемом отмечалось улучшение показателя IPSS до 50% и увеличение $Q_{\text{макс}}$ до 40% [60, 145]. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что вариации $Q_{\text{макс}}$ не позволяют достоверно оценить истинное влияние $\alpha 1$ -блокаторов на ДПО, поскольку небольшие изменения $Q_{\text{макс}}$ сопровождаются значительным улучшением индекса ИВО при исследовании «давление/поток» [146].

$\alpha 1$ -блокаторы позволяют уменьшить выраженность как накопительных, так и миктурических симптомов. Хотя, по данным исследований с наблюдением менее года, эффективность $\alpha 1$ -блокаторов не зависит от размера ПЖ, при более длительном наблюдении их эффективность выше у пациентов с небольшим объемом железы (<40 см³) [65, 147–150]. Эффективность $\alpha 1$ -блокаторов не зависит от возраста [145]. В объединенном анализе исследований III и IV фазы показано, что силодозин в дозе 8 мг одинаково эффективен у пациентов с СНМ умеренной

и тяжелой степени в отношении общего показателя, накопительных, миктурических симптомов и качества жизни шкалы IPSS [151]. $\alpha 1$ -блокаторы не уменьшают размер ПЖ и не предотвращают риск развития ОЗМ при длительном наблюдении [148–150]; однако последние результаты свидетельствуют о положительном эффекте $\alpha 1$ -блокаторов (алфузозина и тамсулозина) при ОЗМ [152]. Снижение показателя IPSS и улучшение $Q_{\text{макс}}$ на фоне терапии $\alpha 1$ -блокаторами сохраняются в течение как минимум четырех лет.

Переносимость и безопасность: распределение рецепторов в нижних мочевыводящих путях, избирательность по подтипам рецепторов и особенности фармакокинетики обуславливают профиль переносимости каждого из препаратов. К наиболее частым побочным эффектам при приеме $\alpha 1$ -блокаторов относят астению, головокружение и (ортостатическую) гипотензию. Вазодилатирующее влияние наиболее выражено при применении доксазозина и terazолина, но встречается гораздо реже при приеме алфузозина и тамсулозина [153]. Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или принимающие сосудистые препараты могут быть восприимчивы к вазодилатации, индуцированной $\alpha 1$ -блокаторами [154]. Напротив, частота артериальной гипотензии на фоне селективного $\alpha 1$ -блокатора силодозина сравнима с плацебо [155]. В крупном ретроспективном когортном анализе мужчин в возрасте >66 лет прием $\alpha 1$ -блокаторов сопровождался повышением риска падений (отношение шансов (ОШ) 1,14) или переломов (ОШ 1,16), вероятнее всего, вследствие артериальной гипотензии [156].

В 2005 г. в рамках хирургического лечения катаракты обнаружено неблагоприятное воздействие $\alpha 1$ -блокаторов на глаза в виде так называемого синдрома интраоперационной вялости радужной оболочки (intra-operative floppy iris syndrome – IFIS) [157]. В метаанализе показано повышение риска IFIS для алфузозина, доксазозина, тамсулозина или terazолина [158]. Вероятность возникновения была намного выше для тамсулозина. В связи с этим представляется целесообразным не начинать лечение $\alpha 1$ -блокаторами перед операцией по удалению катаракты и информировать офтальмолога о том, что пациент получает препараты этой группы.

В систематическом обзоре сделан вывод, что $\alpha 1$ -блокаторы не оказывают неблагоприятного влияния на либидо, в небольшой степени улучшают эректильную функцию, но иногда приводят к нарушению эякуляции [159]. Первоначально считалось, что при нарушении эякуляции имеет место ретроградная эякуляция, однако последние данные свидетельствуют о том, что нарушение эякуляции связано со снижением или отсутствием семенной жидкости во время эякуляции, причем фактором риска считается молодой возраст. По данным метаанализа, частота эякуляторной дисфункции на фоне $\alpha 1$ -блокаторов выше, чем в группе плацебо (ОШ 5,88). Нарушение эякуляции наблюдается чаще при терапии тамсулозином и силодозином (ОШ 8,57 и 32,5), чем в группе плацебо, а при приеме доксазозина и terazолина риск ниже (ОШ 0,80 и 1,78) [160]. При метарегрессии показано, что частота эякуляторной дисфункции независимо связана с улучшением СНМ и скорости мочеиспускания, свидетельствуя о том, что чем выше эффективность $\alpha 1$ -блокаторов, тем чаще развивается эякуляторная дисфункция.

Практические вопросы: $\alpha 1$ -блокаторы, как правило, являются первой линией лекарственной терапии СНМ у мужчин из-за быстрого начала действия, хорошей эффективности, низкой частоты и тяжести нежелательных явлений. При этом $\alpha 1$ -блокаторы не предотвращают риск развития ОЗМ или необходимость хирургического лечения. Офтальмологи должны знать о применении $\alpha 1$ -блокаторов перед операцией по поводу катаракты. Также необходимо обсуждать с пациентами пожилого возраста риск ортостатической гипотензии при приеме неселективных $\alpha 1$ -блокаторов. Пациентов, заинтересованных в сексуальной активности, следует информировать о риске эякуляторной дисфункции на фоне приема $\alpha 1$ -блокаторов.

Резюме по данным литературы	УД
α -блокаторы эффективнее плацебо в уменьшении выраженности СНМ (по шкале IPSS) и увеличении $Q_{\text{макс}}$	1a
Алфузозин, terazолин и доксазозин статистически значимо повышают риск развития сосудистых нежелательных явлений по сравнению с плацебо	1a
Алфузозин, доксазозин, тамсулозин и terazолин повышают риск развития синдрома интраоперационной вялости радужной оболочки	1a
$\alpha 1$ -блокаторы, особенно селективные (тамсулозин и силодозин), чаще вызывают эякуляторную дисфункцию, чем плацебо	1a

Рекомендация	СР
α -блокаторы показаны мужчинам при СНМ умеренной и тяжелой степени	Сильная

5.2.2. Ингибиторы 5 α -редуктазы

Механизм действия: влияние андрогенов на ПЖ опосредовано дигидротестостероном (ДГТ), который образуется из тестостерона под действием стероидного фермента 5-АР, связанного с ядром [161]. Этот фермент существует в виде двух изоформ:

- 5-АР 1-го типа, экспрессируемая в небольших количествах и малоактивная в ПЖ, но обеспечивающая основную часть активности фермента в других тканях, например в коже и печени;
- 5-АР 2-го типа, экспрессируемая и действующая главным образом в ПЖ.

Для клинического применения доступны два ингибитора 5-АР: дутастерид и финастерид. Финастерид подавляет только 5-АР 2-го типа, тогда как дутастерид одинаково эффективно подавляет 5-АР 1-го и 2-го типов (двойной ингибитор 5-АР). Ингибиторы 5-АР, действующие путем индуцирования апоптоза эпителиальных клеток ПЖ [162], способствуют уменьшению размера ПЖ на 18–28% и уровня ПСА до 50% после 6–12 месяцев лечения [163]. Среднее уменьшение объема ПЖ и снижение уровня ПСА могут быть более выражены после длительной терапии. Уровень ДГТ при длительном приеме финастерида снижается примерно на 70%, а дутастерида – на 95%. При этом концентрация ДГТ в ПЖ на фоне приема обоих ингибиторов 5-АР уменьшается в одинаковой степени (на 85–90%).

Эффективность: клиническая эффективность по сравнению с плацебо наблюдается при длительности лечения минимум 6 месяцев. После 2–4 лет терапии ингибиторами 5-АР у пациентов с СНМ, вызванными увеличением ПЖ, выраженность СНМ (по IPSS) снижает примерно на 15–30%, объем ПЖ – примерно на 18–28%, а $Q_{\text{макс}}$ повышается примерно на 1,5–2,0 мл/с [65, 149, 150, 164–170]. Непрямое сравнение результатов и данные одного сравнительного исследования с длительностью наблюдения 12 месяцев свидетельствуют о том, что дутастерид и финастерид в одинаковой степени эффективны при лечении СНМ [163, 171]. Уменьшение выраженности симптомов зависит от исходного размера ПЖ.

Финастерид не превышает по эффективности плацебо при размере ПЖ <40 см³ [169], а дутастерид снижает показатель IPSS, объем ПЖ, а также риск развития ОЗМ и увеличивает $Q_{\text{макс}}$ даже при исходных объемах ПЖ 30–40 см³ [173, 174]. По результатам долгосрочного исследования мужчин с СНМ, объемом ПЖ >30 см³ и повышенным риском прогрессирования, дутастерид уменьшает выраженность СНМ по крайней мере настолько же или даже более эффективно, чем тамсулозин [149, 170, 175]. Отмечено, что чем выше исходный объем ПЖ (или уровень ПСА), тем быстрее и сильнее эффект от приема дутастерида в отношении симптомов по сравнению с тамсулозином.

Ингибиторы 5-АР (но не α 1-блокаторы) уменьшают долговременный (более года) риск развития ОЗМ или необходимости хирургического лечения [65, 168, 176]. В исследовании Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study при длительности наблюдения 4 года относительный риск ОЗМ в группе финастерида был на 57%, а необходимости операции – на 55% ниже по сравнению с группой плацебо [168]. В исследовании Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) снижение относительного риска ОЗМ и необходимости операции в группе финастерида было более выражено, чем в группе плацебо (68 и 64% соответственно, абсолютное снижение на 2 и 3% соответственно) [65]. Объединенный анализ РКИ с длительностью наблюдения два года показал, что финастерид уменьшает частоту ОЗМ на 57%, а риск проведения операции – на 34% по сравнению с плацебо у мужчин с СНМ умеренной степени (абсолютное снижение обоих показателей на 2%) [177]. Кроме того, подтверждена эффективность дутастерида в уменьшении риска ОЗМ и необходимости операции. В исследованиях с открытым приемом показаны значимые изменения уродинамических параметров [178, 179]. Финастерид снижает объем кровопотери во время трансуретральных операций на ПЖ, возможно, благодаря влиянию на кровоснабжение ПЖ [180, 181].

Переносимость и безопасность: наиболее выраженные нежелательные явления ингибиторов 5-АР связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию (ЭД) и, реже, эякуляторную дисфункцию, например ретроградную эякуляцию, отсутствие эякуляции или уменьшение объема эякулята [65, 150, 163, 182]. Примерно у 1–2% пациентов развивается гинекомастия (болезненность груди и сосков). Результаты двух исследований указывают на более высокую частоту рака высокой степени злокачественности в группах ингибиторов 5-АР по сравнению с плацебо, хотя не доказано причинной взаимосвязи [183, 184]. В настоящее время продолжается длительная дискуссия по возможным сердечно-сосудистым побочным эффектам ингибиторов 5-АР, в частности дутастерида [185]. В популяционном исследовании, проведенном в Тайване и Онтарио, не выявлено связи между приемом ингибиторов 5-АР и повышением частоты сердечно-сосудистых нежелательных явлений [185, 186]. В Британско-тайваньском популяционном исследовании показано, что прием ингибиторов 5-АР связан с более высоким риском сахарного диабета 2-го типа по сравнению с тамсулозином. При этом риск не отличается для дутастерида и финастерида [187].

Практические вопросы: ингибиторы 5-АР показаны мужчинам с СНМ умеренной/тяжелой степени и увеличенной ПЖ (>40 см³) и/или повышенным уровнем ПСА (>1,4–1,6 нг/мл). Ингибиторы 5-АР снижают риск ОЗМ и необходимость оперативного лечения. Из-за медленного начала действия они подходят только для длительной терапии. Необходимо учитывать их влияние на уровень ПСА при скрининге рака ПЖ.

Резюме по данным литературы	УД
После 2–4 лет приема у пациентов с СНМ, вызванных увеличением ПЖ, ингибиторы 5-АР уменьшают показатель шкалы IPSS примерно на 15–30%, объем ПЖ на 18–28% и увеличивают $Q_{\text{макс}}$ на 1,5–2,0 мл/с	1b
Ингибиторы 5-АР замедляют прогрессирование заболевания, снижая риск ОЗМ и оперативного лечения. Вследствие медленного начала действия они подходят только для длительной терапии (в течение нескольких лет)	1a
Наиболее важные нежелательные явления ингибиторов 5-АР связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и, реже, расстройства эякуляции, такие как ретроградная эякуляция, невозможность достижения эякуляции и снижение объема эякулята	1b

Рекомендации	СР
Ингибиторы 5-АР показаны мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени и увеличенной ПЖ (> 40 см ³)	Сильная
Следует информировать пациентов об отсроченном улучшении симптомов на фоне 5-АР	Сильная

5.2.3. Антагонисты мускариновых рецепторов

Механизм действия: детрузор иннервируется парасимпатическими нервами, основным нейротрансмиттером которых является ацетилхолин, обладающий способностью стимулировать мускариновые рецепторы (М-холинорецепторы) на поверхности гладкомышечных клеток. Однако мускариновые рецепторы плотно экспрессируются не только на гладкомышечных клетках, но и на клетках других типов, например, на переходном-клеточном эпителии мочевого пузыря и эпителиальных клетках слюнных желез. У человека описано пять подтипов мускариновых рецепторов (M1–M5), из которых в детрузоре преобладают подтипы M2 и M3. Хотя большую часть рецепторов относят к подтипу M2, функционально более важную роль в сокращении детрузора у здоровых лиц играет подтип M3 [188, 189]. Влияние или регуляция антимускариновых эффектов могут осуществляться посредством клеток других типов, например переходного-клеточного эпителия мочевого пузыря и/или центральной нервной системы [190, 191].

Для лечения ГАМП/накопительных симптомов зарегистрированы следующие антагонисты мускариновых рецепторов: дарифенацина гидробромид (дарифенацин); фезотеродина фумарат (фезотеродин); оксибутинина хлорид (оксибутинин); пропиверина хлорид (пропиверин); солифенацина сукцинат (солифенацин); толтеродин тарtrat (толтеродин) и троспия хлорид. Кроме того, опубликованы данные по трансдермальной форме дозирования оксибутинина [192, 193].

Эффективность: применение антагонистов мускариновых рецепторов раньше изучали в основном у женщин, поскольку считалось, что СНМ у мужчин вызваны заболеваниями ПЖ и их необходимо лечить простатспецифичными препаратами. Однако научных данных в пользу такого предположения нет [194]. При дополнительном анализе исследований с открытым приемом, в которые входили пациенты с симптомами ГАМП, показано, что влияние на urgency, частоту мочеиспускания или императивное недержание мочи оказывает возраст, а не пол пациента [195]. По данным объединенного анализа, который включал подгруппу мужчин, фезотеродин в дозе 8 мг превосходит толтеродин с продленным высвобождением в дозе 4 мг в уменьшении тяжелых эпизодов urgency за сутки и улучшении показателя шкалы беспокойства OAB-q Symptom Bother через 12 недель. Частота острой задержки мочеиспускания составила около 2% [196].

Эффективность антимускариновых препаратов в качестве монотерапии оценивали у взрослых мужчин с симптомами ГАМП, у которых не было ИВО [197–202]. Длительность большинства исследований составила всего 12 недель. Проведено четыре дополнительных анализа результатов крупных РКИ по лечению ГАМП у лиц обоих полов без ИВО с акцентом на мужчинах [194, 198, 203]. Толтеродин позволяет уменьшить выраженность императивного недержания мочи, учащенного мочеиспускания за сутки или в дневное время, мочеиспускания, связанного с urgency, а так-

же улучшить восприятие пациентом эффективности лечения [204]. Солифенацин улучшает средние показатели восприятия состояния мочевого пузыря, средние показатели опросников по ГАМП и общее восприятие проблем с мочевым пузырем, а фезотеродин позволяет уменьшить частоту мочеиспускания, число эпизодов ургентности и императивного недержания мочи. В исследованиях толтеролина с открытым приемом показано уменьшение частоты мочеиспускания за сутки, выраженности ноктурии, императивного недержания и показателя шкалы IPSS через 12–25 недель терапии по сравнению с исходными показателями [199, 202]. Согласно результатам РКИ TIMES, в группе монотерапии толтеролином замедленного действия через 12 недель снизилось только количество мочеиспусканий за сутки по сравнению с плацебо. При этом не отмечалось уменьшения ургентности, общего показателя шкалы IPSS и домена качества жизни по сравнению с плацебо. Пропорция пациентов, у которых был эффективен толтеродин замедленного действия в комбинации с тамсулозином, была выше по сравнению с тремя другими группами [201].

В последующем анализе показано, что антагонисты мускариновых рецепторов более эффективны у мужчин с уровнем ПСА <1,3 нг/мл (небольшой объем ПЖ) [205]. В двух других исследованиях обнаружен положительный эффект антагонистов мускариновых рецепторов у пациентов с ГАМП и ДПО [202, 206]. В небольшом РКИ без плацебо-контроля у больных, получавших пропиверина гидрохлорид, отмечалось снижение частоты мочеиспускания и эпизодов ургентности [206].

Переносимость и безопасность: около 3–10% пациентов отказываются от дальнейшего участия в исследованиях по мускариновым препаратам, что сопоставимо с показателями в группах плацебо. Нежелательные явления, связанные с лечением, включают сухость во рту (до 16% случаев), запоры (до 4%), проблемы при мочеиспускании (до 2%), назофарингит (до 3%), головокружение (до 5%).

Увеличение ООМ у мужчин, у которых нет ИВО, минимально и сопоставимо с показателями для плацебо. Однако при приеме фезотеродина в дозе 8 мг ООМ выше (+20,2 мл), чем в группе плацебо (-0,6 мл) или фезотеродина в дозе 4 г (+9,6 мл) [199]. В исследованиях по толтеродину частота ОЗМ у мужчин, у которых нет ИВО, сопоставима с таковой в группе плацебо (0–1,3 и 0–1,4%). У 5,3% пациентов, получавших фезотеродин в дозе 8 мг, появились симптомы ОЗМ, что превосходит показатели в группе плацебо или фезотеродина в дозе 4 мг (по 0,8%). Эти симптомы развиваются в течение первых двух недель лечения и преимущественно у мужчин в возрасте >66 лет.

Теоретически антимускариновые препараты ослабляют силу сокращений детрузора, что может привести к увеличению ООМ или ОЗМ. По данным исследования длительностью 12 недель, которое включало мужчин со слабо выраженной или умеренной ИВО, толтеродин повышает ООМ (49 мл по сравнению с 16 мл), однако не увеличивает частоту ОЗМ (3% в обеих группах) [207]. Уродинамические эффекты толтеролина включают увеличение максимальной емкости мочевого пузыря до первого сокращения детрузора, повышение максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря и снижение индекса сократимости мочевого пузыря, при этом Q_{макс} не изменяется. В этом исследовании показана безопасность короткого приема антимускариновых препаратов у мужчин с ИВО [194].

Практические вопросы: не все антагонисты мускариновых рецепторов оценивали в исследованиях у пожилых мужчин, и к настоящему времени не проводилось длительных исследований их эффективности у пациентов, страдающих СНМ. Кроме того, в опубликованные исследования входили только больные с низким исходным ООМ. По этой причине следует с осторожностью назначать антагонисты мускариновых рецепторов и регулярно оценивать показатель шкалы IPSS и ООМ. В случае ухудшения миктурических СНМ или струи мочи на фоне антимускариновых препаратов рекомендуется отменить их прием.

Резюме по данным литературы	УД
Антагонисты мускариновых рецепторов уменьшают ургентность, ургентное недержание мочи и частоту мочеиспусканий в дневное время	2
Монотерапия антагонистами мускариновых рецепторов сопровождается увеличением ООМ, но при исходном ООМ <150 мл ОЗМ встречается редко	2

Рекомендации	СР
Антагонисты мускариновых рецепторов показаны мужчинам с СНМ умеренной или тяжелой степени, у которых преобладают накопительные симптомы	Сильная
При ООМ более 150 мл антагонисты мускариновых рецепторов не показаны	Слабая

5.2.4. Агонисты бета-3-адренорецепторов

Механизм действия: бета-3-адренорецепторы являются преобладающим типом бета-рецепторов, экспрессируемых в гладких мышечных клетках детрузора, и их стимуляция, как считается, вызывает расслабление детрузора. Механизм действия агонистов бета-3-адренорецепторов до конца не изучен [208].

Эффективность: мирабегрон в дозе 50 мг стал первым агонистом бета-3-адренорецепторов, доступным для клинической практики, который одобрен для лечения ГАМП у взрослых. Мирабегрон интенсивно изучали в РКИ, проведенных в Европе, Австралии, Северной Америке и Японии [209–213]. Результаты показали эффективность мирабегрона в отношении симптомов ГАМП, включая учащенное мочеиспускание, urgentное недержание мочи, urgentность и восприятие пациентом эффективности лечения. Эти исследования включали преимущественно женщин. В метаанализе 8 РКИ, включавшем 10 248 пациентов (27% мужчин), показано снижение частоты мочеиспускания, urgentности и urgentного недержания мочи, а также увеличение объема мочеиспускания и уменьшение числа эпизодов ноктурии по сравнению с плацебо и монотерапией толтероидом [214].

Мирабегрон оценивали у мужчин с ГАМП в контексте СНМ, связанных или не связанных с ДПО, подтвержденной на КУДИ [215]. На фоне приема мирабегрона в дозе 25 мг/сут наблюдалось повышение удовлетворенности и улучшение качества жизни, но выраженность симптомов, оцениваемая по валидированным опросникам (IPSS и OAB-SS), снизилась только у пациентов без ИВО. Мирабегрон изучали в качестве дополнительной терапии у больных с ГАМП и сохранением недержания мочи на фоне приема антимускариновых препаратов [216], хотя исследование включало преимущественно женщин. В азиатском исследовании с более высокой пропорцией мужчин (примерно 1/3) описано превосходство мирабегрона над плацебо в уменьшении частоты мочеиспускания, но авторы не представили отдельные результаты для мужчин [217].

В исследовании, включавшем более 1000 пациентов (около 30% мужчин), в группе комбинированной терапии мирабегроном 25/50 мг и солифенацином 5/10 мг показано улучшение показателей и качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с комбинацией солифенацина 5 мг и плацебо. При этом авторы не проводили отдельного анализа у мужчин и женщин [218]. По данным другого исследования (28% мужчин), мирабегрон улучшает показатель восприятия пациентами своего состояния и качество жизни, вне зависимости от наличия недержания мочи [219]. В исследовании IV фазы, проведенном в Японии (с небольшой пропорцией мужчин), оценивали дополнительное назначение мирабегрона у пациентов с персистирующей urgentностью на фоне солифенацина [220].

Переносимость и безопасность: наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением, в группе мирабегрона включают артериальную гипертензию, ИМВП, головную боль и назофарингит [209–212]. Мирабегрон противопоказан пациентам с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление >180 мм рт. ст., или диастолическое >110 мм рт. ст., или их сочетание). Перед началом терапии необходимо измерить артериальное давление и контролировать его с регулярными интервалами. При комбинированном анализе 13 исследований ($n = 13\,396$), которые включали 25% мужчин, показано, что прием антагонистов мускариновых рецепторов или мирабегрона при ГАМП не приводит к увеличению риска развития артериальной гипертензии или сердечно-сосудистых явлений по сравнению с плацебо [221]. Пропорция пациентов с сухостью во рту и запорами в группе мирабегрона значительно ниже, чем в РКИ по другим препаратам для лечения ГАМП или в группе активного контроля (толтеродин) [209]. На основании оценки уродинамических параметров у мужчин с сочетанием ИВО и ГАМП авторы пришли к выводу, что мирабегрон не оказывает неблагоприятного влияния на уродинамические параметры по сравнению с плацебо в отношении $Q_{\text{макс}}$ давления детрузора при $Q_{\text{макс}}$ и индекса сократимости мочевого пузыря [222]. На фоне приема мирабегрона изменение ООМ не выражено [222].

В небольшом проспективном исследовании (включавшем преимущественно мужчин) показана безопасность мирабегрона в дозе 25 мг у пациентов в возрасте 80 лет и старше с несколькими сопутствующими заболеваниями [223]. По данным объединенного анализа трех исследований длительностью 12 недель и одного исследования длительностью один год, у пациентов старше 65 лет мирабегрон обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению с антагонистами мускариновых рецепторов [224]. В исследовании IV фазы PILLAR показана безопасность и эффективность мирабегрона 50 мг у 888 больных возрастом старше 65 лет (около 30% мужчин) [225]. В 18-недельном исследовании ($n = 3527$, 23% мужчин) частота нежелательных явлений была выше в группе комбинированной терапии (солифенацин 5 мг и мирабегрон 25 мг) (40%), чем в группе монотерапии мирабегроном (32%). Частота ОЗМ была низкой ($<1\%$), но ее показатели были выше в комбинированной группе, чем в группе монотерапии и плацебо. ООМ был несколько выше в группе комбинированной терапии по сравнению с группой солифенацина 5 мг, мирабегрона и плацебо. В группе солифенацина 5 мг + мирабегрон 25 мг и группе солифенацина 5 мг + мирабегрон 50 мг повышение эффективности лечения соответствовало аддитивному эффекту [226].

В ретроспективном анализе продолжительности терапии и приверженности к лечению, включавшем 21 996 пациентов (30% мужчин), медиана времени до прекращения приема была выше в группе мирабегрона (169 дней) по сравнению с толтероидом (56 дней) и другими антагонистами мускариновых рецепторов (30–78 дней) ($p < 0,0001$). Авторы не выявили различий между мужчинами и женщинами [227].

В исследовании III фазы EMPOWUR показано превосходство вибегрона (75 мг 1 р/сут) над плацебо и толтероидом в уменьшении количества мочеиспусканий, эпизодов ургентности и ургентного недержания мочи [228]. Препарат хорошо переносится и имеет благоприятный профиль безопасности. Следует отметить, что исследование включало всего 15% мужчин, а вибегрон не зарегистрирован в Европе.

Практические вопросы: к настоящему времени недоступны отдаленные результаты исследований по эффективности и безопасности мирабегрона у мужчин любого возраста с СНМ. В опубликованные исследования по комбинированной терапии мирабегроном и антагонистами мускариновых рецепторов при ГАМП включали преимущественно женщин, но в настоящее время ожидаются результаты новых исследований.

Резюме по данным литературы	УД
Мирабегрон эффективен в уменьшении выраженности симптомов ГАМП, включая учащенное мочеиспускание, ургентное недержание мочи и ургентность	2
Пациенты дольше продолжают прием мирабегрона, чем антимускариновых препаратов	3

Рекомендация	СР
Бета-3-агонисты следует назначать мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени, которых беспокоят преимущественно накопительные симптомы	Сильная

5.2.5. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Механизм действия: ингибиторы ФДЭ повышают концентрацию и пролонгируют активность внутриклеточного цГМФ, снижая таким образом тонус гладкой мускулатуры детрузора, ПЖ и уретры. NO и ингибиторы ФДЭ-5 также могут вносить вклад в мочеиспускание, подавляя рефлекторные проводящие пути спинного мозга и нейротрансмиссию в уретре, ПЖ, мочевом пузыре [229]. Кроме того, при длительном применении ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают кровоснабжение и оксигенацию нижних мочевыводящих путей [230]. Наконец, они могут уменьшать выраженность воспаления в ПЖ и мочевом пузыре [231]. Точный механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 до конца не изучен.

Хотя в клинических исследованиях изучали применение нескольких селективных ингибиторов ФДЭ-5, только тадалафил (в дозе 5 мг 1 р/сут) зарегистрирован для лечения СНМ у мужчин.

Эффективность: в ряде РКИ показано, что ингибиторы ФДЭ-5 снижают показатель шкалы IPSS, выраженность накопительных и миктурических СНМ и повышают качество жизни. При этом в большинстве исследований Q_{\max} не отличалась от показателей в группе плацебо [232]. В Кокрейновском обзоре, включавшем 16 РКИ, сравнивали влияние ингибиторов ФДЭ-5, плацебо и других стандартных препаратов ($\alpha 1$ -блокаторов и ингибиторов 5-АР) у мужчин с СНМ [233]. По данным обновленного метаанализа, на фоне ингибиторов ФДЭ-5 наблюдается небольшое уменьшение выраженности показателя шкалы IPSS по сравнению с плацебо (среднее различие 1,89, 95% ДИ 2,27–1,50; $n = 4293$) [233]. При этом не выявлено различий в изменении показателя шкалы IPSS между ингибиторами ФДЭ-5 и $\alpha 1$ -блокаторами [234]. Ограничением большинства исследований было краткосрочное наблюдение (до 12 недель) и умеренный или низкий уровень доказательств. В других метаанализах показано, что ингибиторы ФДЭ-5 улучшают показатели шкалы IPSS и МИЭФ, но не оказывают влияния на Q_{\max} [235, 236]. По данным метаанализа, ингибиторы ФДЭ-5 более эффективны у молодых мужчин с низким индексом массы тела и более выраженными СНМ [235].

В дополнительном анализе результатов четырех слепых исследований, посвященных сравнению тадалафила 5 мг 1 р/сут и плацебо, минимальное улучшение показателя шкалы IPSS на 25% наблюдалось у 60% и 44% пациентов соответственно [237]. Максимальная длительность исследований составила 52 недели [238]. В объединенном анализе подгрупп четырех РКИ показано уменьшение выраженности СНМ, вне зависимости от исходных показателей, возраста, предыдущего использования $\alpha 1$ -блокаторов или ингибиторов ФДЭ-5, общего уровня тестостерона или прогнозируемого объема ПЖ [239]. В дополнительном анализе объединенных данных четырех РКИ показано, что тадалафил эффективен у мужчин с сердечно-сосудистыми факторами риска/сопутствующими заболеваниями, кроме больных, которые получают более одного антигипертензивного препарата. У сексуально активных мужчин в возрасте >45 лет с сопутствующими СНМ/ДГПЖ и ЭД тадалафил положительно влиял на оба состояния [239].

При объединенном анализе данных из четырех плацебоконтролируемых исследований обнаружено, что улучшение общего показателя шкалы IPSS больше связано с прямым (92,5%,

$p < 0,001$), чем с непрямым (7,5%, $p = 0,32$) лечебным эффектом (через домен эректильной функции шкалы МИЭФ) [240]. В другом анализе показано небольшое, но статистически значимое повышение Q_{\max} без изменения ООМ [241]. В интегрированном анализе РКИ показано, что тадалафил не превосходит плацебо по улучшению показателя шкалы IPSS через 12 недель у мужчин старше 75 лет (с различным размером эффекта в исследованиях), но эффективнее у пациентов в возрасте <75 лет [242]. В уродинамическом исследовании с открытым приемом ($n = 71$) показано улучшение симптомов опорожнения и накопления, подтвержденное уменьшением индекса ИВО (с 61,3 до 47,1; $p < 0,001$) и отсутствием гиперактивности детрузора у 15 из 38 пациентов (38%). Скорость мочеиспускания увеличилась с 7,1 до 9,1 мл/с ($p < 0,001$), а средний показатель шкалы IPSS – с 18,2 до 13,4 [249].

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ сравнивали тадалафил 20 мг 1 р/сут и плацебо у пациентов с СНМ с ИВО или без нее. Через 12 недель не наблюдалось изменений уродинамических параметров, включая давление детрузора ($P_{\text{дет}}$) при Q_{\max} , Q_{\max} , максимальное давление детрузора, ИВО и вместимость мочевого пузыря. Кроме того, между двумя группами не выявлено клинически или статистически значимых различий в частоте нежелательных явлений [243].

В ряде исследований оценивали комбинированное применение $\alpha 1$ -блокаторов и ингибиторов ФДЭ-5. В метаанализе пяти РКИ (два исследования по тадалафилу 20 мг, два – по силденафилу 25 мг и одно – по варденафилу 20 мг) показано, что комбинированная терапия улучшает показатель шкалы IPSS (-1,8), МИЭФ (+3,6) и Q_{\max} (+1,5 мл/с) по сравнению с монотерапией $\alpha 1$ -блокаторами [235]. Аналогичные результаты получены в Кокрейновском обзоре [233, 244]. В РКИ с плацебо-контролем с длительностью наблюдения 26 недель изучали эффективность комбинации тадалафила в дозе 5 мг и финастерида (5 мг). В группе комбинированного лечения отмечалось раннее улучшение мочеиспускания ($p \leq 0,022$ через 4, 12 и 26 недель), с уменьшением выраженности накопительных и миктурических симптомов и улучшением качества жизни. Комбинированная терапия хорошо переносилась и приводила к улучшению эректильной функции [245]. В настоящее время только тадалафил в дозе 5 мг зарегистрирован для лечения СНМ, но к настоящему времени появляются данные по комбинации остальных ингибиторов ФДЭ-5 и других препаратов для лечения СНМ.

Переносимость и безопасность: описанные в РКИ нежелательные явления всех ингибиторов ФДЭ-5 включают приливы, гастроэзофагеальный рефлюкс, головную боль, диспепсию, боль в спине и заложенность носа [235].

Ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны пациентам, получающим нитраты, стимуляторы гуанилатциклазы, например риоцигуат, а также при заболеваниях сердца, при которых не рекомендуется возобновлять половую активность. Кроме того, они противопоказаны больным с инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 3 месяцев, нестабильной стенокардией или стенокардией, развивающейся во время половой активности (сердечная недостаточность II класса и выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца в течение последних 6 месяцев), больным с неконтролируемой аритмией, артериальной гипотензией ($<90/50$ мм рт. ст.) или плохо контролируемым артериальным давлением, инсультом (за последние 6 месяцев) или исходно имеющейся либо возникшей после предыдущего приема ингибиторов ФДЭ-5 передней ишемической оптической нейропатией с внезапной потерей зрения [246]. Подробная информация по переносимости/безопасности всех доступных ингибиторов ФДЭ-5 в лечении ЭД у мужчин с СНМ, получающих α -блокаторы, представлена в рекомендациях ЕАУ по сексуальной функции и репродуктивному здоровью [247].

Практические вопросы: в настоящее время только тадалафил в дозе 5 мг зарегистрирован для лечения СНМ у мужчин с ЭД или без нее. Длительный прием у мужчин с СНМ оценивали только в одном исследовании с длительностью наблюдения более года [238], поэтому нельзя делать выводы об эффективности или переносимости при более длительном применении. Кроме того, получено недостаточно данных об уменьшении объема ПЖ и отсутствует информация о замедлении прогрессирования заболевания.

Резюме по данным литературы		УД
Ингибиторы ФДЭ-5 улучшают показатели шкалы IPSS и МИЭФ, но не влияют на Q_{\max}		1a
У 59,8% пациентов, принимавших тадалафил в течение недели, и 79,3% больных, получавших тадалафил 4 недели, показатель шкалы IPSS снизился на ≥ 3 балла		1b

Рекомендация	СР
Ингибиторы ФДЭ-5 показаны пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени с эректильной дисфункцией и без нее	Сильная

5.2.6. Растительные препараты – фитотерапия

Возможный механизм действия: лекарственные препараты на основе растений изготавливают из корней, семян, цветочной пыльцы, коры или ягод. Они могут включать экстракт одного растения (монопрепараты) или двух или более растений (комбинированные препараты) [248].

Самыми важными составляющими фитотерапии служат фитостеролы, β -ситостерол, жирные кислоты и лектины [248]. В исследованиях *in vitro* показано, что экстракты растений обладают противовоспалительным, антиандрогенным или эстрогенным свойством; уменьшают уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ); подавляют ароматазу, липооксигеназу, фактор роста, стимулирующий пролиферацию клеток ПЖ, α -адренорецепторы, 5-AR, мускариновые холинорецепторы, рецепторы дигидропиридина или ваниллоидные рецепторы и нейтрализуют свободные радикалы [248–250]. Эти свойства не подтверждены в условиях *in vivo*, и точный механизм действия растительных экстрактов остается неясным.

Эффективность: экстракты одного и того же растения, произведенные разными компаниями, не всегда имеют одинаковые биологические или клинические свойства, поэтому эффективность одного и того же препарата, изготовленного разными производителями, может быть различной [251]. Кроме того, даже две разные партии препарата, изготовленные одним производителем, могут содержать различные концентрации активных ингредиентов [252]. При анализе современных техник выделения веществ и их влияния на состав/биологическую активность препаратов на основе *Serenoa repens* показано, что результаты различных исследований можно сравнивать только при соответствии валидированных техник выделения и/или содержания активного вещества [253]. Таким образом, фармакокинетические свойства растительных экстрактов могут значительно отличаться.

Текущая ситуация с фитопрепаратами характеризуется различиями и недостаточными регуляторными правилами. Европейское агентство лекарственных препаратов (ЕМА) создало Комитет по лекарственным средствам из растительного сырья (НМРС). Монография Европейского союза по лекарственным травам содержит научный взгляд НМРС по безопасности и эффективности лекарственных трав и препаратов, предназначенных для медицинского использования. В НМРС представлена вся доступная информация, включая неклинические и клинические данные, а также отмечено длительное применение и опыт в Европейском союзе. Монография разделена на две части: а) твердо установившееся медицинское применение (торговая лицензия), когда активный ингредиент лекарственной травы используется в течение более 10 лет и его эффективность и безопасность хорошо описаны (включая обзор публикаций высокого качества); и b) традиционное применение (упрощенная процедура регистрации) для лекарственных трав, которые не соответствуют требованиям для получения торговой лицензии, но на основании длительного опыта применения получено достаточно данных по безопасности и эффективности.

НМРС периодически предлагает всем заинтересованным сторонам предоставить все научные данные, чтобы Комитет мог учитывать их при очередном пересмотре монографий. В таблице 1 представлены доступные монографии Европейского союза для лекарственных трав.

Таблица 1. Монографии Европейского союза по фитопрепаратам [254]

Фитопрепарат	Оценка НМРС	Терапевтические показания НМРС	Дата монографии
Ягоды <i>Serenoa repens</i> (saw palmetto, плоды) Растворитель для экстракта: гексан [1]	Твердо установившееся медицинское применение	Симптоматическое лечение ДГПЖ	14.01.2016 Дополнение 1/9/21**
Ягоды <i>Serenoa repens</i> (saw palmetto, плоды) Растворитель для экстракта: этанол [1]	Традиционное применение	СНМ, связанные с ДГПЖ*	14.01.2016 Дополнение 1/9/21**
Семена <i>Cucurbita pepo</i> L. (тыквенные семечки) Форма дозирования, указанная в монографии [259]	Традиционное применение	СНМ, связанные с ДГПЖ или ГАМП*	25.03.2013 Последняя дата запроса 30/4/21
Кора <i>Prunus africana</i> (Hook f.) Kalkm. (кора африканской сливы) Форма дозирования, указанная в монографии [257]	Традиционное применение	СНМ, связанные с ДГПЖ*	01.09.2017 Не было заявки на обновление
Гибриды или комбинации <i>Urtica dioica</i> L. и <i>Urtica urens</i> L., а также корни Форма дозирования, указанная в монографии [258]	Традиционное применение	СНМ, связанные с ДГПЖ*	05.11.2012 Последняя дата запроса 30/6/21
Растение <i>Epilobium angustifolium</i> L. и/или <i>Epilobium parviflorum</i> Schreb. (растение Willow) Форма дозирования, указанная в монографии [259]	Традиционное применение	СНМ, связанные с ДГПЖ*	13.01.2016 Не было заявки на обновление

*После исключения серьезной патологии лечащим врачом.

**При подготовке дополнения Комитет пришел к выводу, что пересмотр не требуется.

Интерпретация рабочей группы: только гексановый экстракт *Serenoa repens* получил статус HMPC «твердо установившееся медицинское применение». Рабочая группа провела литературный поиск по гексановому экстракту *Serenoa repens* за период от публикации монографии Европейского союза до мая 2021 г. В крупном метаанализе 30 РКИ ($n = 5222$) с длительностью наблюдения от 4 до 60 недель не показано эффективности *Serenoa repens* по сравнению с плацебо в уменьшении выраженности СНМ [260]. Авторы пришли к выводу, что *Serenoa repens* не превосходит по эффективности плацебо, финастерид или тамсулозин в уменьшении показателя шкалы IPSS, размера ПЖ или увеличении $Q_{\text{макс}}$; при этом сопоставимое улучшение $Q_{\text{макс}}$ и показателя шкалы IPSS с финастеридом и тамсулозином можно интерпретировать как эквивалентную эффективность. Важно отметить, что в метаанализ включены различные препараты *Serenoa repens*, вне зависимости от того, был ли гексановый экстракт основным компонентом.

В другом систематическом обзоре проанализировали 12 РКИ по эффективности и безопасности гексанового экстракта *Serenoa repens* [261]. Согласно результатам, гексановый экстракт *Serenoa repens* превосходит по эффективности плацебо в уменьшении эпизодов noctурии и улучшении $Q_{\text{макс}}$ у пациентов с увеличенным объемом ПЖ. Уменьшение выраженности СНМ сопоставимо с тамсулозином и коротким курсом финастерида. В обновленный систематический обзор включено 15 РКИ и 12 обсервационных исследований. Авторы подтвердили результаты предыдущего систематического обзора по эффективности гексанового экстракта *Serenoa repens* [262]. По сравнению с плацебо в группе фитотерапии количество эпизодов noctурии уменьшилось на 0,64 (95% ДИ 0,98–0,31), а среднее увеличение $Q_{\text{макс}}$ составило 2,75 мл/с (95% ДИ 0,57–4,93). Изменение обоих показателей было статистически значимым. Гексановый экстракт вызывает сопоставимое улучшение показателя шкалы IPSS с $\alpha 1$ -блокаторами (взвешенная разность средних 0,57, 95% ДИ 0,27–1,42) и увеличение $Q_{\text{макс}}$ по сравнению с тамсулозином (взвешенная разность средних 0,02, 95% ДИ 0,71–0,66). Через 6 месяцев терапии в группе гексанового экстракта изменение показателя шкалы IPSS было эквивалентным ингибиторам 5-АР. При анализе опубликованных данных по гексановому экстракту *Serenoa repens* показано уменьшение среднего показателя шкалы IPSS на 5,73 балла (95% ДИ 6,91–4,54) [262].

В сетевом метаанализе авторы сравнили эффективность *Serenoa repens* (гексанового и других экстрактов), плацебо и $\alpha 1$ -блокаторов у мужчин с СНМ. Примечательно, что в анализ включено всего два РКИ. Согласно результатам, при краткосрочном применении *Serenoa repens* не вызывает клинически значимого улучшения по сравнению с плацебо или $\alpha 1$ -блокаторами. Однако в случае длительной терапии гексановый экстракт превосходит другие экстракты по уменьшению показателя шкалы IPSS [263].

Результаты систематических обзоров свидетельствуют о хорошем профиле безопасности и переносимости. Чаще всего у пациентов встречаются гастроинтестинальные нежелательные явления (средняя частота 3,8%). Гексановый экстракт оказывает минимальное воздействие на сексуальную функцию.

В срезовом исследовании сравнивали комбинацию гексанового экстракта *Serenoa repens* с силодозином и монотерапию силодозином в течение не менее 12 месяцев (средняя длительность терапии 13,5 месяца) [264]. У 69,9% больных в группе комбинированной терапии наблюдалось клинически значимое улучшение, согласно заранее определенным критериям (снижение показателя шкалы IPSS более чем на 3 балла) по сравнению с 30,1% пациентов в группе монотерапии. Кроме того, уменьшение показателя более чем на 25% отмечено у 68,8 и 31,2% соответственно. Результаты свидетельствуют о более высокой эффективности комбинации $\alpha 1$ -блокатора с гексановым экстрактом *Serenoa repens* по сравнению с монотерапией $\alpha 1$ -блокатором [264].

Практические вопросы: в опубликованных РКИ использовали разные критерии эффективности (например, шкалу IPSS). В настоящее время ожидаются результаты исследований комбинированной терапии гексановым экстрактом *Serenoa repens* с другими препаратами у мужчин с СНМ. Необходимо определить подгруппу пациентов, в которой гексановый экстракт *Serenoa repens* будет наиболее эффективным.

Резюме по данным литературы	УД
Гексановый экстракт <i>Serenoa repens</i> увеличивает $Q_{\text{макс}}$ и уменьшает число эпизодов noctурии (0,64 (95% ДИ 0,98–0,31)) по сравнению с плацебо	2
Гексановый экстракт <i>Serenoa repens</i> практически не оказывает отрицательного влияния на сексуальную функцию	2

Рекомендации	СР
Гексановый экстракт <i>Serenoa repens</i> показан пациентам с СНМ, которые хотят избежать побочных эффектов стандартных препаратов, особенно в отношении сексуальной функции	Слабая
Необходимо информировать пациентов об умеренном эффекте фитотерапии	Сильная

5.2.7. Комбинированная терапия

5.2.7.1. α 1-блокаторы и ингибиторы 5-АР

Механизм действия: при комбинированной терапии α 1-блокатор (раздел 5.2.1) применяют в сочетании с ингибитором 5-АР (см. раздел 5.2.2). α 1-блокаторы начинают оказывать клиническое действие в течение нескольких часов или дней, а ингибиторам 5-АР для полного наступления клинического эффекта требуется несколько месяцев. В клинических исследованиях оценивали финастерид в сочетании с алфузозином, доксазозином или terazозином и дутастерид в комбинации с тамсулозином.

Эффективность: в ряде исследований сравнивали эффективность комбинированной терапии и монотерапии α 1-блокаторами, ингибиторами 5-АР или плацебо. В первых исследованиях с наблюдением от 6 до 12 месяцев показана более высокая эффективность α 1-блокаторов по сравнению с финастеридом в отношении симптомов, в то время как комбинированная терапия не превосходила по эффективности монотерапию α 1-блокаторами [165, 166, 265]. В исследованиях с группой плацебо α 1-блокаторы всегда превосходили по эффективности плацебо в отличие от финастерида. Аналогичные результаты получены в исследовании MTOPS (1 год наблюдения) [65].

Согласно отдаленным результатам (длительность наблюдения 4 года) исследования MTOPS и исследования комбинированной терапии аводартом и тамсулозином CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin), комбинированная терапия эффективнее любого из вариантов монотерапии в уменьшении выраженности симптомов и улучшении Q_{\max} и превосходит монотерапию α 1-блокаторами по снижению риска развития ОЗМ и необходимости хирургического лечения [65, 149, 150].

В исследовании CombAT показано, что комбинированная терапия эффективнее любого вида монотерапии в отношении улучшения симптомов и показателя Q_{\max} начиная с 9-го месяца и более эффективна, чем терапия α 1-блокаторами, в отношении снижения риска развития ОЗМ и потребности в необходимости хирургического лечения после 8-го месяца [150]. Таким образом, различия в исследовании MTOPS могут быть связаны с разными критериями включения и исключения и исходными характеристиками пациентов.

В РКИ и многоцентровом исследовании с открытым приемом оценивали возможность прекращения приема α 1-блокаторов через 6–9 месяцев комбинированной терапии [266, 267]. В первом исследовании изучали эффективность комбинации тамсулозина с дутастеридом и последствия прекращения приема тамсулозина спустя 6 месяцев [266]. После отмены приема α 1-блокаторов почти 75% пациентов не отмечали ухудшения клинических симптомов. Однако у пациентов с симптомами тяжелой степени (исходный показатель IPSS >20 баллов) эффективнее более длительная комбинированная терапия.

В более позднем исследовании оценивали выраженность симптомов на фоне монотерапии финастеридом на 3-м и 9-м месяцах после прекращения 9-месячной комбинированной терапии [267]. Улучшение СНМ после прекращения приема α 1-блокатора сохранялось в течение 3 (разница по шкале IPSS составила 1,24 балла) и 9 месяцев (-0,4 балла). Однако основным ограничением этих исследований была короткая длительность комбинированной терапии и наблюдения после прекращения приема α 1-блокатора.

В обоих исследованиях (MTOPS и CombAT) установлено, что комбинированная терапия эффективнее монотерапии в предотвращении прогрессирования клинических симптомов, что определялось по увеличению IPSS по меньшей мере на 4 балла, ОЗМ, ИМВП, недержанию мочи или по повышению уровня креатинина более чем на 50% по сравнению с исходным показателем. В исследовании MTOPS отдаленный риск прогрессирования заболевания (оценивался в основном по увеличению показателя IPSS) был на 66% ниже в группе комбинированной терапии (по сравнению с плацебо), что превышает показатели для монотерапии финастеридом или доксазозином (34 и 39% соответственно) [65]. Кроме того, финастерид в виде монотерапии или в комбинации с α 1-блокаторами, другими чем доксазозин, снижает риск развития ОЗМ и необходимости хирургического лечения ПЖ в течение 4 лет. В исследовании CombAT комбинированная терапия в течение 4 лет позволила снизить относительный риск развития ОЗМ на 68%, необходимости хирургического лечения – на 71%, ухудшения симптомов – на 41% по сравнению с тамсулозином [268]. Для предотвращения одного случая ОЗМ и/или хирургического лечения в течение 4 лет 13 пациентам необходимо получать дутастерид и тамсулозин вместо монотерапии тамсулозином, поскольку абсолютное снижение риска (различие в риске) составило 7,7%.

В двухлетнем РКИ CONDUCT, включавшем 742 пациента, сравнивали эффективность и безопасность комбинации фиксированной дозы дутастерида и тамсулозина с ДН с возможным началом приема тамсулозина (пошаговый подход). В обеих группах пациентам предоставляли подробные рекомендации по образу жизни. Комбинация с фиксированными дозами приводила к быстрому и стойкому улучшению СНМ умеренной степени у мужчин с риском прогрессирования. Раз-

личие в показателе шкалы IPSS через 24 месяца составило 1,8 балла (5,4 балла в изучаемой группе и 3,6 балла в группе плацебо) ($p < 0,001$) [269]. Кроме того, в группе комбинированной терапии относительный риск клинического прогрессирования был на 43,1% ниже (преимущественно характеризовался как ухудшение симптомов) по сравнению с ДН с абсолютным снижением риска на 11,3% (число пациентов, которых необходимо пролечить, – 9).

В четырехлетнем исследовании CombAT изучали влияние исходных характеристик на изменение показателя шкалы IPSS на фоне комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином по сравнению с монотерапией. Через 48 месяцев комбинированная терапия обеспечивает превосходство в улучшении СНМ над тамсулозином для всех проанализированных показателей [270].

Совсем недавно в крупном РКИ сравнивали комбинацию ингибитора 5-АР, финастерида и тадалафила с монотерапией финастеридом. Результаты поддерживают концепцию новой комбинированной терапии (подробнее описаны в разделе 5.2.5) [245].

Переносимость и безопасность: при комбинированной терапии встречаются нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов [65, 149, 150]. Нежелательные явления, развивающиеся на фоне комбинированной терапии, типичны для $\alpha 1$ -блокаторов и ингибиторов 5-АР. При комбинированной терапии выше частота побочных эффектов. В исследовании MTOPS показана более высокая частота нежелательных явлений, связанных с лечением, в течение первого года комбинированной терапии доксазозином и финастеридом [271]. По данным метаанализа, в котором оценивали влияние медикаментозной терапии при СНМП/ДГПЖ на эякуляторную функцию, комбинированная терапия $\alpha 1$ -блокаторами и ингибиторами 5-АР в 3 раза повышает риск эякуляторной дисфункции по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [160].

Практические вопросы: по сравнению с монотерапией $\alpha 1$ -блокаторами или ингибиторами 5-АР комбинированная терапия более эффективно улучшает СНМ, повышает показатель $Q_{\text{макс}}$ и предупреждает прогрессирование заболевания. Однако комбинированная терапия сопровождается и большим числом побочных эффектов, поэтому показана прежде всего мужчинам с СНМ умеренной или тяжелой степени и риском прогрессирования заболевания (высокий объем ПЖ, повышенный уровень ПСА, пожилой возраст, высокий ООМ, низкая $Q_{\text{макс}}$ и др.). Комбинированную терапию следует применять только в течение длительного времени (> 12 месяцев). Данный факт необходимо обсудить с пациентом до начала лечения. Мужчинам с СНМ умеренной степени можно предложить отмену приема $\alpha 1$ -блокаторов спустя 6 месяцев.

Резюме по данным литературы	УД
Отдаленные результаты (4 года) исследований MTOPS и CombAT свидетельствуют о превосходстве комбинированной терапии над монотерапией каждым из препаратов в улучшении симптомов и $Q_{\text{макс}}$ и над монотерапией α -блокаторами в снижении риска ОЗМ и проведения операции	1b
В исследовании MTOPS показано, что комбинированная терапия снижает риск клинического прогрессирования (в основном за счет повышения показателя шкалы IPSS) на 66% по сравнению с плацебо, и она эффективнее, чем монотерапия финастеридом или доксазозином	1b
В исследовании CombAT показано, что после 4 лет наблюдения комбинированная терапия снижает относительный риск ОЗМ на 68%, операции – на 71%, ухудшения симптоматики – на 41% по сравнению с тамсулозином	1b
Комбинированная терапия вызывает нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов ($\alpha 1$ -блокаторы и ингибиторы 5-АР)	1b

Рекомендация	СР
Комбинированное лечение α -блокаторами в сочетании с ингибиторами 5-АР показано мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени и повышенным риском прогрессирования заболевания (объем ПЖ $> 40 \text{ см}^3$)	Сильная

5.2.7.2. $\alpha 1$ -блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов

Механизм действия: комбинированная терапия $\alpha 1$ -блокатором в сочетании с антагонистом мускариновых рецепторов направлена на блокирование α -адренорецепторов и мускариновых холинорецепторов. К настоящему времени в клинических исследованиях не изучались возможные комбинации препаратов.

Эффективность: в ряде РКИ и проспективных исследований с длительностью наблюдения 4–12 недель оценивали эффективность комбинации $\alpha 1$ -блокаторов и антагонистов мускариновых рецепторов как в виде стартовой терапии у мужчин с ГАМП и предполагаемой ДПО, так и последовательной терапии у пациентов с сохранением накопительных симптомов, несмотря

на терапию $\alpha 1$ -блокаторами [193, 204, 268, 272–279]. Комбинированная терапия более эффективна в отношении уменьшения выраженности ургентности, частоты мочеиспускания, ноктурии, показателя IPSS и качества жизни по сравнению с монотерапией $\alpha 1$ -блокаторами или плацебо [204, 279]. В систематическом обзоре показано, что комбинированная терапия толтероидом и $\alpha 1$ -блокаторами превосходит по эффективности оба препарата в виде монотерапии в отношении числа мочеиспусканий в ночное время и за 24 часа, а также числа эпизодов ургентности за 24 часа [204].

В одном исследовании использовали $\alpha 1$ -блокатор нафтопидил (не зарегистрированный в большинстве стран Европы) в комбинации с антагонистами мускариновых рецепторов и в виде монотерапии [280]. Антимускариновые препараты необходимо добавить к монотерапии $\alpha 1$ -блокаторами большому количеству мужчин с миктурическими и накопительными СНМ, в частности, с более длительной симптоматикой или накопительными симптомами и небольшим объемом ПЖ [281].

На фоне комбинированной терапии улучшение симптомов не зависит от уровня ПСА, тогда как при монотерапии толтероидом положительная динамика наблюдается в основном у мужчин с уровнем ПСА $<1,3$ нг/мл [205].

Выраженность СНМ при их сохранении на фоне приема $\alpha 1$ -блокаторов можно уменьшить путем добавления антагонистов мускариновых рецепторов [268, 272, 278, 282, 283]. Результаты двух систематических обзоров эффективности и безопасности антагонистов мускариновых рецепторов свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии [284, 285]. В метаанализе 16 исследований ($n = 3548$) с ДГПЖ/ГАМП показано, что первичная комбинированная терапия $\alpha 1$ -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов превосходит по эффективности монотерапию $\alpha 1$ -блокаторами в отношении накопительных симптомов и качества жизни и не вызывает нарушения функции мочеиспускания [286]. При этом между группами не было различий по общему показателю шкалы IPSS и Q_{\max} .

Эффективность терапии прежде всего проявляется у мужчин с накопительными СНМ умеренной/тяжелой степени [287]. Описана длительная, до года, комбинированная терапия с сохранением симптоматического ответа и низкой частотой ОЗМ [288]. У мужчин с накопительными симптомами умеренной/тяжелой степени и ООМ <150 мл уменьшение выраженности симптомов на фоне комбинированной терапии связано с улучшением качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с плацебо и монотерапией $\alpha 1$ -блокаторами [289].

При приеме препарата, содержащего фиксированную дозу солифенацина (6 мг) и тамсулозина (0,4 мг), наблюдалось уменьшение обеспокоенности симптомами ГАМП у $>80\%$ пациентов с СНМ, сохраняющимися на фоне монотерапии, с высокой приверженностью к терапии (77% с 40-й по 52-ю недели) и низким риском ОЗМ [290]. По данным РКИ, посвященного сравнению комбинированных поведенческих стратегий и лекарственной терапии при симптомах ГАМП у мужчин, поведенческая терапия повышает эффективность лекарственной, несмотря на отсутствие обратной зависимости [291].

Переносимость и безопасность: при комбинированной терапии $\alpha 1$ -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов возникают нежелательные явления, вызванные и тем, и другим классом препаратов. Наиболее частым побочным эффектом является ксеростомия. При этом более высокую частоту развития некоторых побочных эффектов (например, ксеростомии, нарушения эякуляции) нельзя объяснить простым сложением показателей для обоих препаратов. В исследованиях показано увеличение ООМ (клинически незначимое) и низкий риск развития ОЗМ после года терапии [201, 284, 292]. Антагонисты мускариновых рецепторов не вызывают уменьшения Q_{\max} при комбинированном применении с $\alpha 1$ -блокаторами у мужчин с симптомами ГАМП [279, 293].

В РКИ оценивали безопасность комбинированной терапии солифенацином (6 и 9 мг) и тамсулозином в отношении максимального давления детрузора и Q_{\max} у мужчин с СНМ и доброкачественным увеличением ПЖ по сравнению с плацебо [294]. Комбинированная терапия не уступала плацебо по основным уродинамическим показателям; Q_{\max} была выше по сравнению с группой плацебо [294].

Практические вопросы: у пациентов, получающих $\alpha 1$ -блокаторы и антагонисты мускариновых рецепторов, по-видимому, выше эффективность и качество жизни. В исследованиях с короткой длительностью наблюдения оценивали преимущественно изменение накопительных симптомов и в них включали только мужчин с низким исходным ООМ. По этой причине на фоне комбинированного лечения рекомендуется измерять ООМ.

Резюме по данным литературы	УД
Комбинированная терапия $\alpha 1$ -блокаторами и холиноблокаторами превосходит по эффективности монотерапию $\alpha 1$ -блокаторами и плацебо в уменьшении ургентности, ургентного недержания мочи, частоты мочеиспусканий, ноктурии или показателя шкалы IPSS	2
Комбинированная терапия $\alpha 1$ -блокаторами и холиноблокаторами эффективна в улучшении качества жизни, связанного с СНМ	2
Комбинированная терапия вызывает нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов ($\alpha 1$ -блокаторы и холиноблокаторы)	1
При ООМ < 150 мл комбинированная терапия $\alpha 1$ -блокаторами и холиноблокаторами сопровождается низким риском развития ОЗМ	2

Рекомендации	СР
Комбинированное лечение α -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов показано пациентам с беспокоящими СНМ умеренной и тяжелой степени при недостаточном улучшении накопительных симптомов на фоне монотерапии данными препаратами	Сильная
Пациентам с ООМ > 150 мл не рекомендуется назначать комбинированную терапию	Слабая

5.2.7.3. $\alpha 1$ -блокаторы + бета-3 агонисты

Механизм действия: комбинированная терапия включает $\alpha 1$ -блокатор (раздел 5.2.1) и бета-3 агонист (раздел 5.2.4) и показана при сохранении симптомов ГАМП у мужчин, получающих $\alpha 1$ -блокаторы.

Эффективность: в исследовании МАТСН изучали влияние дополнительного приема мирабегрона 50 мг у 544 пациентов, получавших тамсулозин 0,2 мг, по сравнению с плацебо [295]. В группе мирабегрона количество мочеиспусканий уменьшилось на 0,52 в сутки. Кроме того, наблюдалось улучшение общего показателя шкалы IPSS, хотя между группами не было статистически значимого различия. В другом РКИ оценивали дополнительную терапию мирабегроном при сохранении симптомов ГАМП у мужчин с ДПО, принимавших тамсулозин 0,2 мг [296]. На фоне комбинированной терапии отмечалось улучшение показателя шкалы симптомов ГАМП, уменьшение выраженности ургентности и частоты мочеиспусканий в дневное время, а также накопительных симптомов и индекса качества жизни шкалы IPSS по сравнению с монотерапией [297].

В исследовании IV фазы PLUS [296] сравнивали мирабегрон и плацебо у больных, получавших стандартную дозу тамсулозина (0,4 мг). После 4-недельного периода монотерапии, 715 пациентов рандомизировали в группу плацебо и мирабегрона 25 мг с увеличением дозы до 50 мг через 1 месяц. Хотя в лечебной группе наблюдалось снижение среднего числа мочеиспусканий, размер эффекта был небольшим (среднее скорректированное различие 0,39 в сутки). Аналогичные результаты получены для среднего объема мочеиспускания и числа эпизодов ургентности. При этом общий показатель шкалы IPSS, доменов шкалы IPSS и шкалы симптомов ГАМП не отличались между группами.

В РКИ, посвященном сравнению мирабегрона 50 мг и фезотеродина 4 мг в качестве дополнительной терапии к силодозину при сохранении симптомов ГАМП в течение 3 месяцев, показана более высокая эффективность фезотеродина в отношении показателя шкалы симптомов ГАМП и ургентности, а также качества жизни по шкале IPSS [218]. Фезотеродин также превосходил мирабегрон по влиянию на гиперактивность детрузора.

Переносимость и безопасность: в исследовании МАТСН основные нежелательные явления соответствовали ранее опубликованным данным. В исследуемых популяциях отмечалась низкая частота сердечно-сосудистых явлений [295]. Показатели в исследовании IV фазы PLUS также были сопоставимы с предыдущими наблюдениями (самые частые нежелательные явления включали артериальную гипертензию, головную боль и назофарингит) [296]. Всего описано 6 эпизодов ОЗМ (1,7%) при отсутствии клинически значимых изменений $Q_{\text{макс}}$ и ООМ. В открытом РКИ с двумя последовательными группами показано, что дополнительная мирабегроном или тамсулозином у пациентов, получавших монотерапию тамсулозином или мирабегроном, не приводит к изменению профиля безопасности, в частности сердечно-сосудистых нежелательных явлений [298].

По данным РКИ солифенацин и мирабегрон имеют эквивалентную эффективность, но у мирабегрона более благоприятный профиль безопасности [299].

Практические вопросы: дополнительный прием мирабегрона при сохранении симптомов ГАМП у мужчин, получающих $\alpha 1$ -блокаторы, оценивали только в исследованиях с коротким наблюдением. Учитывая небольшой размер эффекта в уменьшении частоты мочеиспусканий по сравнению с плацебо, краткосрочная эффективность остается противоречивой, в связи с чем необходимо провести исследования с большей длительностью наблюдения.

Резюме по данным литературы	УД
Комбинированная терапия α 1-блокатором и мирабегроном позволяет несколько уменьшить число мочеиспусканий и эпизодов urgenности за сутки по сравнению с монотерапией α 1-блокаторами	1b
На фоне комбинированной терапии наблюдаются нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов	1b

Рекомендация	СР
Пациентам с сохранением накопительных симптомов на фоне монотерапии α 1-блокатором показана комбинированная терапия с мирабегроном	Слабая

Примечание: необходимо информировать всех пациентов о нежелательных явлениях препаратов, чтобы в каждом случае выбрать наиболее приемлемый вариант.

5.3. Хирургическое лечение

Хирургические вмешательства остаются одним из краеугольных камней лечения СНМ/ДПО. Учитывая широкую доступность и эффективность, монополярная ТУР ПЖ в течение длительного времени считалась референтным стандартом хирургического лечения СНМ/ДПО. Однако в последние годы появились новые методы, представляющие собой безопасную и эффективную альтернативу монополярной ТУР ПЖ. В предыдущих версиях рекомендаций раздел «Хирургическое лечение» был основан на технологии, а не на виде хирургического вмешательства. Поскольку в клинической практике важное значение имеет прежде всего вид операции, а не конкретная технология, рабочая группа реструктурировала раздел по хирургическому лечению. Теперь он разделен на пять частей:

- 1) резекция;
- 2) энуклеация;
- 3) вапоризация;
- 4) альтернативные методы абляции;
- 5) неаблативные методики.

Кроме того, в большинстве исследований были ограничения по объему ПЖ, что также отражено в настоящей версии рекомендаций. Важно отметить, что лишь в небольшую часть РКИ включены пациенты с объемом ПЖ >80 см³, в результате чего в литературе не представлено достаточно убедительных данных по этой подгруппе.

На основании консенсуса рабочей группы наблюдение после хирургического лечения в течение 12, 36 и более 36 месяцев определяется как кратко-, средне- и долгосрочное соответственно. Длительность эффекта отражается в частоте повторных операций в течение определенного времени, а также в продолжении или начале приема лекарственных препаратов после операции. Для большинства методов описана только частота повторных операций, и врачам необходимо информировать пациентов об отсутствии РКИ с долгосрочным наблюдением. Некоторые пациенты заинтересованы в сохранении сексуальной функции и скорее выберут более безопасный, чем максимально эффективный метод. Неудивительно, что ряд больных предпочитают альтернативные методы абляции или неаблативные методики, несмотря на их нерадикальный характер. Напротив, многие урологи критично относятся к новым малоинвазивным методам, поскольку они менее эффективны в устранении ИВО.

Рекомендации по новым методам лечения будут включены в документ только после получения убедительных данных. Чтобы уточнить данный момент, рабочая группа опубликовала положение по уровням доказательств [300]. В результате метод или технология будут включены, только если их эффективность подтверждена в РКИ, в которых оценивалась эффективность и безопасность с достаточным периодом наблюдения и дополнительных публикациях, в которых будет подтверждена воспроизводимость и репрезентативность первых пилотных исследований [300]. В противном случае существует риск того, что производители оборудования могут чрезмерно интерпретировать результаты одного пилотного исследования. Необходимо провести (1) исследования с целью подтверждения гипотезы, (2) РКИ по эффективности и безопасности, а также (3) когортные исследования с широкими критериями включения и исключения для оценки воспроизводимости и репрезентативности преимуществ и недостатков [300]. Тем не менее рабочая группа оценивает качество всех РКИ, и, если оно не соответствует стандартам, метод не отражается в рекомендациях, поскольку проведение РКИ не всегда это гарантирует.

Кроме того, в рекомендации включены экспериментальные методики. В первых исследованиях показаны перспективные результаты применения данных устройств или технологий, од-

нако они не соответствуют критериям уровня доказательств, которые позволяют рабочей группе рекомендовать их в качестве альтернативы стандартным методам. Для оценки новых доказательств по некоторым экспериментальным методикам даны рекомендации, однако они останутся экспериментальными, пока в исследованиях не будут получены убедительные доказательства.

5.3.1. Резекция предстательной железы

5.3.1.1. Монополярная и биполярная резекция предстательной железы

Механизм действия: описаны две методики ТУР ПЖ: монополярная и биполярная. При монополярной ТУР ПЖ удаляется ткань переходной зоны ПЖ. При биполярной ТУР ПЖ можно преодолеть основной недостаток монополярной ТУР ПЖ, работая в физиологическом растворе (NaCl 0,9%). Удаление ткани ПЖ происходит аналогичным образом. В отличие от монополярной системы при биполярной ТУР ПЖ ток не проходит через тело пациента в накожный электрод. Биполярная схема замыкается в месте резекции между активным и возвратным полюсом, закрепленными в единый блок на резектоскопе (истинная биполярная система) или тубусе (псевдобиполярная система). Методика удаления тканей ПЖ при биполярной ТУР ПЖ идентична таковой при монополярной ТУР ПЖ. Различные биполярные системы отличаются способом распространения токов [301, 302].

Эффективность: по данным анализа 20 современных РКИ с максимальной длительностью наблюдения 5 лет, ТУР ПЖ значительно улучшает среднюю Qмакс (+162%) и снижает средний показатель IPSS (-70%), средний показатель домена качества жизни (-69%) и средний ООМ (-77%) [303]. Согласно результатам исследований с длительностью наблюдения 8–22 года, ТУР ПЖ дает длительный эффект. Аналогичные данные по длительности эффекта других методов лечения ДПО отсутствуют [304]. В одном из исследований со средним периодом наблюдения 13 лет у пациентов после ТУР ПЖ отмечались статистически значимое и долгосрочное уменьшение выраженности большинства симптомов и улучшение уродинамических показателей. Неэффективность лечения в большей степени была следствием гипоактивности детрузора, чем повторного развития ДПО [102]. Частота выполнения повторных операций на ПЖ (обычно ТУР) обычно постоянна и составляет в среднем 1–2% в год. В обзоре 29 РКИ установлено, что в течение 16 месяцев после ТУР ПЖ повторное лечение проводится в 2,6% случаев [305]. По данным австрийского исследования двух когорт (n = 41 059), частота повторного хирургического лечения (в том числе ТУР ПЖ, уретротомии и ТУР-коррекции шейки мочевого пузыря) в течение последних десяти лет остается на одном уровне (0,9, 3,7, 9,5 и 12,7% через 3 месяца, 1, 5 и 8 лет соответственно), а частота выполнения повторной ТУР ПЖ за те же периоды составила 0,8, 2,4, 6,1 и 8,3% соответственно [306, 307].

Наиболее широко и тщательно в качестве альтернативы монополярной ТУР ПЖ изучалась биполярная ТУР ПЖ. В литературе представлены объединенные результаты 59 РКИ [308]. Ранние объединенные результаты свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий через 12 месяцев (показатель шкалы IPSS, качества жизни и Qмакс) [308, 309]. В последующих метаанализах подтверждены эти результаты [309, 310–313], несмотря на относительно низкое качество исследований. В самом крупном метаанализе подтверждено отсутствие или минимальные различия в выраженности и обеспокоенности симптомами (шкала IPSS и домен качества жизни) через 12 месяцев после биполярной и монополярной ТУР ПЖ [308]. В РКИ со средне- и долгосрочным периодом наблюдения (до 60 месяцев) не выявлено различий между монополярной и биполярной ТУР ПЖ в показателях эффективности [314–322]. В метаанализе РКИ, посвященных сравнению биполярной и монополярной ТУР ПЖ, показана сопоставимая эффективность через 36 месяцев в отношении качества жизни и показателя шкалы IPSS [323].

Опубликованы результаты метаанализа, посвященного сравнительной оценке псевдобиполярной трансуретральной резекции ПЖ в физиологическом растворе (TURis, Olympus Medical) и монополярной ТУР ПЖ. В метаанализ включено 10 РКИ (1870 пациентов). Авторы пришли к выводу об эквивалентной эффективности TURis и монополярной ТУР ПЖ [324].

Переносимость и безопасность: хотя за последнее время частота осложнений и летальность после ТУР существенно снизились, они остаются значительными (11,1 и 0,1% соответственно) [325]. По данным австрийского исследования двух когорт (n = 41 059), смертность после монополярной ТУР ПЖ снизилась на 20%: до 0,1% в течение 30 дней и 0,5% в течение 90 дней [306, 307].

Риск развития ТУР-синдрома уменьшился до <1,1% [305, 326]. Случаев развития ТУР-синдрома после ТУИП не описано. По результатам выполнения ТУР ПЖ (n = 10 564), кровотечение, требующее переливания крови, развивается в 2,9% случаев [325]. При анализе современных РКИ, в которых использовали ТУР ПЖ в качестве метода сравнения, получены сопоставимые кратко- и среднесрочные показатели осложнений: частота кровотечения, требующего переливания крови, составила 2% (диапазон 0–9%), ТУР-синдрома – 0,8% (0–5%), ОЗМ – 4,5% (0–13,3%), гемотампонады – 4,9% (0–39%),

ИМВП – 4,1% (0–22%) [303]. Отдаленные осложнения включают недержание мочи, ОЗМ и ИМВП, склероз шейки мочевого пузыря, стриктуры уретры, ретроградную эякуляцию и ЭД [305].

Ранние объединенные результаты свидетельствуют об отсутствии различий в ближайших показателях стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря, но биполярная ТУР ПЖ выглядит предпочтительнее в связи с более благоприятным профилем осложнений, включая отсутствие ТУР-синдрома, объем кровопотери и частоту гемотампонады и гемотрансфузий, время промывной системы, длительность катетеризации и, возможно, госпитализации [309]. Эти результаты подтверждены в последующих метаанализах [303, 310–313, 323]. При этом исследования имели достаточно низкое качество и ограниченную длительность наблюдения, что могло привести к недооценке осложнений, включая стриктуры уретры/склероз шейки мочевого пузыря [309]. В самом крупном метаанализе показано, что биполярная ТУР ПЖ снижает риск ТУР-синдрома и переливания крови (на 20 и 28 явлений на 1000 пациентов соответственно) по сравнению с монополярной ТУР ПЖ [308]. Кроме того, биполярная ТУР ПЖ связана с аналогичным риском недержания мочи и необходимости повторной операции при краткосрочном наблюдении (на четыре явления меньше и одну повторную операцию больше на 1000 мужчин соответственно) по сравнению с монополярной ТУР ПЖ [308]. В метаанализе РКИ показано, что TURis снижает риск развития ТУР-синдрома и необходимость переливания крови по сравнению с монополярной ТУР ПЖ [313]. Авторы пришли к выводу, что TURis вызывает меньше периоперационных осложнений и уменьшает риск ТУР-синдрома, переливания крови/тампонады мочевого пузыря и длительность госпитализации. Частота развития стриктур уретры не отличалась.

Данные большинства РКИ со средне- и долгосрочным периодом наблюдения (до 60 месяцев) свидетельствуют об отсутствии различий в частоте стриктур уретры/склероза шейки мочевого пузыря [314–322], что соответствует результатам опубликованных метаанализов. Однако в двух РКИ получены противоположные результаты [321, 327]. У пациентов с объемом ПЖ >70 см³ при длительности наблюдения 36 месяцев частота стриктур (уретры и склероза шейки мочевого пузыря) была выше в группе псевдобиполярной системы [321]. Кроме того, в другом исследовании (n = 137) частота склероза шейки мочевого пузыря (но не стриктур уретры) была выше в группе «истинной» биполярной системы (Gyrus PK SuperPulse, Olympus Medical) по сравнению с монополярной ТУР при длительности наблюдения 12 месяцев [327].

В РКИ, в которых использовали домен эректильной функции МИЭФ и домен эякуляторной функции опросника мужского сексуального здоровья (Ej-MSHQ), показаны сопоставимые изменения после моно- и биполярной ТУР ПЖ [328, 329]. При сравнительной оценке влияния на общую половую функцию по данным опросника МИЭФ-15 не выявлено различий между моно- и биполярной ТУР ПЖ через 12 месяцев наблюдения по какому-либо из показателей (эректильная функция, оргазмическая функция, сексуальное влечение, удовлетворение половым актом и общая удовлетворенность) [329, 330]. Кроме того, в самом крупном метаанализе получены сопоставимые показатели шкалы МИЭФ-5 через 12 месяцев после биполярной и монополярной ТУР ПЖ [308].

В сравнительном исследовании [331] оценивали безопасность биполярной ТУР ПЖ у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты (фенпрокумон) или антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловую кислоту или клопидогрель), без их отмены или мост-терапии. В группе ацетилсалициловой кислоты показатели не отличались от контрольной группы. Напротив, пациентам, получавшим пероральные антикоагулянты, потребовалась более длительная катетеризация (медиана 41 и 24 часа), госпитализация (медиана 4 и 3 дня) и у них чаще развивалась ОЗМ (18% и 6%), хотя частота переливания крови не отличалась от контрольной группы. В группе антитромбоцитарных препаратов была выше частота переливания крови (19% и 1%) и повторной госпитализации (19% и 3%).

Практические вопросы: монополярная ТУР ПЖ эффективна в лечении СНМ умеренной/тяжелой степени, вызванных увеличением ПЖ. Выбор метода в первую очередь связан с объемом ПЖ (30–80 см³). К настоящему времени не проводилось исследований по оптимальному пороговому объему, но частота осложнений растет с увеличением размера ПЖ [325]. Верхний порог объема ПЖ, как правило, составляет 80 см³ (на основании мнения рабочей группы, однако он зависит от опыта хирурга, скорости резекции и размера резектоскопа). С увеличением длительности операции повышается риск осложнений, но ТУР ПЖ остается безопасной при длительности <90 минут [332].

Биполярная ТУР ПЖ обладает сопоставимой эффективностью с монополярной ТУР ПЖ у пациентов с СНМ умеренной и тяжелой степени, вторичными к ДПО, но связана с более низким риском осложнений. В различных РКИ по биполярной ТУР ПЖ со среднесрочным наблюдением показано стойкое улучшение СНМ. Долгосрочная (до 5 лет) безопасность и эффективность биполярной ТУР ПЖ эквивалентна показателям монополярной ТУР ПЖ [314–322]. При выборе биполярной ТУР ПЖ следует учитывать наличие соответствующего оборудования, опыт хирурга и предпочтения пациента.

Резюме по данным литературы	УД
Моно- и биполярная ТУР ПЖ в настоящее время являются стандартными методами лечения при объеме ПЖ 30–80 см ³ и СНМ умеренной и тяжелой степени, вторичных к ДПО	1a
Биполярная ТУР ПЖ дает сопоставимые с монополярной кратко-, средне- и долгосрочные ТУР результаты, но имеет более благоприятный профиль безопасности	1a

Рекомендация	СР
Моно- и биполярная ТУР ПЖ показаны для хирургического лечения пациентов с размером ПЖ 30–80 см ³ и СНМ умеренной и тяжелой степени	Сильная

5.3.1.2. Резекция предстательной железы гольмиевым лазером

В связи с развитием энуклеации ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP; разд. 5.3.2.3) и отсутствием публикаций по резекции ПЖ гольмиевым лазером (HoLRP) с 2004 г., данный метод не играет роли в современных алгоритмах лечения.

5.3.1.3. Вапоризация предстательной железы тулиевым лазером

Механизм действия: тулиевый лазер имеет длину волны от 1940 (волоконный лазер) до 2013 нм (YAG-лазер) с непрерывным режимом излучения. Как правило, используются волокна с концевым типом излучением [333]. Описаны различные методы, например вапоризация (ThuVARP) [334].

Эффективность: в ряде метаанализов с объединением результатов двух РКИ (низкого качества) и нерандомизированных исследований сравнивали ThuVARP, монополярную ТУР ПЖ [335–337] и биполярную ТУР ПЖ [338–340]. В самые крупные метаанализы включено 9 РКИ и 7 нерандомизированных исследований. Результаты свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий по эффективности (показатель шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{\text{макс}}$) между ThuVARP и моно- или биполярной ТУР ПЖ через 12 месяцев наблюдения [339]. В многоцентровом РКИ, включавшем 410 пациентов, показана сопоставимость ThuVARP и ТУР ПЖ по изменению показателя шкалы IPSS через 12 месяцев, однако в группе ТУР ПЖ была выше $Q_{\text{макс}}$ [341]. Положительное влияние ТУР ПЖ было более выраженным у мужчин младше 70 лет, а также у больных с СНМ, чем с ОЗМ. Между группами не наблюдалось различий по выраженности симптомов, за исключением некоторого уменьшения выраженности ноктурии в группе ТУР ПЖ. В РКИ с длительным наблюдением не выявлено различий по эффективности и частоте повторных операций между ThuVARP и монополярной ТУР ПЖ (2,1 и 4,1% соответственно) [342]. В проспективном многоцентровом исследовании ThuVARP, включавшем 2216 пациентов, показано стойкое улучшение показателя шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{\text{макс}}$ и ООМ в течение 8 лет наблюдения [343].

Переносимость и безопасность: в различных метаанализах показано, что ThuVARP занимает больше времени, но дает преимущество по времени катетеризации и госпитализации и объему кровопотери при сопоставимой частоте переливания крови и других ближайших осложнений по сравнению с ТУР ПЖ [335–340]. По данным двух метаанализов, после монополярной ТУР ПЖ чаще проводится переливание крови [337, 339]. Общее качество РКИ было относительно низким. Небольшая длительность наблюдения может привести к неполному описанию отдаленных осложнений, включая стриктуры уретры и склероз шейки мочевого пузыря [339]. В многоцентровом РКИ ($n = 410$) с длительностью наблюдения 12 месяцев показано сопоставимое время операции, катетеризации и госпитализации для ThuVARP и ТУР ПЖ, а также отсутствие различий в частоте или тяжести хирургических осложнений, частоте переливания крови или выраженности снижения гемоглобина [341, 344]. Эффективность ТУР ПЖ не отличалась в зависимости от показания к операции – ОЗМ или СНМ [341, 344]. Результаты трех РКИ со средне- и долгосрочным наблюдением (18–48 месяцев) свидетельствуют об отсутствии различий в частоте осложнений между ThuVARP и ТУР ПЖ (склероз шейки мочевого пузыря: 0,0–2,1 и 0,0–4,1%; стриктуры уретры: 0,0–2,2 и 0,0–2,2% соответственно) [342, 345, 346].

В ретроспективном исследовании по ThuVARP ($n = 103$) сравнивали пациентов, которых переводили на низкомолекулярные гепарины, и больных, продолжавших прием антитромбоцитарных препаратов/антикоагулянтов. В группе «мост-терапии» снижение гемоглобина было более выраженным [347].

Практические вопросы: поскольку эффективность ThuVARP показана лишь в небольшом числе РКИ со средне- и долгосрочным наблюдением, необходимо продолжить изучение данного метода.

Резюме по данным литературы	УД
Лазерная вапоризация ПЖ тулиевым лазером эквивалентна с ТУР ПЖ по времени операции, катетеризации и госпитализации, а также изменению показателя шкалы IPSS, хотя через 12 месяцев Q_{\max} выше после ТУР ПЖ. Оба метода имеют сопоставимый профиль безопасности. В литературе представлено недостаточно сравнительных данных с ТУР ПЖ по эффективности и безопасности при средне- и долгосрочном наблюдении	1b

Рекомендации	СР
Лазерная резекция ПЖ тулиевым лазером является альтернативой ТУР ПЖ	Слабая

5.3.1.4. Трансуретральная инцизия предстательной железы

Механизм действия: ТУИП осуществляется путем рассечения тканей в области внутреннего отверстия мочеиспускательного канала и не требует удаления ткани. ТУИП обычно выполняется монополярным ножом Коллинза, однако также можно использовать другие виды энергии, например гольмиевый лазер [348]. В отдельных случаях ее можно проводить вместо ТУР ПЖ, особенно при объеме ПЖ $<30 \text{ см}^3$ и отсутствии средней доли ПЖ.

Эффективность: в РКИ, в котором сравнивали стандартную ТУИП и ТУИП с использованием гольмиевого лазера у пациентов с объемом ПЖ $\leq 30 \text{ см}^3$, показана сопоставимая эффективность в устранении ИВО при сравнимых показателях повторной операции в течение 12 месяцев [348]. В метаанализе 10 РКИ показано сопоставимое улучшение СНМ и менее выраженное, хотя статистически значимое улучшение Q_{\max} в группе ТУИП [349]. Верхняя граница объема ПЖ в качестве критерия включения в 8 исследованиях составила $<30 \text{ см}^3$, а в трех – $<60 \text{ см}^3$. По данным метаанализа шести РКИ, повторное лечение чаще выполняется после ТУИП (18,4%), чем ТУР ПЖ (7,2%) [349].

Переносимость и безопасность: в РКИ, в котором сравнивали стандартную ТУИП и ТУИП с использованием гольмиевого лазера, показаны безопасность обоих методов и низкая частота осложнений. Время операции и частота ретроградной эякуляции были ниже в группе стандартной ТУИП [348]. Ни у одного из пациентов не развился ТУР-синдром. Риск кровотечения при ТУИП незначителен [349].

Практические вопросы: ТУИП эффективна в лечении СНМ умеренной/тяжелой степени, вызванных ДПО. Выбор метода лечения (ТУР ПЖ или ТУИП) в первую очередь связан с объемом ПЖ (для ТУИП менее 30 см^3) [349].

Резюме по данным литературы	УД
ТУИП сопоставима с монополярной ТУР ПЖ по эффективности и безопасности при объеме ПЖ $<30 \text{ см}^3$ и СНМ умеренной и тяжелой степени, вторичных к ДПО	1a
После ТУИП не описано развития ТУР-синдрома, риск кровотечения с необходимостью переливания крови практически отсутствует, частота ретроградной эякуляции ниже, но частота повторных вмешательств выше, чем после ТУР ПЖ	1a
Выбор между ТУИП и ТУР преимущественно зависит от объема ПЖ ($<30 \text{ см}^3$ и $30\text{--}80 \text{ см}^3$ для ТУИП и ТУР ПЖ соответственно)	4

Рекомендация	СР
ТУИП показана для хирургического лечения пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени, объемом ПЖ $<30 \text{ см}^3$ и отсутствием средней доли	Сильная

5.3.2. Энуклеация предстательной железы

5.3.2.1. Открытая аденомэктомия

Механизм действия: открытая аденомэктомия является самым старым методом хирургического лечения СНМ умеренной/тяжелой степени, вызванных ДПО. Энуклеацию аденомы ПЖ, вызывающей обструкцию уретры, проводят при помощи указательного пальца через мочевого пузыря (операция Фрейера) или со стороны передней поверхности капсулы ПЖ (операция Миллина). Операция показана при лечении пациентов с выраженным увеличением ПЖ ($>80\text{--}100 \text{ см}^3$).

Эффективность: открытая аденомэктомия приводит к снижению выраженности СНМ на 63–86% (12,5–23,3 балла по шкале IPSS), улучшению качества жизни на 60–87%, увеличению Q_{\max} в среднем на 375% (+16,5–20,2 мл/с) и уменьшению ООМ на 86–98% [350–355]. Эффективность операции сохраняется при длительности наблюдения до 6 лет [335]. По данным австрийского исследования, включавшего 1286 пациентов, направленных на открытую аденомэктомию,

при длительности наблюдения 3 месяца, 1, 5 и 8 лет эндоскопическое лечение после открытой аденомэктомии требуется в 0,9, 3,0, 6,0 и 8,8% случаев, а повторная операция после ТУР ПЖ – в 0,5, 1,8, 3,7 и 4,3% случаев соответственно [9].

В двух метаанализах [356, 357] сравнивали общую эффективность чреспузырной аденомэктомии и двух техник эндоскопической энуклеации ПЖ (биполярной и HoLEP) в лечении пациентов с ПЖ большого размера. Более крупный метаанализ включал 9 РКИ, в которые вошло 758 пациентов [357]. В пяти РКИ сравнивали открытую аденомэктомию и биполярную энуклеацию [355, 358–361], а в четырех РКИ – открытую аденомэктомию и HoLEP [350, 351, 362, 363]. Через 3, 6, 12 и 24 месяца наблюдения между двумя группами не выявлено различий в $Q_{\text{макс}}$ [347]. Кроме того, через 1, 3, 6 и 12 месяцев не отмечалось различий в ООМ, уровне ПСА, показателе шкалы IPSS и качества жизни [357]. В РКИ показано, что открытая аденомэктомия сопоставима по эффективности с HoLEP в улучшении мочеиспускания у пациентов с большим объемом ПЖ [350, 351] при эквивалентном изменении $Q_{\text{макс}}$ показателя шкалы IPSS и аналогичной частоте повторных операций в течение 5 лет [350].

Переносимость и безопасность: за последние 20 лет летальность после открытой аденомэктомии существенно снизилась и на данный момент составляет <0,25% [354]. По данным австрийского исследования, включавшего 1286 пациентов, направленных на открытую аденомэктомию, показатели смертности через 30 и 90 дней составили 0,2 и 0,4% [307]. Переливание крови проводилось в 7–14% случаев [350, 353, 354, 356]. К отдаленным осложнениям относятся транзиторное недержание мочи (до 10%), склероз шейки мочевого пузыря и стриктуры уретры (около 6%) [350–352, 356, 364].

В двух метаанализах сравнивали общую безопасность чреспузырной аденомэктомии и эндоскопической энуклеации ПЖ (биполярной и HoLEP) [356, 357]. Время операции в группе аденомэктомии и биполярной энуклеации ПЖ было сопоставимым, но открытая аденомэктомия занимала меньше времени, чем HoLEP. Время катетеризации и госпитализации, а также частота переливания крови были меньше после эндоскопической энуклеации. Частота других осложнений была сопоставима. Между группами не выявлено различий в показателе шкалы МИЭФ-5 через 3, 6, 12 и 24 месяца.

Практические вопросы: открытая аденомэктомия считается наиболее инвазивным, но эффективным методом лечения СНМ/ДПО с длительным сохранением эффекта. При отсутствии эндоурологического оборудования, включая гольмиевый лазер или биполярную систему, открытая аденомэктомия остается методом выбора при лечении пациентов с объемом ПЖ >80 см³.

Резюме по данным литературы	УД
Открытая аденомэктомия является эффективным методом лечения СНМ/ДПО с длительным сохранением эффекта, но представляет собой наиболее инвазивный метод	1b
Открытая аденомэктомия сопоставима с эндоскопической энуклеацией ПЖ по краткосрочной и среднесрочной эффективности у пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени, вторичными к ДПО, при большом объеме ПЖ	1a
Открытая аденомэктомия обладает менее благоприятным профилем безопасности по сравнению с эндоскопической энуклеацией ПЖ	1a
Отдаленные функциональные результаты открытой аденомэктомии сопоставимы с HoLEP	1b

Рекомендация	СР
Открытая аденомэктомия показана пациентам с объемом ПЖ >80 см ³ и СНМ умеренной/тяжелой степени, если не доступна биполярная энуклеация ПЖ и HoLEP	Сильная

5.3.2.2. Биполярная трансуретральная энуклеация предстательной железы

Механизм действия: следуя принципам биполярной технологии (раздел 5.3.1.1), проводится энуклеация аденоматозной ткани, вызывающей обструкцию, трансуретральным доступом. Биполярная трансуретральная энуклеация произошла от плазмакинетической ТУР ПЖ и внедрена Gyus АСМІ. Техника, также называемая плазмакинетической энуклеацией ПЖ, заключается в использовании биполярного высокочастотного генератора и различных инструментов для отслаивания ткани «истинной биполярной системой», включая точечный источник в форме осевого электрода, подходящего для энуклеации [365], или конец резектоскопа/резекционную петлю [366, 367]. Недавно описан новый вид биполярной энуклеации ПЖ, а именно биполярная плазменная энуклеация, произошедшая от биполярной ТУР ПЖ (TURis, Olympus Medical), при которой используются биполярный высокочастотный генератор и различные инструменты для отслаивания тканей, включая вапоэлектрод в виде грибка, пуговчатый электрод [361, 368] и электрод для энуклеации Plasmasect

от квазиполярной системы [369]. В конце операции проводится морцелляция [361, 365] или резекция [366–368, 370–372] энуклеированной ткани.

Эффективность: в РКИ, в котором сравнивали плазмакинетическую энуклеацию ПЖ и монополярную ТУР ПЖ у 204 пациентов со средним объемом ПЖ $<80 \text{ см}^3$, описано улучшение показателя шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{\text{макс}}$ с уродинамически подтвержденным преимуществом в устранении обструкции в группе энуклеации через 36 месяцев [367]. Авторы пришли к выводу о сопоставимой среднесрочной эффективности плазмакинетической энуклеации ПЖ и монополярной ТУР ПЖ [367]. В РКИ, посвященном сравнению плазмакинетической энуклеации и биполярной ТУР у больных с объемом ПЖ $>80 \text{ см}^3$, не выявлено различий в показателе шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{\text{макс}}$ при длительности наблюдения 6 месяцев [373]. В другом РКИ показана эквивалентность биполярной плазменной энуклеации и биполярной ТУР при объеме ПЖ $>80 \text{ см}^3$ по показателю шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{\text{макс}}$ и ООМ через 24 месяца наблюдения [374]. Аналогичные данные получены в двух метаанализах по плазмакинетической или биполярной плазменной энуклеации ПЖ в сравнении с биполярной ТУР ПЖ при длительности наблюдения 12 месяцев в отношении показателя шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{\text{макс}}$ [375, 376]. В другом метаанализе, посвященном сравнению биполярной энуклеации и биполярной ТУР ПЖ, не выявлено различий через 36 месяцев в показателе шкалы IPSS и качества жизни [323]. В двух РКИ сравнивали среднесрочную эффективность плазмакинетической энуклеации и биполярной ТУР ПЖ при длительности наблюдения 36 месяцев [366, 371], а в другом РКИ оценивали отдаленную эффективность через 60 месяцев [372]. Энуклеация превосходит по эффективности биполярную ТУР ПЖ у пациентов с большим объемом ПЖ через 36, 48 и 60 месяцев [366, 372]. В разделах 5.3.2.1–5.3.2.5 представлены сравнительные данные по эффективности биполярной энуклеации ПЖ и открытой аденомэктомии, а также различных видам лазерной энуклеации.

Переносимость и безопасность: в РКИ, в котором сравнивали плазмакинетическую энуклеацию ПЖ и монополярную ТУР ПЖ у пациентов со средним объемом ПЖ $<80 \text{ см}^3$ при длительности наблюдения 36 месяцев, показано преимущество энуклеации по снижению уровня гемоглобина, времени работы промывной системы, длительности катетеризации и госпитализации [367]. Между группами не выявлено различий по времени операции, частоте переливания крови, сексуальной функции или другим осложнениям (ТУР-синдром, гематампонада, недержание мочи, ретроградная эякуляция, стриктуры уретры/склероз шейки мочевого пузыря) [367]. В РКИ, посвященном сравнению плазмакинетической энуклеации и биполярной ТУР у больных с объемом ПЖ $>80 \text{ см}^3$, показано преимущество первого метода по длительности операции, работы промывной системы, катетеризации, госпитализации и снижению уровня гемоглобина [373]. Кроме того, между группами наблюдались различия по частоте переливания крови, склероза шейки мочевого пузыря и ретроградной эякуляции в пользу плазмакинетической энуклеации, при отсутствии различий по частоте стриктур уретры и ЭД через 6 месяцев [373]. По данным другого РКИ, биполярная плазменная энуклеация занимает больше времени, чем биполярная ТУР ПЖ, но дает преимущество по времени работы промывной системы, катетеризации, госпитализации и снижению уровня гемоглобина при отсутствии различий в частоте переливания крови, стриктур уретры и недержания мочи через 24 месяца [374]. Как показано в метаанализе, среднесрочные показатели шкалы МИЭФ-5 не отличаются после плазмакинетической энуклеации и ТУР ПЖ [377]. В другом метаанализе объем кровопотери был ниже в группе биполярной энуклеации ПЖ по сравнению с монополярной ТУР ПЖ при сопоставимой частоте недержания мочи и ОЗМ после удаления катетера [323]. В двух метаанализах, в которых сравнивали биполярную энуклеацию ПЖ и биполярную ТУР ПЖ, показаны сопоставимая длительность операции, катетеризации и госпитализации, а также преимущество энуклеации по риску ОЗМ, снижению уровня гемоглобина и частоте переливания крови при отсутствии различий в эректильной функции и других осложнениях, включая стриктуры уретры/склероз шейки мочевого пузыря через 24 месяца [375, 376]. Частота стриктур уретры/склероза шейки оставалась сопоставимой и через 60 месяцев [372]. В разделах 5.3.2.1–5.3.2.5 представлены сравнительные данные по безопасности биполярной энуклеации ПЖ и открытой аденомэктомии, а также различных видам лазерной энуклеации.

Резюме по данным литературы	УД
Биполярная (плазмакинетическая) энуклеация ПЖ имеет благоприятный профиль средне- и долгосрочной эффективности по сравнению с ТУР ПЖ	1b
Биполярная (плазмакинетическая) энуклеация ПЖ имеет благоприятный профиль периоперационных осложнений и сопоставима по средне- и долгосрочной безопасности с ТУР ПЖ	1b

Рекомендация	СР
Биполярная (плазмакинетическая) энуклеация ПЖ показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени в качестве альтернативы ТУР ПЖ	Сильная

5.3.2.3. Энуклеация предстательной железы гольмиевым лазером

Механизм действия: гольмиевый лазер на ИАГ (иттрий-алюминий-гранат, Но: YAG-лазер, длина волны 2140 нм) представляет собой импульсный твердотельный лазер, который хорошо поглощается в водной среде и тканях, содержащих воду. Зона коагуляции и последующего некроза ограничена 3–4 мм, что достаточно для достижения адекватного гемостаза [378].

Эффективность: в первом метаанализе исследований, в которых проводилось сравнение энуклеации ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP) и монополярной ТУР ПЖ, не выявлено различий в краткосрочной эффективности и частоте повторного лечения (4,3 и 8,8%) [379]. При этом в последующих метаанализах показано преимущество HoLEP по $Q_{\text{макс}}$ и показателю шкалы IPSS [303, 336, 375, 380]. В другом метаанализе получены сопоставимые показатели шкалы IPSS и качества жизни через 24 месяца [323]. В трех метаанализах, в которых сравнивали HoLEP и биполярную ТУР ПЖ, различия в краткосрочной эффективности (показатель шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{\text{макс}}$) отсутствовали [323, 375, 381]. В РКИ с небольшим числом пациентов и периодом наблюдения 7 лет, в котором сравнивали HoLEP и ТУР ПЖ, получены сопоставимые функциональные результаты [382]. В другом РКИ оценивали HoLEP и биполярную ТУР ПЖ у пациентов с объемом ПЖ $<80 \text{ см}^3$. Согласно результатам, через 24 месяца отсутствовали различия в показателе шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{\text{макс}}$ [383]. В группе HoLEP отмечалось более выраженное улучшение показателя шкалы IPSS и $Q_{\text{макс}}$ через 72 месяца, но между группами не выявлено клинически значимых различий [384]. В другом РКИ, посвященном сравнению HoLEP и биполярной ТУР у пациентов с объемом ПЖ $>80 \text{ см}^3$, отсутствовали различия в показателе шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{\text{макс}}$ через 36 месяцев, однако вероятность повторного лечения была ниже после HoLEP, поскольку меньшему числу пациентов потребовался прием α -блокаторов или повторная операция [385]. В разделе 5.3.2.1 представлены сравнительные данные по эффективности HoLEP и открытой аденомэктомии. В небольшом РКИ, в котором сравнивали HoLEP и плазмакинетическую энуклеацию ПЖ у пациентов с объемом ПЖ $<80 \text{ см}^3$, улучшение показателя шкалы IPSS и $Q_{\text{макс}}$, а также частота повторных операций через 12 месяцев наблюдения были сопоставимы [365]. В РКИ, посвященном сравнению HoLEP и биполярной энуклеации ПЖ, не выявлено различий по показателю шкалы IPSS, качества жизни, ООМ и $Q_{\text{макс}}$ через 1, 3 и 12 месяцев наблюдения [386].

Переносимость и безопасность: согласно результатам крупной национальной базы данных по периоперационным результатам 2869 лазерных энуклеаций и 37577 ТУР ПЖ, лазерная энуклеация занимает больше времени, сопоставима по частоте осложнений (включая переливание крови и повторные операции) и дает преимущество по длительности госпитализации и частоте инфекционных осложнений [387]. В нескольких метаанализах показано, что HoLEP по сравнению с монополярной ТУР ПЖ характеризуется существенно более коротким периодом катетеризации и госпитализации, а также более низкой кровопотерей и частотой гемотрансфузий. При этом не обнаружено различий в частоте стриктур уретры (2,6 и 4,4%) и стрессового недержания мочи (1,5 и 1,5%) [336, 375, 379, 380, 388]. В другом метаанализе показано преимущество HoLEP перед монополярной ТУР ПЖ по длительности госпитализации, снижению гемоглобина, необходимости переливания крови, стриктур уретры и ИМВП при отсутствии различий в частоте гематампонады мочевого пузыря и ОЗМ после удаления катетера [323]. В трех метаанализах сравнивали HoLEP и биполярную ТУР ПЖ [375, 381, 389]. В первом метаанализе показано, что HoLEP занимает больше времени, но длительность госпитализации и частота осложнений сопоставимы [375]. В другом метаанализе не выявлено различий по времени операции или длительности катетеризации, а также частоте ближайших осложнений [381]. По данным систематического обзора, HoLEP связан с более низкой частотой ОЗМ после удаления катетера. При этом между группами отсутствовали различия по снижению уровня гемоглобина, частоте ИМВП, стриктур уретры и недержания мочи [323]. В РКИ, в котором сравнивали HoLEP и биполярную ТУР ПЖ у пациентов с объемом ПЖ $<80 \text{ см}^3$, в группе HoLEP были ниже длительность катетеризации и госпитализации и риск кровотечения при сопоставимой частоте переливания крови или других осложнений через 24 месяца. HoLEP занимала больше времени [383]. В РКИ, посвященном сравнению HoLEP и биполярной ТУР ПЖ у пациентов с объемом ПЖ $>80 \text{ см}^3$, показано преимущество по времени операции, катетеризации и госпитализации, а также более низкая частота переливания крови в группе HoLEP. При этом между группами не наблюдалось различий в частоте осложнений, включая недержание мочи и показатель шкалы МИЭФ-5 через 36 месяцев [385]. В разделе 5.3.2.1 представлены сравнительные данные по безопасности

HoLEP и открытой аденомэктомии. В небольшом РКИ, в котором сравнивали HoLEP и плазмакинетическую энуклеацию ПЖ у пациентов со средним объемом ПЖ <80 см³, HoLEP занимала меньше времени, а длительность катетеризации и госпитализации и частота осложнений через 12 месяцев были эквивалентны [365]. Согласно результатам РКИ, HoLEP дает преимущество перед биполярной энуклеацией ПЖ по времени операции, катетеризации и госпитализации [386]. Кроме того, в РКИ показано положительное влияние модуляции импульса при HoLEP («виртуальная корзина») на снижение уровня гемоглобина и время операции по сравнению со стандартными режимами [390].

HoLEP безопасен у пациентов, получающих антикоагулянты и/или антиагреганты [391, 392]. Современные ограничения включают отсутствие РКИ, недостаток данных по кратко- и среднесрочным осложнениям и переходу на прямые антикоагулянты (мост-терапия). Данные литературы не позволяют по отдельности интерпретировать два разных вида терапии.

Показатели ЭД и ретроградной эякуляции после HoLEP и ТУР ПЖ сопоставимы [393, 394]. Ни в одной из групп эректильная функция не снизилась по сравнению с исходным уровнем, однако у 3/4 сексуально активных мужчин, перенесших HoLEP, развилась ретроградная эякуляция. После HoLEP чаще всего наблюдаются изменения по домену эякуляции и ощущения оргазма [395]. Попытки сохранить эякуляторную функцию при HoLEP и других методах энуклеации эффективны в 46,2% случаев [396].

В метаанализе 7 РКИ, посвященных сравнению HoLEP и ТУР ПЖ, получены сопоставимые кратко- и среднесрочные показатели шкалы МИЭФ-5, хотя при длительном наблюдении отмечается преимущество HoLEP [397]. В двух других метаанализах не выявлено различий по среднесрочной частоте ретроградной эякуляции [398].

При сравнении HoLEP с биполярной энуклеацией ПЖ в рамках РКИ показано преимущество по времени операции, катетеризации и госпитализации [386].

Практические вопросы: операции с применением гольмиевого лазера требуют опыта и продвинутых эндоскопических навыков. Опыт хирурга – это наиболее важный фактор, влияющий на частоту осложнений [399, 400]. Для улучшения хирургической техники и кривой обучения в клинике в целом и у отдельных хирургов рекомендуются программы обучения [401–403].

Резюме по данным литературы	УД
HoLEP сопоставима по средне- и долгосрочной эффективности с ТУР ПЖ	1b
HoLEP сопоставима по краткосрочной безопасности с ТУР ПЖ	1a
HoLEP занимает больше времени, чем ТУР ПЖ, но дает преимущество по периоперационному профилю осложнений	1a

Рекомендация	СР
HoLEP показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени в качестве альтернативы ТУР ПЖ или открытой аденомэктомии	Сильная

5.3.2.4. Энуклеация предстательной железы тулиевым лазером: иттрий-алюминий-гранат

Механизм действия: описан в разделе 5.3.1.3. Техники энуклеации включают ThuVER (вапоэнуклеацию, техника иссечения) и ThuLEP (энуклеацию тупым путем).

Эффективность: в двух метаанализах, в которых сравнивали ThuLEP, моно- и биполярную ТУР ПЖ, не выявлено клинически значимых различий в Q_{макс}, показателях шкалы IPSS и качества жизни [323, 375]. В РКИ с длительностью наблюдения 5 лет сравнивали ThuLEP и биполярную ТУР ПЖ. Результаты свидетельствуют о сопоставимом изменении Q_{макс}, показателя шкалы IPSS, качества жизни и ООМ [404]. В метаанализе [405], посвященном сравнению ThuLEP и HoLEP, не наблюдалось клинически значимых различий в показателе шкалы IPSS, качества жизни и Q_{макс} через 12 месяцев, что соответствует результатам РКИ с длительностью наблюдения 18 месяцев [406]. Кроме того, в РКИ показана сопоставимая эффективность ThuLEP и плазмакинетической энуклеации ПЖ при длительности наблюдения 12 месяцев [407]. В литературе опубликованы в основном проспективные серии наблюдений по ThuVER, свидетельствующие об улучшении показателя шкалы IPSS, качества жизни и ООМ [408–411]. В когортном исследовании с медианой наблюдения 36,5 месяцев показано улучшение Q_{макс} (19,1 и 7,75 мл/сек), ООМ (31,9 и 150 мл), показателя шкалы IPSS (4,5 и 24 балла) и качества жизни (1 и 5 баллов). Уровень ПСА снизился на 86,5% [412].

Переносимость и безопасность: в двух метаанализах, в которых сравнивали ThuLEP, моно- и биполярную ТУР ПЖ, показано, что энуклеация занимает больше времени, но дает преимущество по длительности катетеризации по сравнению с монополярной ТУР ПЖ, и преимущество в сроке госпитализации по сравнению с биполярной ТУР ПЖ [323, 375]. ThuLEP связана с более низкой

частотой переливания крови по сравнению с монополярной ТУР ПЖ, частотой гемотампонады по сравнению с биполярной ТУР ПЖ, при отсутствии различий по другим осложнениям между тремя методиками [323, 375]. В РКИ показано преимущество ThuLEP перед биполярной ТУР ПЖ по показателю шкалы МИЭФ-5 через 12 месяцев [413]. По данным сравнительного метаанализа снижение гемоглобина менее выражено в группе ThuLEP, чем HoLEP [405]. Транзиторное недержание мочи чаще развивается после HoLEP. При этом ThuLEP занимает меньше времени [375], и по данным многоцентрового исследования сопровождается менее выраженным снижением уровня гемоглобина, чем HoLEP [390].

В метаанализе [414], посвященном сравнению ThuLEP и HoLEP, показано преимущество ThuLEP по времени энуклеации при сопоставимой длительности операции, катетеризации и госпитализации, а также частоте ближайших осложнений, что соответствует результатам РКИ с длительностью наблюдения 18 месяцев, в котором не выявлено различий в частоте стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря [406]. В РКИ сравнивали ThuLEP и плазмакинетическую энуклеацию при длительности наблюдения 12 месяцев [407]. Авторы не выявили различий в частоте осложнений, но в группе ThuLEP показано преимущество по снижению уровня гемоглобина и длительности катетеризации.

В сравнительных исследованиях по ThuVER показана хорошая интраоперационная безопасность [415]. Аналогичные данные получены в сериях наблюдений пациентов с большим объемом ПЖ [408] и больных, получающих антикоагулянты или страдающих коагулопатиями [409, 410]. В когортном исследовании осложнения ThuVER включали ИМБП ($n = 2$), стриктуру уретры ($n = 1$) и склероз шейки мочевого пузыря ($n = 1$), а одному пациенту выполнено повторное лечение в связи с рецидивом заболевания [412]. Частота осложнений после ThuVER составила 31%, из них в 6,6% случаев развились осложнения >2-й степени по шкале Clavien [416]. В исследовании типа «случай – контроль» по ThuVER с длительностью наблюдения 48 месяцев показан стойкий характер улучшения параметров мочеиспускания. Повторную операцию выполнили 2,4% пациентов [410]. В двух исследованиях оценивали влияние ThuVER на сексуальную функцию. Хотя эректильная функция оставалась без изменений, после операции у большого числа пациентов развилась ретроградная эякуляция [417, 418].

Практические вопросы: ThuLEP сопоставима по эффективности и безопасности с ТУР ПЖ, биполярной энуклеацией и HoLEP, однако в РКИ не оценивали ThuVER. Учитывая небольшое число РКИ и отсутствие отдаленных результатов, необходимо продолжить изучение данных методик.

Резюме по данным литературы	УД
Лазерная вапорэнуклеация ПЖ тулиевым лазером сопоставима по кратко-, средне- и долгосрочной эффективности с монополярной ТУР ПЖ/биполярной трансуретральной (плазмакинетической) энуклеацией, HoLEP и биполярной ТУР ПЖ соответственно	1b
Лазерная вапорэнуклеация ПЖ тулиевым лазером сопоставима по кратко- и среднесрочной безопасности с ТУР ПЖ/биполярной трансуретральной (плазмакинетической) энуклеацией и HoLEP	
Лазерная вапорэнуклеация ПЖ тулиевым лазером безопасна у пациентов с большим объемом ПЖ и больных, принимающих антикоагулянты или антиагреганты	2b

Рекомендации	СР
Лазерная энуклеация ПЖ (ThuVER или ThuLEP) показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени в качестве альтернативы ТУР ПЖ, HoLEP или биполярной энуклеации ПЖ	Слабая
Энуклеация ПЖ тулиевым лазером показана пациентам, принимающим антикоагулянты или антиагреганты	Слабая

5.3.2.5. Энуклеация предстательной железы диодным лазером

Механизм действия: для операций на ПЖ используют диодные лазеры с длиной волны 940, 980, 1318 и 1470 нм (в зависимости от используемого полупроводника). Они применяются для вапоризации и энуклеации. В литературе опубликовано всего несколько исследований по диодному лазеру [385].

Эффективность: в небольшом РКИ с длительностью наблюдения 6 месяцев, в котором сравнивали энуклеацию диодным лазером с длиной волны 1318 нм и биполярную ТУР ПЖ у пациентов с объемом ПЖ <80 см³, не выявлено различий по показателю шкалы IPSS, качеству жизни, Q_{макс} и ООМ [419]. В другом РКИ ($n = 157$) выполняли энуклеацию ПЖ диодным лазером 1470 нм или

биполярную ПЖ у пациентов с объемом ПЖ <80 см³. Результаты указывают на отсутствие различий в послеоперационных показателях шкалы IPSS, QoL, Q_{макс} и ООМ через 12 месяцев [420]. Кроме того, в трех РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев сравнивали энуклеацию ПЖ 980 нм диодным лазером и плазмакинетическую энуклеацию ПЖ у пациентов с объемом ПЖ <80 см³ [421, 422] и <80 см³ [423]. Между двумя методами не выявлено различий в показателе шкалы IPSS, качества жизни, Q_{макс} и ООМ. В РКИ, в котором сравнивали энуклеацию диодным лазером (980 нм) и HoLEP, не выявлено различий по Q_{макс}, ООМ, показателю шкалы IPSS и качества жизни через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения [424].

Переносимость и безопасность: в небольшом РКИ, в котором сравнивали энуклеацию ПЖ диодным лазером (1318 нм) и биполярную ТУР ПЖ у пациентов со средним объемом ПЖ <80 см³ при длительности наблюдения 6 месяцев, показано преимущество энуклеации по времени катетеризации и госпитализации, а также объему кровопотери (частота переливания крови была сопоставимой). Энуклеация диодным лазером занимала больше времени [419]. Между двумя группами не выявлено различий в частоте осложнений [419]. В другом РКИ, в котором проводили энуклеацию диодным лазером (1470 нм) и биполярную ТУР ПЖ 157 пациентам со средним объемом ПЖ <80 см³ с длительностью наблюдения 12 месяцев, показано преимущество энуклеации по времени операции, длительности катетеризации и госпитализации и объему кровопотери (при сопоставимой частоте переливания крови). Между двумя группами не выявлено различий в частоте осложнений [420]. В трех РКИ, в которых сравнивали энуклеацию ПЖ диодным лазером (980 нм) и плазмакинетическую энуклеацию у пациентов со средним объемом ПЖ <80 см³ [421, 422] и >80 см³ [423] при длительности наблюдения 12 месяцев, получены противоречивые периоперационные результаты: время операции не отличалось между группами [421], было ниже [422] или выше для диодного лазера [423]); время катетеризации не отличалось между группами [421], было ниже для диодного лазера [422, 423]); длительность госпитализации не отличалась между группами [421, 422], была ниже для диодного лазера [423]); объем кровопотери – снижение гемоглобина не отличалось [421], было ниже для диодного лазера [422, 423]. Во всех исследованиях частота переливания крови и осложнений была сопоставима [421–423]. В РКИ, в котором сравнивали энуклеацию диодным лазером (980 нм) и HoLEP, при длительности наблюдения 12 месяцев не выявлено различий в периоперационных показателях, включая время операции, катетеризации и госпитализации, а также объем удаленной ткани, хотя снижение гемоглобина было менее выраженным в группе диодного лазера [424].

Практические вопросы: энуклеация диодным лазером сопоставима по эффективности с биполярной ТУР ПЖ и биполярной (плазмакинетической) энуклеацией. Учитывая небольшое число исследований, преимущественно низкого качества, и противоречивые данные по частоте повторного лечения, эффективность диодного лазера необходимо оценивать в РКИ более высокого качества.

Резюме по данным литературы	УД
Энуклеация ПЖ диодным лазером 1318 или 1470 нм сопоставима по краткосрочной эффективности и безопасности с биполярной ТУР ПЖ, но дает преимущество по периоперационным параметрам, таким как объем кровопотери, время катетеризации и госпитализации	1b
При краткосрочном наблюдении лазерная энуклеация ПЖ с использованием системы 980 нм сопоставима по эффективности и безопасности с биполярной (плазмакинетической) энуклеацией ПЖ	1b

Рекомендация	СР
Энуклеация ПЖ диодным лазером 120 Вт 980, 1318 или 1470 нм показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени в качестве альтернативы биполярной ТУР ПЖ или биполярной (плазмакинетической) энуклеации	Слабая

5.3.2.6. Экспериментальные методы энуклеации предстательной железы

5.3.2.6.1. Малоинвазивная аденомэктомия

Механизм действия: термин «малоинвазивная аденомэктомия» включает лапароскопическую аденомэктомию и робот-ассистированную аденомэктомию. Техника лапароскопической аденомэктомии впервые описана в 2002 г. [425], а первая робот-ассистированная аденомэктомия выполнена в 2008 г. [426]. Оба метода выполняются по различной технике, разработанной на основе транскапсулярной (по Миллину) или чреспузырной (по Фрейеру) открытой аденомэктомии. Для лапароскопической аденомэктомии преимущественно используется внебрюшинный, а для робот-ассистированной – чредробушинный доступ.

Эффективность: в систематическом обзоре и метаанализе показано, что в 27 наблюдательных исследованиях ($n = 764$) среднее увеличение $Q_{\text{макс}}$ составило 14,3 мл/с, а среднее улучшение показателя шкалы IPSS – 17,2 балла [427]. Между группами не выявлено различий по изменению $Q_{\text{макс}}$ и показателя шкалы IPSS [427]. В метаанализе, посвященном сравнению малоинвазивной и открытой аденомэктомии, не выявлено различий по функциональным параметрам или симптомам между двумя методиками [428]. По данным многоцентрового РКИ с медианой наблюдения 26 месяцев, между лапароскопической, робот-ассистированной аденомэктомией и HoLER отсутствуют различия по функциональным и периоперационным показателям [429].

Две ретроспективные серии по робот-ассистированной аденомэктомии, которые не были включены в метаанализ, подтверждают представленные выше данные [430, 431]. В самое крупное ретроспективное исследование вошло 1330 последовательных пациентов, которым выполнено 487 робот-ассистированных (36,6%) и 843 лапароскопические (63,4%) аденомэктомии. Авторы подтвердили, что в экспертных центрах оба метода являются безопасными и эффективными [430].

Переносимость и безопасность: в самых крупных исследованиях частота послеоперационных осложнений составила 10,6% (7,1% для лапароскопической и 16,6% для робот-ассистированной аденомэктомии), большинство из которых имели легкую степень. Наиболее частые осложнения робот-ассистированной аденомэктомии включают гематурию, которая требует промывной системы, ИМВП и ОЗМ. В исследованиях по лапароскопической аденомэктомии самые частые осложнения включали ИМВП, динамическую кишечную непроходимость и ОЗМ. В сравнительном анализе по робот-ассистированной и открытой аденомэктомии при большом объеме ПЖ проведен метод подбора контрольной группы по индексу соответствия с пятью ковариациями. В группе робот-ассистированной аденомэктомии были меньше длительность госпитализации, объем кровопотери, но больше длительность операции. После робот-ассистированной аденомэктомии был ниже объем кровопотери. При этом между группами не выявлено различий по изменению $Q_{\text{макс}}$, показателя шкалы IPSS, качества жизни, ООМ и уровня ПСА после операции, а также частоте осложнений [432]. В многоцентровом РКИ, посвященном сравнению лапароскопической, робот-ассистированной аденомэктомии и HoLER, время катетеризации было выше в группе лапароскопического доступа. Тем не менее, при обоих вариантах малоинвазивной аденомэктомии, несмотря на более длительную госпитализацию, реже развивались накопительные симптомы [429]. В метаанализе, в котором сравнивали малоинвазивную и открытую аденомэктомию, показано преимущество первого доступа по длительности госпитализации, работы промывной системы, а также объему кровопотери и частоте переливания крови [428]. По данным систематического обзора и метаанализа, среднее время операции составляет 141 минуту, а объем кровопотери – 274 мл. Осложнения развились у 104 пациентов (13,6%). При сравнении с открытой аденомэктомией, малоинвазивный доступ связан с более коротким временем госпитализации, катетеризации и более низким объемом кровопотери, но при этом операция занимает больше времени. Различий в периоперационных осложнениях не наблюдалось [427].

Практические вопросы: малоинвазивная аденомэктомия представляется эффективным и безопасным методом лечения, который дает сопоставимое с открытой аденомэктомией улучшение $Q_{\text{макс}}$ и показателя шкалы IPSS [427]. При этом большинство исследований имели ретроспективный характер. Для сравнения эффективности, безопасности и длительности госпитализации после малоинвазивной и открытой аденомэктомии и эндоскопических методов требуется провести больше исследований высокого качества. Кроме того, необходимо оценить отдаленные показатели, кривую обучения и стоимость малоинвазивной аденомэктомии.

Резюме по данным литературы	УД
Малоинвазивная аденомэктомия эффективна у пациентов с размером ПЖ $>80 \text{ см}^3$, которым требуется хирургическое лечение. Необходимо провести РКИ	1a

5.3.2.6.2. Энуклеация предстательной железы с помощью «зеленого» лазера с длиной волны 532 нм
Механизм действия: лазеры с использованием калий-титанил-фосфата (КТР) и лития трибората (LBO) работают с длиной волны ИАГ-лазера 532 нм. Лазерная энергия поглощается в тканях гемоглобином, а не водой. Вапоризация приводит к немедленному удалению ткани ПЖ. К настоящему времени разработаны три лазерные системы, которые отличаются не только максимальной мощностью, но и, что более важно, дизайном волокна и механизмом взаимодействия энергии с тканями. Стандартной процедурой является вапоризация LBO-лазером мощностью 180 Вт, но большинство исследований опубликовано по предыдущим системам, 80 Вт (КТР) и 120 Вт (LBO).

Описаны две методики энуклеации КТР/LBO-лазером [399]. GreenLER представляет собой анатомическую энуклеацию, при которой диссекция аденоматозной ткани проводится механически

резектоскопом, а лазер используется для рассечения сращений, как при ThuLEP [434]. Данную технику популяризовало выполнение GreenLEP единым блоком. Вариацией самой часто применяемой техники GreenLEP с морцелляцией ткани является вапоризация апикально энуклеированной ткани *in situ*, также известная как анатомическая вапоризация-рассечение [434, 435]. К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы оценивали энуклеацию КТР/LBO-лазером [436].

5.3.3. Вапоризация предстательной железы

5.3.3.1. Биполярная трансуретральная вапоризация предстательной железы

Механизм действия: биполярная трансуретральная вапоризация ПЖ описана в конце 1990 г. (плазмакинетическая биполярная вапоризация). Техника произошла от плазмакинетической ТУР ПЖ и заключается в использовании биполярного электрода и высокочастотного генератора для создания эффекта плазмы с целью вапоризации ткани [437]. При минимальном контакте с тканью (контакт в «ближнем поле»; техника парения) и выработке тепловой энергии после генерации электрического импульса вокруг биполярного электрода создается постоянное поле плазмы (тонкий слой высокоионизированных частиц, плазматическая корона), позволяя скользить над тканью и вапоризировать ограниченный слой клеток ПЖ без повреждения подлежащих тканей, обеспечивая гемостаз. В конце операции формируется такая же полость, как при ТУР ПЖ [438]. Основное различие между биполярной вапоризацией и ранее применявшимся методом, монополярной вапоризацией, заключается в более тонкой зоне коагуляции (<2 мм) [439] по сравнению с диспропорциональной зоной, создаваемой монополярным электродом (до 10 мм) [440], которая может вызывать раздражающую симптоматику и стрессовое недержание мочи [439, 441, 442].

Эффективность: к настоящему времени в 13 РКИ ($n = 1244$) изучали биполярную вапоризацию ПЖ в качестве альтернативы ТУР ПЖ у пациентов с СНМ умеренной и тяжелой степени и размером ПЖ <80 см³ [317, 443–454]. В первых РКИ оценивали плазмакинетическую систему [443–447], но в последние 10 лет изучается только плазменная система с электродом типа mushroom или button (Olympus, Medical) [317, 448–454]. Результаты РКИ объединены в три метаанализа [303, 455, 456]; кроме того, проведено два систематических обзора с описательным синтезом [303, 457]. В большинстве РКИ длительность наблюдения составила 12 месяцев [443–446, 448–450, 452, 454]. Самый длительный период наблюдения (36 месяцев) был в небольшом РКИ ($n = 40$), а в следующем РКИ ($n = 340$) он составил 18 месяцев; в них изучали плазмакинетическую [447] и плазменную биполярную вапоризацию ПЖ [317] соответственно.

Ранние объединенные результаты свидетельствуют об отсутствии различий в краткосрочной эффективности (до 12 месяцев, показатель шкалы IPSS, качества жизни, Qмакс и ООМ) плазмакинетической вапоризации и ТУР ПЖ [303]. Несмотря на многообещающий профиль эффективности в ближайшие сроки, при среднесрочном наблюдении результаты уступают ТУР ПЖ (показатель шкалы IPSS, Qмакс и частота повторной операции). В этой связи необходимо провести более крупные РКИ с длительным периодом наблюдения, чтобы сделать окончательные выводы [303, 447]. В систематическом обзоре 7 РКИ [424], в которых сравнивали плазмакинетическую и плазменную вапоризацию ПЖ с ТУР ПЖ, авторы пришли к выводу о сопоставимости функциональных результатов [457]. Они подчеркивают низкое качество РКИ и тот факт, что большинство данных получено из одной клиники [457]. Авторы аналогичного систематического обзора 8 РКИ, в которых сравнивали обе техники биполярной вапоризации и ТУР ПЖ, пришли к выводу о недостаточном количестве данных для проведения метаанализа. Различия в РКИ, нестандартизированная техника и методологические неточности не позволяют сделать окончательные выводы [303]. В метаанализе, посвященном сравнению биполярной вапоризации и ТУР ПЖ, показана сопоставимая эффективность через 12 месяцев в отношении показателя шкалы IPSS и Qмакс [323]. По данным метаанализа шести РКИ, после плазменной биполярной вапоризации и ТУР ПЖ наблюдается сопоставимое улучшение симптомов [456].

Переносимость и безопасность: ранние объединенные результаты указывают на отсутствие различий по интра- и ранним (до 12 месяцев) послеоперационным осложнениям между плазмакинетической биполярной вапоризацией и ТУР ПЖ, но первый метод вызывает меньше послеоперационных осложнений [303]. В метаанализе не приводятся результаты статистического анализа, в котором сравнивали объединенные показатели осложнений [303]. Среднесрочные показатели безопасности (стриктуры уретры, ЭД и ретроградная эякуляция) также сопоставимы [447], однако необходимо провести более крупные РКИ с длительным периодом наблюдения [303, 447]. В систематическом обзоре, включавшем семь РКИ, в которых сравнивали плазмакинетическую и плазменную биполярную вапоризацию ПЖ с ТУР ПЖ, показано, что в большинстве публикаций биполярная вапоризация обеспечивала более эффективный гемостаз, что сопровождалось меньшим временем катетеризации (42,5 и 77,5 часа) и госпитализации (3,1 и 4,4 дня) [457]. В аналогичном систематиче-

ском обзоре восьми РКИ, посвященных сравнению обеих методик биполярной вапоризации и ТУР ПЖ, авторы пришли к выводу о недостаточном количестве данных для проведения метаанализа; различия в РКИ, нестандартизированная техника и методологические неточности не позволяют сделать окончательные выводы [303]. По данным метаанализа время катетеризации меньше после биполярной вапоризации, чем монополярной ТУР ПЖ и сопоставимо с биполярной ТУР ПЖ; снижение гемоглобина выражено в меньшей степени, чем для обоих вариантов ТУР; риск тампонады мочевого пузыря и переливания крови не отличается от показателей для биполярной ТУР и ниже, чем после монополярной ТУР ПЖ. Кроме того, между методиками отсутствуют различия по показателям других осложнений [323]. Опубликован метаанализ шести РКИ, в которых сравнивали плазменную биполярную вапоризацию и ТУР ПЖ [456]. В нем не выявлено различий в общей частоте осложнений и переливания крови, однако после плазменной биполярной вапоризации реже развиваются серьезные осложнения (3–4-й степени по Clavien, включая стриктуры уретры, тяжелое кровотечение, требующее повторной операции, и недержание мочи) и была ниже длительность катетеризации.

Практические вопросы: при краткосрочном наблюдении биполярная вапоризация и ТУР ПЖ имеют сопоставимую эффективность. Плазмакинетическая биполярная вапоризация ПЖ обладает более благоприятным профилем осложнений, аналогичным профилем безопасности, но уступает по эффективности ТУР ПЖ при среднесрочном наблюдении. Плазмакинетическая биполярная вапоризация ПЖ при краткосрочном наблюдении имеет более низкую травматичность, чем ТУР ПЖ. Необходимо провести многоцентровые РКИ высокого качества с долгосрочным наблюдением для сравнения биполярной вапоризации и ТУР ПЖ.

Резюме по данным литературы	УД
Биполярная вапоризация ПЖ и ТУР ПЖ имеют сопоставимую эффективность при краткосрочном наблюдении	1
Плазмакинетическая биполярная вапоризация ПЖ обладает более благоприятным профилем осложнений, сопоставимым профилем безопасности, но уступает по эффективности ТУР ПЖ при среднесрочном наблюдении	1
Плазмакинетическая биполярная вапоризация ПЖ связана с более низкой частотой серьезных осложнений, чем ТУР ПЖ	1

Рекомендации	СР
Плазменная биполярная вапоризация ПЖ является альтернативой ТУР ПЖ у пациентов с СНМ умеренной и тяжелой степени и размером ПЖ 30–80 см ³	Сильная

5.3.3.2. *Вапоризация предстательной железы с помощью «зеленого» лазера с длиной волны 532 нм*
Механизм действия: КТП- и ЛВО-лазеры описаны в разделе 5.3.2.6.2.

Эффективность: в 2012 г. проведен метаанализ 9 опубликованных РКИ, в которых сравнивали фотоселективную вапоризацию с использованием лазеров мощностью 80 и 120 Вт и ТУР ПЖ [458]. Хотя не выявлено различий в Q_{макс} и показателе IPSS между вапоризацией и ТУР ПЖ, в метаанализ были включены только три РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев [459–461]. В другом метаанализе, проведенном в 2016 г. и включавшем 4 РКИ (n = 559) по вапоризации ПЖ на лазерной системе 120 Вт, не выявлено различий в функциональных и симптоматических параметрах через 6, 12 и 24 месяца по сравнению с ТУР ПЖ [462]. В метаанализе двух РКИ показана сопоставимая эффективность вапоризации ПЖ (120 Вт) и монополярной ТУР ПЖ при длительности наблюдения 36 месяцев [323].

По данным единственного РКИ, эффективность ЛВО-лазера мощностью 180 Вт в отношении показателя шкалы IPSS, Q_{макс}, ООМ, уменьшения объема ПЖ, снижения уровня ПСА и показателей опросников качества жизни сопоставима с ТУР ПЖ. Показатели эффективности оставались сравнимыми в течение 24 месяцев [463].

В РКИ, посвященном сравнению лазерной вапоризации (120 Вт) и ТУР ПЖ с наибольшим периодом наблюдения 36 месяцев, показано сравнимое улучшение показателя IPSS, Q_{макс} и ООМ [464]. В двух РКИ с максимальным периодом наблюдения 24 месяца не выявлено различий в улучшении показателя IPSS, качества жизни, Q_{макс} и уродинамических параметров [460, 465]. В систематическом обзоре и метаанализе 11 РКИ, в которых сравнивали монополярную ТУР ПЖ с вапоризацией лазером 80 или 120 Вт, отсутствовали различия в показателях шкалы IPSS и Q_{макс} [466].

В РКИ, посвященном сравнению HoLEP и вапоризации у пациентов с объемом ПЖ >60 см³, показано сопоставимое уменьшение выраженности симптомов, но после HoLEP была выше Q_{макс}

и ниже ООМ при краткосрочном наблюдении; кроме того, в 22% при вапоризации проводилась конверсия на ТУР ПЖ [467].

В РКИ, в котором сравнивали биполярную и фотоселективную вапоризацию ПЖ (180 Вт), показано сопоставимое улучшение показателя шкалы IPSS и качества жизни при длительности наблюдения 24 месяца [468].

Переносимость и безопасность: в метаанализе РКИ, в которых сравнивали лазерные системы мощностью 80 и 120 Вт с ТУР ПЖ, фотоселективная вапоризация занимала больше времени, но давала преимущество по времени катетеризации и госпитализации [303]. Частота переливания крови и гематомпады была выше после вапоризации, но при этом не выявлено различий в частоте ОЗМ, ИМВП, меатостеноза, стриктуры уретры или склероза шейки мочевого пузыря [303]. В метаанализе, включавшем исследования по лазерной системе мощностью 120 Вт, в группе фотоселективной вапоризации были ниже частота переливания крови, длительность катетеризации и госпитализации по сравнению с ТУР ПЖ, в отличие от показателей повторного хирургического лечения и длительности операции. Кроме того, между группами не выявлено различий в необходимости хирургического лечения стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря, а также частоте недержания мочи и ИМВП [462]. В систематическом обзоре и метаанализе 11 РКИ показано преимущество вапоризации лазером 80 Вт и 120 Вт по сравнению с монополярной ТУР ПЖ по частоте переливания крови и гематомпады, а также длительности катетеризации и госпитализации. В метаанализе подтверждено, что фотоселективная вапоризация дает преимущество по длительности катетеризации перед моно- и биполярной ТУР ПЖ, а по частоте переливания крови и гематомпады – перед монополярной ТУР ПЖ [433].

Вапоризация ПЖ «зеленым» лазером 180 Вт не уступает ТУР ПЖ в отношении периоперационных осложнений. Частота повторных вмешательств в течение 24 месяцев наблюдения была сопоставимой [463]. В РКИ, в котором сравнивали лазер 120 Вт и ТУР ПЖ при длительности наблюдения 36 месяцев, частота повторной операции была выше в группе вапоризации (11 и 1,8%; $p = 0,04$) [464].

В исследованиях (преимущественно сериях наблюдений) по «зеленому» лазеру на системах 80, 120 и 180 Вт показано, что операция безопасна и эффективна у больных, получающих антикоагулянты [469–472], однако данная группа пациентов или составляла небольшую пропорцию, или не включалась в РКИ. В одном исследовании у пациентов, получавших антикоагулянты, были выше показатели использования промывной системы (17,2%) по сравнению с больными контрольной группы (5,4%) [472]. Напротив, в другом ретроспективном исследовании LBO-лазера 180 Вт не выявлено различий в зависимости от приема антикоагулянтов [473]. По данным ретроспективного исследования смешанной когорты пациентов, в котором сравнивали вапоризацию КТР-лазером 80 Вт и LBO-лазером 120 Вт, частота макрогематурии при среднем периоде наблюдения 33 месяца достигла 33,8% [474]. В ретроспективном обзоре базы данных пациентов, которым выполнена вапоризация на системе 180 Вт без прерывания антикоагулянтной терапии, частота нежелательных явлений в периоперационном периоде составила 30,5% с клинически значимой частотой осложнений высокой степени по шкале Clavien–Dindo [475].

В различных проспективных нерандомизированных исследованиях показана безопасность у пациентов пожилого возраста, больных с ОЗМ, нарушением сократимости детрузора или объемом ПЖ $>80 \text{ см}^3$. В литературе не опубликовано РКИ, включавших пациентов с объемом ПЖ $>100 \text{ см}^3$, вследствие чего нельзя сравнить показатели повторного лечения в зависимости от размера ПЖ [476–478].

В метаанализе пяти РКИ, посвященных сравнению трех поколений «зеленого» лазера, не выявлено различий по частоте ретроградной эякуляции [398]. По данным РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев, частота ретроградной эякуляции в группе вапоризации на системе 80 Вт составляет 49,9% по сравнению с 56,7% для ТУР ПЖ, без ухудшения эректильной функции в обеих группах [479]. В других исследованиях также не описано различий во влиянии открытой аденомэктомии/ТУР ПЖ и вапоризации «зеленым» лазером на эректильную функцию [480, 481]. При этом у пациентов с исходным показателем шкалы МИЭФ-5 >19 баллов он статистически значимо снизился через 6, 12 и 24 месяца [482].

В РКИ, в котором сравнивали биполярную и фотоселективную вапоризацию ПЖ (180 Вт), отсутствовали различия по пери- или послеоперационным осложнениям. При длительности наблюдения 24 месяца частота повторных операций по поводу рецидива ДГПЖ составила 9,8% в группе биполярной вапоризации по сравнению с 1,7% в группе фотоселективной вапоризации [468].

Практические вопросы: лазерную систему мощностью 180 Вт (LBO) следует рассматривать как современный стандарт для сравнения вапоризации «зеленым» лазером, однако следует отметить небольшое количество и низкое качество публикаций, особенно при большом объеме ПЖ ($>100 \text{ см}^3$), и отсутствие отдаленных результатов.

Резюме по данным литературы	УД
Вапоризация ПЖ КТР-лазером мощностью 80 и 120 Вт имеет высокую интраоперационную безопасность в отношении гемостаза по сравнению с ТУР ПЖ. После вапоризации ПЖ меньше время катетеризации и госпитализации, но чаще требуется повторная операция и она занимает больше времени. Краткосрочные результаты по лазеру КТР мощностью 80 Вт и среднесрочные результаты по лазеру LBO мощностью 120 Вт сопоставимы с ТУР ПЖ	1a
Вапоризация ПЖ LBO-лазером мощностью 180 Вт имеет высокую интраоперационную безопасность в отношении гемостаза по сравнению с ТУР ПЖ. После вапоризации ПЖ меньше время катетеризации и госпитализации, но она занимает больше времени. Краткосрочные и среднесрочные результаты сопоставимы с ТУР ПЖ	1b
Вапоризация ПЖ КТР-лазером мощностью 80 и 120 Вт безопасна у пациентов, получающих антиагреганты или антикоагулянты	2
Вапоризация ПЖ LBO-лазером мощностью 180 Вт безопасна у пациентов, получающих антиагреганты или антикоагулянты; доказательства имеют низкий уровень	3

Рекомендации	СР
Лазерная вапоризация ПЖ КТР-лазером с длиной волны 532 нм мощностью 80 Вт является альтернативой ТУР ПЖ для пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени и объемом ПЖ 30–80 см ³	Сильная
Вапоризация ПЖ LBO-лазером с длиной волны 532 нм мощностью 120 Вт является альтернативой ТУР ПЖ для пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени и объемом ПЖ 30–80 см ³	Сильная
Вапоризация ПЖ LBO-лазером с длиной волны 532 нм мощностью 180 Вт является альтернативой ТУР ПЖ для пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени и объемом ПЖ 30–80 см ³	Сильная
Вапоризация ПЖ КТР-лазером мощностью 80, 120, 180 Вт показана пациентам, получающим антиагреганты или антикоагулянты, при объеме ПЖ <80 см ³	Слабая

5.3.3.3. Экспериментальные методы вапоризации предстательной железы

5.3.3.3.1. Вапоризация предстательной железы диодным лазером

Механизм действия: для вапоризации ПЖ используют лазеры с длиной волны 980 нм. В литературе опубликовано всего несколько исследований по диодному лазеру [333].

Эффективность: в двух РКИ сравнивали вапоризацию диодным лазером 120 Вт 980 нм и монополярную ТУР ПЖ [483, 484]. В первом РКИ с длительностью наблюдения 24 месяца описаны сопоставимые результаты через 1 и 6 месяцев, однако через 12 и 24 месяца показатели были лучше в группе ТУР ПЖ, включая частоту повторной операции [483]. Во втором РКИ получены неоднозначные результаты для обоих методов через 3 месяца наблюдения [484].

Переносимость и безопасность: в исследованиях по диодному лазеру 980 нм отмечается высокий гемостатический потенциал, хотя 24 и 52% больных получали антиагреганты или антикоагулянты [485, 486]. В послеоперационном периоде описана высокая частота дизурии [483, 485–487]. В метаанализе, посвященном сравнению вапоризации ПЖ диодным лазером и монополярной ТУР ПЖ, в первой группе была ниже длительность катетеризации и частота переливания крови [323]. В РКИ, в котором оценивали интра- и послеоперационные осложнения, не выявлено различий в частоте тампонады мочевого пузыря, повторной катетеризации, ургентного недержания мочи и ИМВП [483]. Кроме того, между группами не отличались показатели повторной операции, стриктуры уретры, склероза шейки мочевого пузыря, сексуальной дисфункции и длительности дизурии [483].

Модификация лазерного волокна позволяет уменьшить время операции [488]. В первых исследованиях показана высокая частота повторной операции (8–33%) и стойкого стрессового недержания мочи (9,1%) [483, 485–487].

Практические вопросы: вапоризация диодным лазером оказывает сопоставимое улучшение клинических и симптоматических параметров и выглядит безопасной благодаря гемостатическим свойствам. Учитывая небольшое число исследований, преимущественно низкого качества, и противоречивые данные по частоте повторной операции, эффективность диодного лазера необходимо оценивать в РКИ более высокого качества.

Резюме по данным литературы	УД
Лазерная вапоризация ПЖ с использованием системы 120 Вт 980 нм обладает высокой интраоперационной безопасностью в отношении гемостаза по сравнению с ТУР ПЖ. После диодного лазера меньше время катетеризации и госпитализации. В литературе опубликовано недостаточно исследований хорошего качества	1b
В различных исследованиях описаны тяжелые осложнения после вапоризации ПЖ диодным лазером 120 Вт 980 нм, включая выраженные симптомы накопления или стойкое недержание мочи	3
Вапоризация ПЖ диодным лазером 120 Вт 980 нм безопасна у пациентов, получающих антикоагулянты	3

5.3.4. Альтернативные методики абляции предстательной железы

5.3.4.1. Роботическая водоструйная абляция под контролем визуализации: AquaBeam

Механизм действия: система AquaBeam (Procept BioRobotics, Redwood Shores, CA, США) основана на принципе водоструйной диссекции для эффективной абляции паренхимы ПЖ с сохранением коллагенозных структур, таких как кровеносные сосуды и хирургическая капсула. Прицельные высокоскоростные струи физиологического раствора вызывают абляцию ткани без нагревания под контролем УЗИ в режиме реального времени. Операция является робот-ассистированной. После завершения абляции гемостаз достигается установкой катетера Фолея с небольшой тягой, а при необходимости используется диатермокоагуляция или лазер низкой мощности [489].

Эффективность: в двойном слепом многоцентровом проспективном РКИ рандомизировали 181 пациента в группу ТУР ПЖ и водоструйной диссекции [490, 491]. Среднее общее время операции в группе водоструйной диссекции и ТУР ПЖ не отличалось (33 и 36 минут, $p = 0,2752$), но время резекции было меньше в группе водоструйной диссекции (4 и 27 минут, $p < 0,0001$). Через 6 месяцев в обеих группах отмечалось значительное улучшение показателя шкалы IPSS (-16,9 и -15,1 соответственно), что подтвердило предоперационную гипотезу о не меньшей эффективности метода. При большом объеме ПЖ (50–80 см³) наблюдался более выраженный эффект. При длительности наблюдения 12 месяцев среднее снижение показателя шкалы IPSS составило 15,1 балла в группе водоструйной диссекции и 15,1 балла в группе ТУР ПЖ со средним снижением показателя на 67% в обеих группах. Уменьшение не менее чем на 5 баллов наблюдалось у 93 и 86,7% пациентов соответственно. Между группами не выявлено различий по изменению показателя шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{\text{макс}}$ и уменьшению ООМ. Одному пациенту в группе ТУР (1,5%) и трем больным в группе водоструйной диссекции (2,6%) в течение года выполнена повторная ТУР [492].

Через два года в обеих группах сохранялось улучшение показателя шкалы IPSS и скорости мочеиспускания [493]. Частота повторной операции через 12 месяцев после водоструйной диссекции составила 1,7%, ТУР ПЖ – 0%. Через 3 года среднее улучшение показателя шкалы IPSS составило 14,4 и 13,9 балла, а улучшение $Q_{\text{макс}}$ – 11,6 и 8,2 мл/сек соответственно. Ни в одной из групп не проводилось повторной операции по поводу ДГПЖ в сроки более чем 12 месяцев [494]. При наблюдении более 3 лет частота повторного хирургического лечения составила 4,3% и 1,5% соответственно. Неизвестно, можно ли экстраполировать эти результаты на общую популяцию, хотя в когортном исследовании получены аналогичные данные по первым 118 пациентам [495].

В анализе подгрупп исследования WATER [490] показано, что при более сложной анатомии ПЖ водоструйная диссекция дает более выраженное уменьшение выраженности симптомов и благоприятный профиль осложнений с низкой частотой анэякуляции [496].

В когортном исследовании, включавшем 101 пациента с объемом ПЖ 80–150 см³, средний показатель шкалы IPSS уменьшился с 23,2 до 5,9 балла через 6 месяцев. Кроме того, показано изменение показателя шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{\text{макс}}$ и ООМ через 6 месяцев [497]. Через 12 месяцев наблюдалось статистически значимое увеличение $Q_{\text{макс}}$ на 12,5 мл/сек и уменьшение ООМ на 171 мл (у пациентов с исходным ООМ >100 мл). Ни одному из пациентов не проводилось повторного лечения в течение данного периода по поводу СНМ [498]. По сравнению с исследованием WATER (РКИ; объем ПЖ 30–80 см³), в WATER II (когортное исследование; объем ПЖ >80 см³) улучшение показателя шкалы IPSS и скорости мочеиспускания сохранялось через 2 года наблюдения. За этот период времени частота повторной операции составила 4% в исследовании WATER и 2% в исследовании WATER II [499].

В РКИ, в котором сравнивали водоструйную диссекцию и ТУР ПЖ, 66 пациентам выполняли уродинамическое исследование через 6 месяцев. В обеих группах показаны значительные изменения $P_{\text{дет}}$ при $Q_{\text{макс}}$ (снижение на 35 и 34 см H₂O соответственно) и улучшение индекса ИВО [500].

Переносимость и безопасность: водоструйная абляция не уступает ТУР ПЖ (26 и 42%). Среди сексуально активных мужчин частота анэякуляции была ниже в группе водоструйной диссекции, чем в группе ТУР ПЖ (10 и 36% соответственно). Ни у одного из пациентов не наблюдалось осложнений после 6 месяцев [492]. Показатель сохранения антеградной эякуляции был несколько ниже в исследовании WATER II (81%), чем в исследовании WATER I (90%), включавшем пациентов с меньшим объемом ПЖ [501].

У 14 больных с объемом ПЖ 80–150 см³ развились геморрагические осложнения (13,9%), из которых 8 (7,9%) – до выписки, а 6 (5,9%) – в течение месяца после выписки. Переливание крови проводилось 8 пациентам (7,9%), 3 больным выполнен хирургический гемостаз (3,0%), а двум пациентам – и переливание, и хирургический гемостаз (2,0%) [497]. В исследовании WATER II частота недержания мочи через 12 месяцев составила 2%, 10 пациентов потребовалось переливание крови в послеоперационном периоде, а в 5 случаях проводилась ревизия с целью достижения гемостаза [498].

Согласно результатам систематического обзора 7 групп, включавших 446 пациентов, перенесших водоструйную диссекцию, достаточно сильное снижение уровня гемоглобина (2,06 нг/мл) не сопровождалось увеличением частоты переливания крови. Водоструйная диссекция имеет низкую частоту осложнений. В течение первых 3 месяцев в исследовании WATER осложнения II-V степени по классификации Clavien-Dindo развились у 19% в группе водоструйной диссекции и 29% в группе ТУР ПЖ (различие статистически незначимо). За период от трех до двенадцати месяцев частота осложнений составила 5,3% и 10,7% соответственно, а через 1 и 2 года отсутствовали различия между группами [502].

Практические вопросы: при краткосрочном наблюдении водоструйная диссекция не уступает по функциональным результатам ТУР ПЖ у пациентов с СНМ и объемом ПЖ 30–80 см³. Необходимо получить отдаленные результаты, чтобы оценить клиническое значение данного метода.

Резюме по данным литературы	УД
Водоструйная диссекция сопоставима по эффективности с ТУР ПЖ по субъективным и объективным параметрам; однако по-прежнему сохраняются противоречия по оптимальному методу гемостаза	1b

Рекомендации	СР
Водоструйная диссекция показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени с объемом ПЖ 30–80 см ³ в качестве альтернативы ТУР ПЖ	Слабая
Необходимо информировать пациентов о риске кровотечения и отсутствии отдаленных результатов	Сильная

* Роботическая водоструйная диссекция остается экспериментальным методом лечения.

5.3.4.2. Эмболизация простатических артерий

Механизм действия: эмболизацию простатических артерий можно выполнять в рамках стационара одного дня под местной анестезией через бедренный или лучевой доступ. При цифровой субтракционной ангиографии визуализируется артериальное русло, после чего проводится селективная эмболизация ветвей, питающих ПЖ, с целью их окклюзии. Для эмболизации используют различные техники. Анатомические сложности могут включать атеросклероз, избыточную извитость артерий и наличие коллатералей. Плоскопанельная КТ и МР-ангиография с контрастным усилением позволяют выявить простатические артерии и предотвратить эмболизацию других сосудов, особенно у пациентов со сложной анатомией [503, 504].

Эффективность: в 6-месячном слепом РКИ, включавшем 80 пациентов с СНМ тяжелой степени, рефрактерными к лекарственной терапии, сравнивали эффективность эмболизации простатических артерий с плацебо-терапией. Через 6 месяцев снижение показателя шкалы IPSS было статистически значимым: $5,03 \pm 8,13$ в группе плацебо-терапии и $17,1 \pm 7,25$ в группе эмболизации [505].

В двух более ранних проспективных исследованиях проведено прямое сравнение эмболизации простатических артерий со стандартным методом – ТУР ПЖ [506, 507]. Результаты свидетельствуют об улучшении оцениваемых критериев по сравнению с исходным уровнем для обоих методов, но ТУР ПЖ была более эффективна по уродинамическим показателям, включая Q_{макс} и ООМ. Уменьшение тяжести СНМ, определяемое по шкале IPSS и домену качества жизни, было более выраженным после ТУР ПЖ, как и уменьшение объема ПЖ.

В РКИ (n = 99) сравнивали эмболизацию простатических артерий и ТУР ПЖ. Среднее снижение показателя шкалы IPSS через 12 недель составило -9,23 и -10,77 балла соответственно. Через 12 недель эмболизация уступала по эффективности в отношении Q_{макс} (5,19 и 15,34 мл/с), ООМ (-86,36 и -199,98 мл), объема ПЖ (-12,17 и -30,27 см³) и результатов исследования «давление/поток» (у 56 и 93% пациентов обструкция стала менее выраженной) [503]. В другом исследовании рандомизировали 60 пациентов в 3 равные группы – монополярной ТУР, биполярной ТУР и эмболизации простатических артерий. При длительности наблюдения 6 месяцев изменение показателя шкалы IPSS и Q_{макс} было более выраженным в группах ТУР, чем эмболизации. При этом между группами не было различий по ООМ [508]. Через 2 года наблюдения отсутствовали различия по изменению показателя шкалы IPSS (9,21 балла в группе эмболизации и 12,09 балла после ТУР), однако ТУР ПЖ давала преимущество по скорости мочеиспускания, объему ПЖ и изменению ООМ. Кроме того, 21% больных после эмболизации была выполнена ТУР ПЖ в течение 2 лет. Частота осложнений была ниже в группе эмболизации [509].

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем три вышеуказанных РКИ и два нерандомизированных сравнительных исследования (n = 708), показано более выраженное среднее

различие в показателях шкалы IPSS и качества жизни в группе ТУР ПЖ (3,80 и 0,73 балла соответственно по сравнению с эмболизацией) [466]. По остальным функциональным показателям наблюдалось преимущество ТУР ПЖ: Qмакс (3,62 мл/с), объем ПЖ (11,51 см³), ООМ (11,86 мл) и уровень ПСА (1,02 нг/мл) [510]. Авторы метаанализа четырех РКИ пришли к выводу, что ТУР ПЖ более эффективна в улучшении Qмакс [511]. При этом не выявлено различий между ТУР ПЖ и эмболизацией в показателе шкалы IPSS, качества жизни и ООМ [511].

В систематическом обзоре и метаанализе, включавших шесть исследований (n = 598), показано, что ТУР ПЖ более эффективна по изменению Qмакс, объема ПЖ и уровня ПСА по сравнению с эмболизацией простатических артерий [511]. Тем не менее, между группами не выявлено различий по изменению показателя шкалы IPSS, качества жизни шкалы IPSS, МИЭФ и ООМ. Частота нежелательных явлений была ниже в группе эмболизации (39,0% и 77,7%), как и длительность госпитализации (среднее различие = -1,94 дня). При этом эмболизация занимает больше времени, чем ТУР (среднее различие = 51,43 минуты) [511].

В другом систематическом обзоре и метаанализе 10 РКИ (группы сравнения представлены плацебо-терапией [n = 1], ТУР ПЖ [n = 5], а в 4 исследованиях изучали различные методики эмболизации) подтверждено, что эмболизация простатических артерий не уступает ТУР ПЖ по улучшению исходов, сообщаемых пациентами, хотя ТУР ПЖ превосходит эмболизацию по большинству объективных показателей [512].

В одноцентровом ретроспективном исследовании, в котором 75 пациентам выполнена эмболизация простатических артерий в течение 3 лет, показана безопасность, эффективность и длительность эффекта метода у пациентов с задержкой мочи в анамнезе (87% без катетера) или макрогематурией (купирована в 87,5% случаев) [513].

Переносимость и безопасность: в систематическом обзоре сравнительных исследований показано, что эмболизация простатических артерий вызывает больше нежелательных явлений, чем ТУР ПЖ/открытая аденомэктомия (41,6 и 30,4%, p = 0,044). Примечательно, что частота ОЗМ была выше после эмболизации (9,4 и 2,0%, p = 0,006) [514].

В другом РКИ в группе эмболизации наблюдалось меньше осложнений, чем после ТУР ПЖ (36 и 70 нежелательных явлений; p = 0,003). В отношении дополнительных критериев эмболизация связана с меньшим объемом кровопотери [503]. В РКИ с длительностью наблюдения 6 месяцев рандомизировали 60 пациентов в 3 равные группы – монополярной ТУР, биполярной ТУР и эмболизации простатических артерий. Время операции было выше в группе эмболизации (89 минут по сравнению с 59 и 68 минутами для моно- и биполярной ТУР ПЖ соответственно) [508]. Уретральный катетер удаляли на 5-й и 3-й дни соответственно. Ни в одной из групп не наблюдалось снижения уровня гемоглобина до такой степени, чтобы потребовалось переливание крови. У одного пациента после монополярной ТУР ПЖ развился ТУР-синдром; у двух больных в группе эмболизации была ОЗМ после удаления катетера, а у четырех – постэмболизационный синдром [508].

В систематическом обзоре и метаанализе 4 исследований (n = 506), в котором сравнивали эмболизацию простатических артерий и ТУР ПЖ, не выявлено различий в частоте осложнений [515]. В систематическом обзоре (n = 708) подтверждено, что эмболизация уступает по эффективности ТУР ПЖ, но показано, что она вызывает меньше осложнений, чем другие методы лечения [510]. Авторы метаанализа четырех РКИ пришли к выводу, что эмболизация простатических артерий дает преимущество по времени госпитализации и общей частоте осложнений, но занимает больше времени. Показатели серьезных осложнений сопоставимы [511]. Среднее изменение показателя шкалы МИЭФ-5 не отличалось между группой ТУР ПЖ и эмболизации [511]. В другом метаанализе двух РКИ не выявлено различий в частоте ретроградной эякуляции [398]. Эректильная функция после эмболизации выше в группе эмболизации со средним различием в изменении показателя шкалы МИЭФ-5 в 2,56 балла. В другом обновленном метаанализе показано, что сексуальная дисфункция реже развивается после эмболизации простатических артерий, чем после ТУР ПЖ (ОШ 0,24) [516].

По-прежнему сохраняются опасения по случайной эмболизации других сосудов, описанной в первых исследованиях [517], однако в последних публикациях она встречается реже [510, 518].

В систематическом обзоре 22 исследований описана лучевая нагрузка во время эмболизации простатических артерий. При 20-кратном диапазоне лучевой нагрузки медиана риска смерти от рака для 66-летнего пациента составляет 0,117%, что эквивалентно снижению ожидаемой продолжительности жизни на 5,4 дня. В этой связи, при планировании эмболизации рекомендуется обсуждать с пациентом вопросы лучевой безопасности. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о значительном уменьшении лучевой нагрузки в ряде клиник при использовании современных протоколов [519].

Касательно вторичных показателей, эмболизация простатических артерий дает преимущество по длительности катетеризации и госпитализации, но занимает больше времени, чем при ТУР ПЖ [462].

Практические вопросы: для отбора пациентов обязательно требуется многопрофильный подход с участием урологов и интервенционных рентгенологов. Только урологи могут проводить обследование пациентов с СНМ с целью определить, подходит ли им инвазивное лечение. Метод остается технически сложным и должен выполняться рентген-хирургом с достаточным опытом, который прошел дополнительное обучение [520]. Согласно результатам дополнительного анализа РКИ, эффективность эмболизации простатических артерий выше при большем объеме ПЖ, хотя для определения наиболее подходящих кандидатов необходимо провести более крупные исследования [497, 521].

Кроме того, важное значение имеют средне- и долгосрочные результаты, а также сравнительные данные с другими малоинвазивными методами. Опубликованные в настоящее время показатели безопасности и эффективности эмболизации простатических артерий позволяют рекомендовать ее пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени при условии подробного информирования и наблюдения; по этой причине метод остается экспериментальным, несмотря на представленные рекомендации.

Резюме по данным литературы	УД
Эмболизация простатических артерий уступает по эффективности ТУР ПЖ в уменьшении выраженности симптомов и уродинамических показателей, включая $Q_{\text{макс}}$	1a
Эмболизация простатических артерий занимает больше времени, чем ТУР ПЖ, но имеет преимущество по объему кровопотери, длительности катетеризации и госпитализации	1b

Рекомендации	СР
Эмболизация простатических артерий* показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени, которые обращаются за малоинвазивным лечением и согласны с более низкими объективными показателями по сравнению с ТУР ПЖ	Слабая
Эмболизацию простатических артерий можно проводить только в центрах, в которых обследованием и наблюдением занимаются урологи, работающие в сотрудничестве с опытными интервенционными рентгенологами для отбора подходящих пациентов	Сильная

* Эмболизация простатических артерий остается экспериментальным методом лечения.

5.3.4.3. Экспериментальные методики абляции предстательной железы

5.3.4.3.1. Конвекционная абляция водяным паром (WAVE): система Rezum

Механизм действия: система Rezum (Boston Scientific, США) использует энергию радиочастотных волн для создания тепловой энергии в виде водяного пара, в свою очередь выделяющего тепловую энергию во время перехода в жидкость при контакте с клетками. Вследствие конвекционных свойств водяной пар быстро и гомогенно распределяется через межтканевые пространства и выделяет накопленную энергию в ткани ПЖ, вызывая некроз. Операция может выполняться в амбулаторных условиях под минимальным обезболиванием. Как правило, требуется от одной до трех инъекций в каждую боковую долю и одна-две инъекции в среднюю долю.

Эффективность: в многоцентровом РКИ рандомизировали 197 пациентов в соотношении 2:1 в группу абляции и плацебо-терапии (ригидная цистоскопия со звуковой имитацией работы аппарата) [522]. Через 3 месяца отмечалось уменьшение выраженности симптомов по шкале IPSS и увеличение $Q_{\text{макс}}$, которое сохранялось на протяжении 12 месяцев (хотя наблюдение проводилось только в группе активного лечения). ООМ не изменился. Показатели качества жизни через 12 месяцев улучшились на 52% ($p < 0,0001$). По данным валидированных объективных инструментов, включая BPHII, Overactive Bladder Questionnaire Short Form для оценки обеспокоенностью ГАМП и влияния на качество жизни и International Continence Society Male Item Short Form Survey для недержания мочи, выраженность симптомов уменьшилась через 3 месяца и сохранялась на одном уровне на протяжении всего периода наблюдения (12 месяцев). Двухлетние и недавно опубликованные четырехлетние результаты подтверждают стойкий клинический ответ после конвекционной абляции водяным паром [523, 524]. Частота повторного лечения в течение 4 лет составила 4,4% [524]. В Кокрейновском обзоре не найдено сравнительных исследований конвекционной абляции водяным паром с другими методами лечения, например ТУР ПЖ [525].

Переносимость и безопасность: профиль безопасности выглядит благоприятным, а нежелательные явления имеют легкую/умеренную степень и быстро разрешаются. Сохранение эректильной и эякуляторной функции после конвекционной абляции водяным паром подтверждено валидированными инструментами, включая МИЭФ и домен эякуляторной функции опросника Male Sexual Health Questionnaire [522].

Практические вопросы: опубликовано два систематических обзора по системе Rezum. В одном авторы пришли к выводу, что уменьшение выраженности симптомов превосходит порог мини-

мального клинически значимого различия. Кроме того, метод позволяет сохранить сексуальную функцию и связан с низким риском повторной операции в течение 4 года. Таким образом, конвекционная абляция водяным паром представляет собой перспективный метод лечения мужчин с СНМ, связанными с ДГПЖ [526]. Согласно результатам Кокрейновского обзора, убедительность доказательств варьирует от умеренной до очень низкой. Основные причины низкой оценки качества исследований включают методологические недостатки и неточность анализа [525]. Необходимо провести РКИ для сравнения метода со стандартными вмешательствами с целью подтверждения первых многообещающих клинических результатов и оценки средне- долгосрочной эффективности и безопасности.

5.3.5. Неаблативные методики

5.3.5.1. Система Urolift

Механизм действия: подъем простатического отдела уретры представляет собой малоинвазивный метод лечения, который проводится под местной или общей анестезией. Выступающие боковые доли ПЖ сдавливаются небольшими постоянными имплантатами, которые устанавливают под контролем цистоскопии (Urolift), что приводит к раскрытию простатического отдела уретры и сохранению постоянного канала в простатической ямке, от шейки мочевого пузыря до семенного бугорка.

Эффективность: метод обеспечивает улучшение показателя шкалы IPSS (от -39 до -52%), $Q_{\text{макс}}$ (от +32 до +59%) и качества жизни (от -48 до -53%) [527–532]. В многоцентровом исследовании LIFT сравнивали систему Urolift с плацебо-терапией с длительностью наблюдения год [529], три года [533] и пять лет [534]. Первичная конечная точка была достигнута через 3 месяца (снижение показателя шкалы IPSS на 50%). Кроме того, $Q_{\text{макс}}$ увеличилась через 3 месяца по сравнению с исходным уровнем с 8,1 до 12,4 мл/с, и это различие сохранялось в течение 12 месяцев. Различия в клиническом ответе для $Q_{\text{макс}}$ между двумя группами было статистически значимым. При этом после имплантации системы не наблюдалось различий в ООМ по сравнению с исходным уровнем и плацебо-контролем. Через 3 года отмечалось улучшение показателя шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{\text{макс}}$ и отдельных доменов шкалы IPSS. Все показатели сексуальной функции оставались стабильными в течение 5 лет, и ни в одном из случаев не наблюдалось развития стойкой эректильной или эякуляторной дисфункции. В исследовании отмечалось стойкое улучшение показателя шкалы IPSS, качества жизни, индекса влияния ДГПЖ (ВРНИ) и $Q_{\text{макс}}$ на протяжении 5 лет: на 36, 50, 52 и 44% соответственно. Частота повторного лечения в течение 5 лет составила 13,6%. Нежелательные явления имели легкую и умеренную степень и носили транзиторный характер. Сексуальная функция стабилизировалась через 5 лет, и ни у одного из пациентов не развилось стойкой эректильной или эякуляторной дисфункции.

В другом РКИ, включавшем 80 пациентов (3 европейские страны), сравнивали систему Urolift и ТУР ПЖ. Через 12 месяцев показатель шкалы IPSS в группе Urolift уменьшился на 11,4 балла, в группе ТУР ПЖ – на 15,4 балла. После имплантации системы не наблюдалось ретроградной эякуляции, а в группе ТУР ее частота составила 40%. Восстановление после хирургического вмешательства оценивали с помощью валидированного инструмента, и в течение первых 3–6 месяцев оно протекало быстрее и более полноценно в группе Urolift [535]. При этом ТУР ПЖ дает намного более выраженное улучшение $Q_{\text{макс}}$ через 12 месяцев по сравнению с Urolift. На протяжении 24 месяцев в обеих группах наблюдалось улучшение показателей шкалы IPSS, включая домен качества жизни, ВРНИ и $Q_{\text{макс}}$. Изменение показателей шкалы IPSS и $Q_{\text{макс}}$ было более выраженным в группе ТУР ПЖ [536]. При этом между группами не отмечалось различий по домену качества жизни шкалы IPSS и показателю шкалы ВРНИ. Преимуществами системы Urolift были скорость восстановления и показатели сохранения эякуляторной функции, хотя в обеих группах не отмечалось изменения показателей эякуляторной функции или обеспокоенности эякуляторной функцией.

Результаты метаанализа ретроспективных и проспективных исследований свидетельствуют об общем улучшении после установки системы, включая показатель шкалы IPSS, $Q_{\text{макс}}$ и качество жизни [532]. Сексуальная функция через 12 месяцев несколько улучшилась.

В ретроспективном обсервационном исследовании разделили 1413 последовательных пациентов из Северной Америки и Австралии на тех, у кого было сохранено мочеиспускание (группа А) и больных после ОЗМ (группа В). Результаты в группе А были сопоставимы с полученными в клинических исследованиях и 165 больными группы В: через 5 дней катетер был успешно удален у 69%, через 1 месяц – 83%, к концу исследования – 89% пациентов [537].

В Кокрейновском обзоре РКИ по плацебо-терапии и сравнительном РКИ показано, что система Urolift уступает по эффективности ТУР ПЖ в уменьшении выраженности симптомов при кратком и долгосрочном наблюдении, несмотря на сопоставимые показатели качества жизни. Влияние на эректильную функцию выглядит сопоставимым, но эякуляторная функция лучше в группе Urolift [538].

В систематическом обзоре 11 исследований (2016 пациентов) проанализировали необходимость повторного оперативного лечения. Чаще всего проводилась ТУР ПЖ/лазерная операция (51,0%), повторная установка Urolift (32,7%) и удаление устройства (19,6%). Ежегодная частота повторных операций составила 6,0% в год (95% ДИ: 3,0-8,9) [539].

Переносимость и безопасность: наиболее частые осложнения в послеоперационном периоде включают гематурию (16–63%), дизурию (25–58%), тазовую боль (5–17,9%), urgenность (7,1–10%), транзиторное недержание мочи (3,6–16%) и ИМВП (2,9–11%) [529, 532–534]. Большинство симптомов имеют легкую/умеренную степень и проходят через 2–4 недели после лечения.

Система Urolift не оказывает влияния на сексуальную функцию. При оценке сексуальной функции по данным опросника МИЭФ-5, домена эякуляторной дисфункции и обеспокоенности опросника мужского сексуального здоровья показано сохранение эректильной и эякуляторной функций [527–531]. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что сексуальная функция остается стабильной или несколько улучшается через 24 месяца [512].

Практические вопросы: в литературе не представлено достаточно данных по эффективности метода при вызывающей обструкцию средней доле [540]. Вероятно, что при изменении техники метод сохраняет свою эффективность, но необходимо получить больше данных [540]. Кроме того, не подтверждена эффективность при большом объеме ПЖ. Для оценки сохранения эффекта системы Urolift по сравнению с другими методами необходимо получить отдаленные результаты.

Резюме по данным литературы	УД
Система подъема простатического отдела уретры позволяет улучшить показатель шкалы IPSS, Q _{макс} и качество жизни, однако уступает по эффективности ТУР ПЖ при длительности наблюдения 24 месяца	1b
Система подъема простатического отдела уретры имеет низкую частоту осложнений со стороны сексуальной функции	1b
Следует информировать пациентов об отсутствии отдаленных результатов, включая риск повторной операции	4

Рекомендация	СР
Установка системы подъема простатического отдела уретры Urolift показана пациентам с СНМ, объемом ПЖ до 70 см ³ и отсутствием средней доли, которые заинтересованы в сохранении эякуляторной функции	Сильная

5.3.5.2. Интрапростатические инъекции

Механизм действия: в ряде исследований оценивали интрапростатическое введение различных веществ для уменьшения выраженности СНМ, включая ботулотоксин типа А, фексапотид трифлулат (NX-1207) и PRX302. Основным механизмом действия ботулотоксина является ингибирование выброса нейротрансмиттеров из холинергических нейронов [541]. Подробный механизм действия веществ NX-1207 и PRX302 полностью не изучен, но по экспериментальным данным, они вызывают атрофию ПЖ, связанную с апоптозом [541].

Эффективность: в клинических исследованиях показано небольшое изменение симптомов, сравнимое с плацебо, при введении ботулотоксина типа А [542, 543]. В систематическом обзоре и метаанализе не выявлено различий по сравнению с плацебо, и авторы пришли к выводу об отсутствии клинического превосходства [544]. В отношении PRX302 положительные результаты исследований II фазы не подтверждены в исследованиях III фазы [545, 546]. NX-1207 оценивали в двух многоцентровых плацебоконтролируемых РКИ с параллельными группами, включавших 995 пациентов, со средней длительностью наблюдения 3,6 года. В лечебной группе наблюдалось более выраженное изменение показателя шкалы IPSS по сравнению с исходным уровнем, а частота ОЗМ была ниже. Авторы пришли к выводу, что введение NX-1207 является эффективным инъекционным методом для стойкого уменьшения выраженности СНМ, а пациентам реже требуется дальнейшее лечение [547].

Переносимость и безопасность: для всех трех инъецируемых препаратов описаны редкие и самостоятельно купируемые нежелательные явления [541]. Кроме того, в систематическом обзоре и метаанализе показана низкая частота нежелательных явлений, связанных с лечением [544]. В двух многоцентровых плацебоконтролируемых РКИ с параллельными группами и длительным наблюдением не выявлено различий по безопасности между группами [547].

Практические вопросы: хотя результаты экспериментальных исследований по ботулотоксину типа А и PRX302 позволяют начать их изучение в клинической практике, результаты исследований III фазы противоречат положительным результатам исследований II фазы. Авторы РКИ, посвященного сравнению интрапростатического введения ботулотоксина типа А промежуточным доступом и ТУР ПЖ, пришли к выводу о сопоставимом снижении показателя шкалы IPSS в обеих группах (различия статистически незначимы), однако в группе ботулотоксина была лучше эректильная функция через 12 месяцев [548]. Необходимо провести больше сравнительных исследований с референтными методиками.

Резюме по данным литературы	УД
В клинических исследованиях не показано эффективности ботулотоксина типа А по сравнению с плацебо у пациентов с СНМ, вызванных ДПО	1a
В клинических исследованиях показана эффективность NX-1207 по сравнению с плацебо у пациентов с СНМ, вызванных ДПО	1b

Рекомендация	СР
Мужчинам с СНМ не показано интрапростатическое введение ботулотоксина типа А	Сильная

5.3.5.3. Неаблативные экспериментальные методики

5.3.5.3.1. (i)TIND

Механизм действия: TIND представляет собой устройство, разработанное для ремоделирования шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры. TIND состоит из удлиненных нитей и крепежной части, сделанных из нитинола. TIND раскрывается под контролем зрения внутри ПЖ. **Целью** установки устройства является компрессия ткани, вызывающей обструкцию. Воздействие радиальных сил приводит к ишемическому некрозу в зонах интереса. TIND оставляют на 5 дней, в результате чего появляются разрезы, имеющие V-образную форму. Устройство удаляют в амбулаторных условиях при стандартной уретроскопии.

Эффективность: в проспективном исследовании с одной группой ($n = 32$) оценивали техническую выполнимость и безопасность операции [549]. Изменения показателя шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{\text{макс}}$ были статистически значимыми в каждой временной точке [550].

В проспективном многоцентровом исследовании оценивали эффективность iTIND второго поколения ($n = 81$). Средняя $Q_{\text{макс}}$ через 1 месяц увеличилась с 7,3 до 11,2 (5,7) мл/сек, и составила через 12 месяцев 14,7 мл/сек. Показатель шкалы IPSS снизился с 22,5 до 11,7 через 1 месяц; через 12 месяцев он достиг 8,8 балла. Кроме того, средний показатель качества жизни по шкале IPSS к концу исследования снизился до 1,6 балла. В течение 12 месяцев двум пациентам потребовалась лекарственная терапия, еще двум – ТУР ПЖ, а 10 больных были из-под наблюдения [551].

В многоцентровом РКИ рандомизировали 175 пациентов в соотношении 2:1 в группу iTIND и плацебо-терапии. Оценка проводилась исходно, через 45 дней, 3 и 12 месяцев после операции. Код исследования раскрыли через 3 месяца. Через 3 месяца показатель шкалы IPSS снизился более чем на 3 балла у 78,6% пациентов в группе iTIND и 60% больных в контрольной группе. При этом через 12 месяцев среднее снижение показателя шкалы IPSS в группе iTIND составило 9,25 балла, показателя качества жизни – 1,9 балла, а увеличение $Q_{\text{макс}}$ – 3,52 мл/сек. Доля пациентов, которые вышли из-под наблюдения в течение 3 месяцев, не отличалась между группами (29% и 30% соответственно) [552].

Переносимость и безопасность: описана хорошая переносимость устройства всеми пациентами. Всего описано 4 осложнения (12,5%), включая одну ОЗМ (3,1%), одно транзитное недержание мочи вследствие миграции устройства (3,1%) и два случая инфекции (6,2%). Других осложнений в течение 36 месяцев не описано.

При использовании устройства второго поколения ни у одного из 61 пациента с исходно нормальной сексуальной функцией не развилась сексуальной или эякуляторной дисфункции в течение 12 месяцев [551].

В РКИ, в котором сравнивали iTIND с плацебо-терапией, описаны в основном транзитные нежелательные явления легкой степени (I или II степени по классификации Clavien-Dindo), частота которых составила 38,1% и 17,5% соответственно. Ни у одного из пациентов не развилось эякуляторной или эректильной дисфункции [552].

Практические вопросы: в настоящее время продолжают РКИ, в которых сравнивают iTIND со стандартными методиками.

5.4. Отбор пациентов

Выбор лечения зависит от результатов обследования, способности данного метода изменить оцененные результаты, предпочтений пациента и предполагаемых ожиданий с точки зрения времени начала действия, эффективности, побочных эффектов, качества жизни и прогрессирования заболевания.

Методом первой линии обычно является поведенческая терапия с или без медикаментозного лечения. На рисунке 3 представлена диаграмма по выбору тактики лечения на основании принципов доказательной медицины и характеристик пациентов. Хирургическое лечение обычно показано пациентам с повторной или рефрактерной задержкой мочи, парадоксальной ишурией, рецидивными ИМВП, камнями мочевого пузыря или дивертикулами, не купируемой консервативно макрогематурией, вызванной ДГПЖ/ДПО или гидронефрозом, связанным с ДПО, с или без почечной недостаточности (абсолютные показания к операции, необходимо хирургическое лечение).

Кроме того, хирургическое лечение обычно показано при отсутствии адекватного уменьшения выраженности СНМ или ООМ на фоне консервативной или медикаментозной терапии (относительные показания к операции). Выбор метода хирургического лечения зависит от объема ПЖ, сопутствующих заболеваний, возможности проведения анестезии, предпочтений пациента, приемлемости возможных осложнений, связанных с лечением, доступности хирургических методов и опыта хирурга в проведении определенных операций. Алгоритм выбора хирургического лечения на основании принципов доказательной медицины и характеристик пациента представлен на рис. 4.

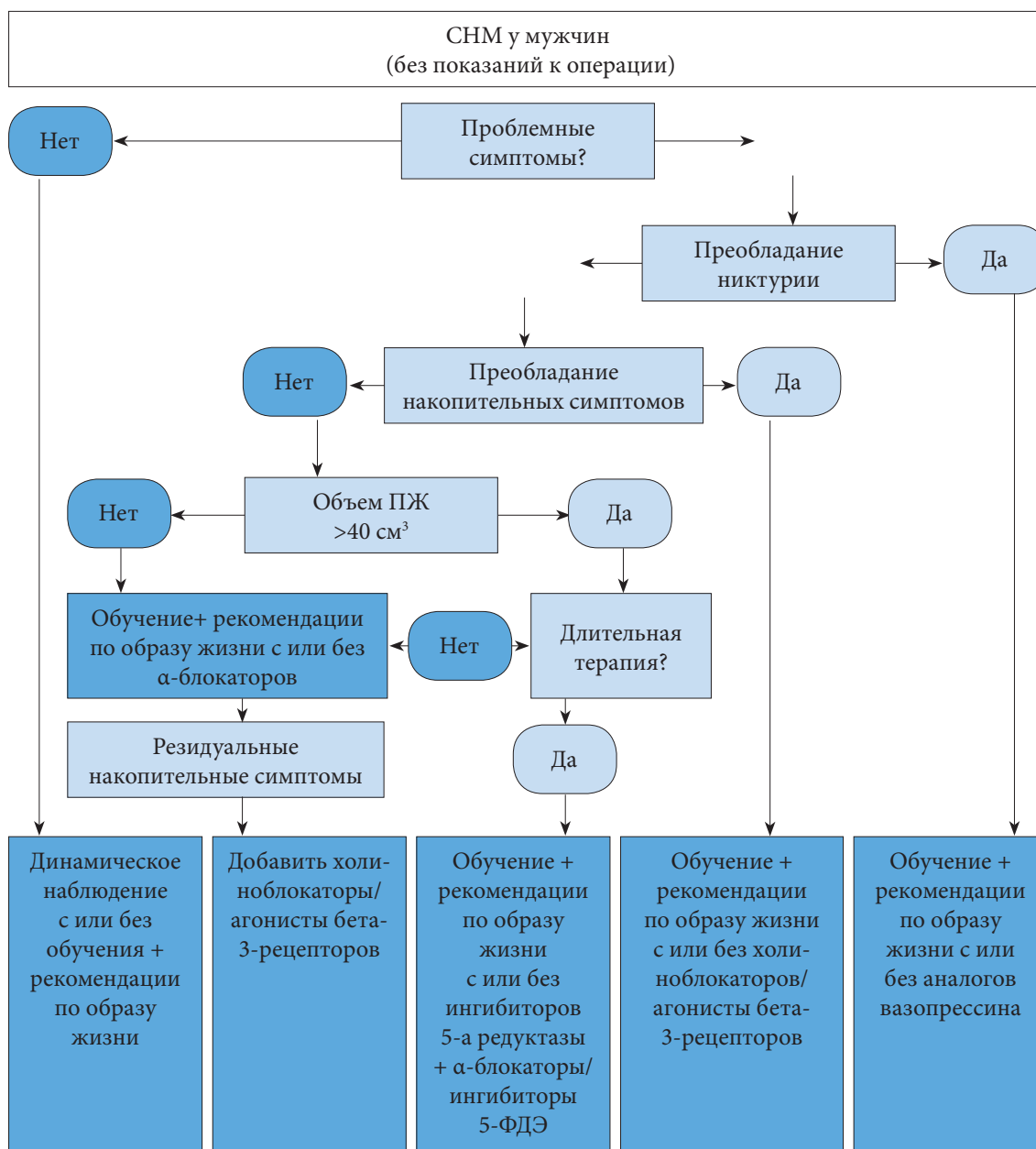
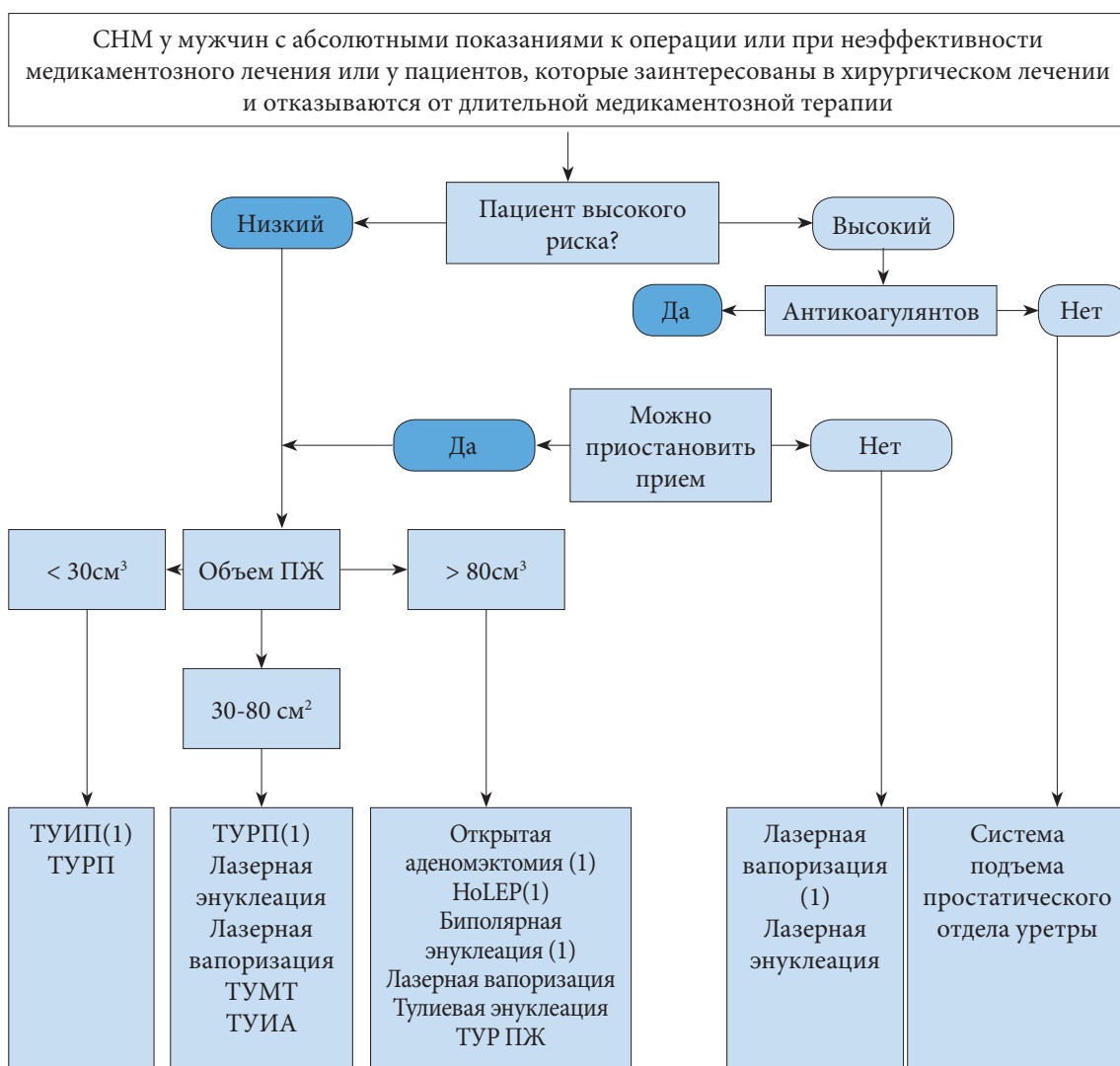


Рис. 3. Алгоритм медикаментозного и/или консервативного лечения СНМ у мужчин



(1) Современный стандарт/метод первой линии. Представлены в алфавитном порядке

Лазерная вапоризация включает «зеленый», тулиевый и диодный лазер. Лазерная энуклеация включает гольмиевый и тулиевый лазер.

Рис. 4. Алгоритм лечения проблемных СНМ, устойчивых к консервативному/медикаментозному лечению, или при абсолютных показаниях к операции. Диаграмма стратифицирована по возможности проведения анестезии, сердечно-сосудистому риску и объему ПЖ

5.5. Лечение ноктурии у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания

В данном разделе представлен систематический обзор по терапии и подчеркивается необходимость анализа этиологических факторов. Кроме того, необходимо отметить широкий круг возможных причин ноктурии [553].

Ноктурия определяется как жалоба на просыпание с целью осуществить мочеиспускание [6]. Комитет ICS Standardisation Steering Committee предложил концепцию «основного периода» сна, определяемого как «интервал времени от момента засыпания до преднамеренного вставания «на следующий день» [554].

Ноктурия отражает взаимосвязь между количеством мочи, выработанной в течение сна, и способностью мочевого пузыря накопить эту мочу. Ноктурия может развиваться как часть нарушений функции нижних мочевыводящих путей, таких как ГАМП и синдром хронической тазовой боли. Кроме того, ноктурия может возникать в сочетании с другими формами СНМ, например ИВО, но до сих пор неизвестно, имеется ли причинно-следственная связь или это просто одновременное развитие двух распространенных проблем. Важно, что ноктурия может иметь поведенческие и системные причины, не связанные с СНМ, или быть вызвана расстройствами сна (первичными или вторичными) (табл. 2). Различные причины часто сочетаются, и во всех случаях необходимо рассматривать каждую из них. Ноктурию следует относить к СНМ только в том случае, когда в ее развитие вносит вклад дисфункция нижних мочевыводящих путей.

Таблица 2. Категории ноктурии

Категория	Диспропорциональное образование мочи (в любое время или во время сна)	Небольшой объем каждого мочеиспускания (в любое время или ночью)
Поведенческая	Неправильный прием жидкости	«Активация мочевого пузыря» вследствие вторичных нарушений сна
Системная	Выделение воды, солей и метаболитов	
Расстройства сна	Различное выделение воды и солей	«Активация мочевого пузыря» вследствие первичных нарушений сна
Дисфункция нижних мочевыводящих путей		Нарушение функции накопления и повышение чувствительности мочевого пузыря к наполнению

5.5.1. Диагностика

На рисунке 5 показан алгоритм диагностики:

- 1) оценка СНМ согласно рекомендациям. Необходимо определить выраженность отдельных СНМ и беспокойность, которую они вызывают, наряду со специфическими вопросами при необходимости. Обязательно заполняются дневники мочевого пузыря;
- 2) проанализировать, влияют ли поведенческие факторы на баланс жидкости и сна;
- 3) проанализировать медицинский анамнез и препараты, включая прицельную оценку основных патологий, таких как почечная недостаточность, сахарный диабет, сердечная недостаточность и обструктивное апноэ во сне. Если системные факторы или расстройства имеют важное значение, показано дообследование у смежных специалистов. Это необходимо при неоптимальной коррекции заболеваний или в случаях, когда симптомы и признаки свидетельствуют о недиагностированной проблеме.

5.5.2. Общесоматические заболевания и расстройства сна

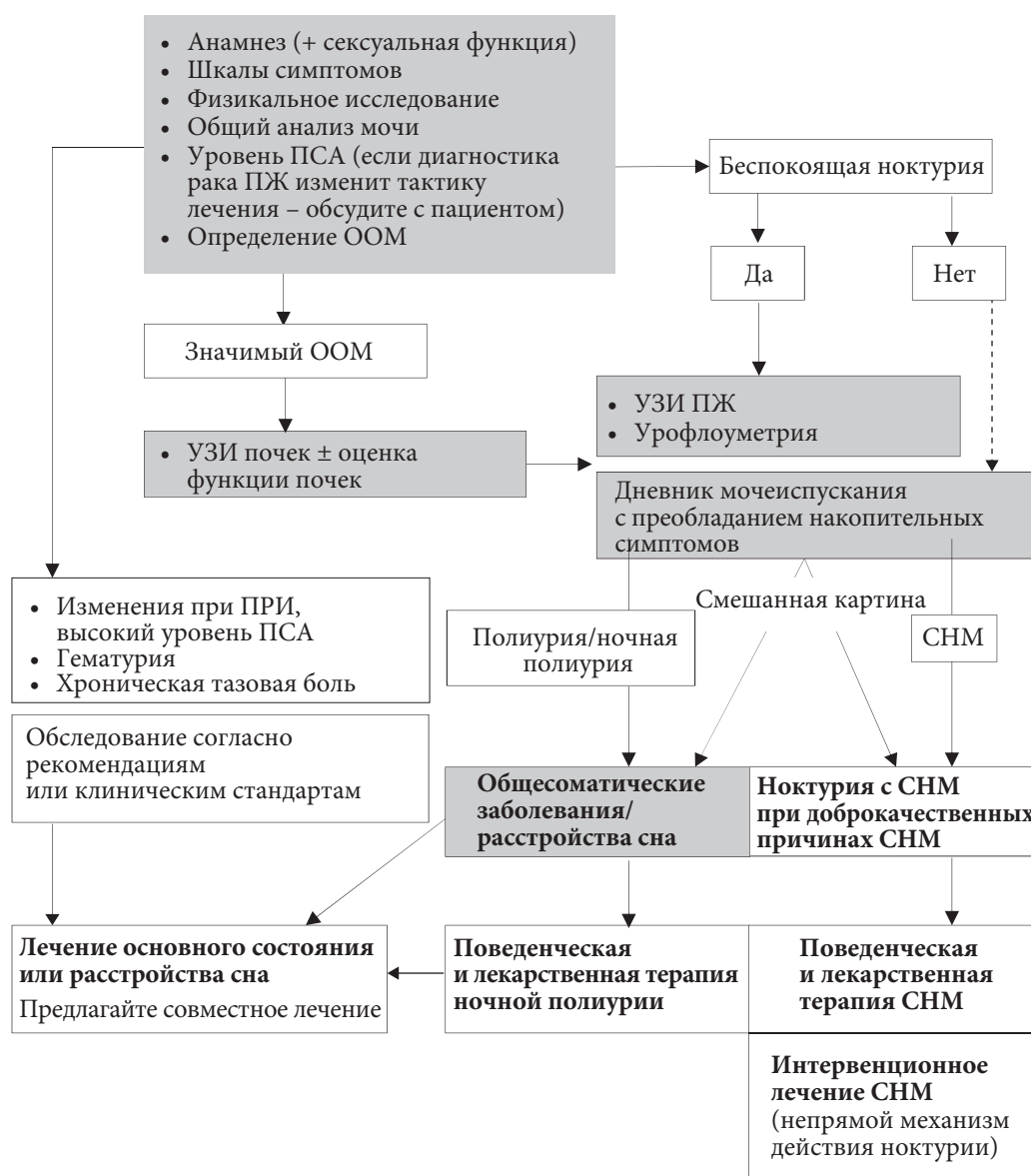
Этиологические факторы ноктурии включают [555]:

- 1) нарушение накопительной функции мочевого пузыря;
- 2) 24-часовую (тотальную) полиурию (диурез >40 мл/кг в течение 24 часов);
- 3) ночную полиурию (пропорция ночного диуреза более 20% от суточного у лиц молодого возраста или 33% у лиц старше 65 лет [6]);
- 4) расстройства сна;
- 5) смешанная этиология.

Ряд серьезных системных заболеваний могут нарушать физиологический баланс жидкости, включая влияние на уровень свободной жидкости, солей, других веществ и онкотического давления плазмы; гормональную регуляцию (антидиуретический гормон (АДГ), натрийуретические пептиды), сердечно-сосудистую систему и вегетативный контроль; функцию почек; неврологическую регуляцию (циркадную регуляцию гипоталамуса) и иннервацию почек. Поскольку пациенты с ноктурией часто обращаются без выявленной причины, уролог должен проанализировать возможные механизмы, ответственные за ноктурию, и направить больного к соответствующему специалисту. Таким образом, лечащему врачу-урологу необходимо оценивать пациентов с ноктурией в контексте привлечения смежных специалистов (табл. 3). Больным с ноктурией не следует проходить весь путь обследования по поводу дисфункции нижних мочевыводящих путей, кроме случаев, когда имеется подозрение на ее причинную связь с ноктурией и исключена системная патология или расстройства сна.

Медицинское обследование (сбор анамнеза и физикальное исследование) пациентов с ноктурией, не вызывающей беспокойности, должно быть направлено на выявление системных заболеваний на ранней стадии, с возможностью своевременной диагностики или коррекции лечения.

Важные, потенциально излечимые неврологические причины ноктурии среди прочих включают обструктивное апноэ во сне, застойную сердечную недостаточность, плохо контролируемый сахарный диабет и лекарственные препараты (диуретики или препараты лития).



Обследование проводится вне зависимости от того, имеется ли у пациента полиурия, СНМ, расстройства сна или их сочетание. Терапия зависит от беспокойства, которое она вызывает, но при ноктурии, не вызывающей беспокойства, необходимо оценивать дневники мочеиспускания (выделены пунктирной линией), в зависимости от данных анамнеза и клинического обследования, поскольку следует учитывать возможное наличие серьезных сопутствующих общесоматических заболеваний.

Рис. 5. Оценка ноктурии у мужчин с ненейрогенными расстройствами мочеиспускания

Таблица 3. Совместное лечение ноктурии с акцентом на необходимости лечения потенциально сложных пациентов с привлечением смежных специалистов для коррекции причинных факторов

Вклад урологических заболеваний	Совместное лечение	Вклад общесоматических заболеваний
Диагностика нарушения функции нижних мочевых путей <ul style="list-style-type: none"> Урологическое обследование/оценка СНМ Шкала оценки ноктурии Дневник мочевого пузыря 		Диагностика состояний, вызывающих ночную полиурию <ul style="list-style-type: none"> Оценка диагностированной патологии Скрининг на расстройства сна Скрининг на возможные причины полиурии*

Консервативное лечение Поведенческая терапия <ul style="list-style-type: none"> • Рекомендации по приему жидкости/сну • Препараты для лечения накопительных симптомов • Препараты для лечения миктурических симптомов • Периодическая стерильная катетеризация/катетеризация • Увеличение физической нагрузки • Подъем ног • Снижение веса 	Консервативное лечение <ul style="list-style-type: none"> • Антидиуретические препараты • Диуретики • Препараты, улучшающие сон 	Лечение <ul style="list-style-type: none"> • Начало терапии новых заболеваний • Оптимизация терапии диагностированных заболеваний * Возможные причины полиурии НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение функции канальцев почки • Тотальное нарушение функции почек СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ <ul style="list-style-type: none"> • Заболевания сердца • сосудов ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ <ul style="list-style-type: none"> • Несахарный/сахарный диабет • Изменение уровня гормонов, регулирующих диурез/натрийурез НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ <ul style="list-style-type: none"> • Иннервация гипофиза и почек • Вегетативная дисфункция ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ <ul style="list-style-type: none"> • Обструктивное апноэ во сне БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ <ul style="list-style-type: none"> • Изменение онкотического давления крови
Интервенционная терапия <ul style="list-style-type: none"> • Лечение рефрактерных накопительных СНМ • Лечение рефрактерных миктурических СНМ 		

5.5.3. Лечение ноктурии

5.5.3.1. Антидиуретическая терапия

АДГ (аргинин-вазопрессин) играет ключевую роль в водном гомеостазе организма и контроле выработки мочи путем связывания с рецептором V2 в собирательных трубках почек. Вазопрессин повышает реабсорбцию воды и осмолярность мочи, уменьшает выведение воды и сокращает общий объем мочи. Вазопрессин может применяться в терапии для изменения количества выводимой мочи, однако при этом он обладает сосудосуживающим/гипертензивным действием, обусловленным влиянием рецептора V1, и у него очень короткий период полувыведения, что делает этот гормон не подходящим для лечения ноктурии/ночной полиурии.

Десмопрессин – синтетический аналог вазопрессина, имеющий высокую аффинность с рецептором V2, который обладает антидиуретическими свойствами и не имеет значимой аффинности к рецептору V1. В исследованиях оценивали эффективность десмопрессина для лечения ноктурии [556] с изучением специфических доз, титрации дозы, различных форм дозирования и вариантов пути введения. В большинстве исследований был короткий период наблюдения. Интерпретация результатов исследований затруднена вследствие ограничений, неточностей, различий и несоответствия результатов.

В систематическом обзоре рандомизированных или квазирандомизированных исследований, посвященных ноктурии у мужчин, показано, что десмопрессин снижает количество ночных мочеиспусканий на -0,46 по сравнению с плацебо при краткосрочном наблюдении (до 3 месяцев). При среднесрочном наблюдении (от 3 до 12 месяцев) изменение у значительной пропорции пациентов составило -0,85 без увеличения частоты серьезных нежелательных явлений [557].

По данным другого систематического обзора сравнительных исследований по ноктурии у мужчин в качестве основной жалобы и СНМ, включая ноктурию и ночную полиурию, терапия десмопрессином с титрацией дозы превосходила по эффективности плацебо в отношении частоты ночных мочеиспусканий и длительности нефраgmentированного сна [553]. Нежелательные явления могут включать головную боль, гипонатриемию, бессонницу, сухость во рту, артериальную гипертензию, боль в животе, периферические отеки и тошноту. В трех исследованиях, включавших 530 мужчин, оценивали титрацию дозы десмопрессина. Всего отмечено 7 серьезных нежелательных явлений (1,3%) и один летальный исход. Кроме того, наблюдалось 17 случаев гипонатриемии (3,2%) и 7 случаев артериальной гипертензии (1,3%). У 53 пациентов (10%) появилась головная боль, у 15 – тошнота (2,8%) [553]. Основное беспокойство вызывает гипонатриемия, особенно у пациентов старше 65 лет, которая может иметь угрожающий жизни характер. В ряде протоколов критерием включения был исходный уровень натрия более 130 ммоль/л. Необходимо оценивать уровень натрия исходно, после начала терапии, при титрации дозы и периодически на фоне терапии. Не рекомендуется назначать десмопрессин в группах высокого риска [553].

Эффективность десмопрессина в форме диспергируемых таблеток отдельно изучалась у пациентов с ноктурией в 6 пилотных исследованиях CS41 и CS40 [558, 559]. Почти у 87% включенных пациентов была диагностирована ночная полиурия, а пропорция больных старше 65 лет составила примерно 48%. Первичными оцениваемыми критериями в обоих исследованиях были изменение количества эпизодов ноктурии по сравнению с исходным уровнем и снижение не менее чем на 33% среднего количества ночных мочеиспусканий по сравнению с исходным уровнем через 3 месяца. Среднее изменение количества эпизодов ноктурии было более выраженным в группе десмопрессина в форме диспергируемых таблеток по сравнению с плацебо (различие: женщины – -0,3 (95% ДИ -0,5...-0,1); мужчины – -0,4 (95% ДИ -0,6...-0,2)). Кроме того, в группе десмопрессина у большей пропорции пациентов количество эпизодов ноктурии снизилось на 33% (женщины: 78 и 62%; мужчины: 67 и 50%).

В анализе трех опубликованных плацебоконтролируемых исследований десмопрессина в форме диспергируемых таблеток при ноктурии показано, что клинически значимая гипонатриемия чаще встречается у пациентов в возрасте >65 лет, и при всех дозировках, включая минимальную дозу десмопрессина (11 и 0% у мужчин старше и младше 65 лет, получавших 5 мкг; 4 и 2% у женщин старше и младше 65 лет, получавших 25 мкг, соответственно). Тяжелая гипонатриемия, определяемая как уровень натрия крови <125 ммоль/л, встречалась редко, с общей частотой 2% (22/1431) [560].

В Европе, Канаде и Австралии зарегистрирован десмопрессин в низкой дозе в форме диспергируемых таблеток для лечения пациентов с двумя и более эпизодами ноктурии. Доза зависит от пола: 50 мкг у мужчин и 25 мкг у женщин. Федеральная служба США по контролю над качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов (FDA) вначале не одобрила данный препарат, и причиной послужила неопределенная клиническая польза по сравнению с рисками. После повторной подачи заявки в FDA в июне 2018 г. десмопрессина ацетат в виде сублингвальных таблеток в дозе 50 мкг у мужчин и 25 мкг у женщин одобрен для лечения ноктурии, связанной с ночной полиурией, у взрослых с количеством ночных мочеиспусканий не менее двух, однако сделано предупреждение по поводу гипонатриемии.

Назальный спрей десмопрессина ацетата представляет собой форму десмопрессина с низкой дозой, которая отличается от других форм дозирования по биодоступности и пути введения. Назальный спрей десмопрессина ацетата изучали в двух РКИ, включавших мужчин и женщин с ноктурией (более двух эпизодов за ночь) и средним возрастом 66 лет. Среднее преимущество перед плацебо было статистически значимым, но низким, -0,3 и -0,2 для 1,5 и 0,75 мкг десмопрессина ацетата соответственно. Пропорция пациентов с уменьшением количества ночных мочеиспусканий более чем на 50% составила 48,5 и 37,9% соответственно по сравнению с 30% в группе плацебо [561]. Частота нежелательных явлений была относительно низкой, а риск гипонатриемии составил 1,2 и 0,9% для 1,5 и 0,75 мкг десмопрессина ацетата соответственно. В 2017 г. FDA одобрила назальный спрей десмопрессина ацетата для лечения ноктурии, связанной с ночной полиурией, но он не зарегистрирован в Европе.

Практические вопросы

Перед назначением десмопрессина у мужчин с ноктурией, связанной с ночной полиурией, необходимо провести полное обследование для исключения возможных неврологических причин, включая апноэ во сне. Поскольку оптимальная доза для разных пациентов отличается, у мужчин в возрасте <65 лет лечение десмопрессином нужно начинать с низкой дозы (0,1 мг/сут) с постепенным повышением дозы каждую неделю до 0,4 мг/сут с целью достижения максимальной эффективности. Десмопрессин необходимо принимать 1 раз в сутки перед сном. Пациенты должны исключить прием жидкости минимум за час до применения десмопрессина и на 8 часов после него. Мужчинам старше 65 лет можно назначать десмопрессин в низких дозах. Его не следует назначать, если уровень натрия крови ниже нормы. Во всех случаях необходимо регулярно измерять уровень натрия. Следует проявлять осторожность при назначении низких доз десмопрессина в группах пациентов, недостаточно изученных в исследованиях (например, старше 75 лет), у которых повышен риск гипонатриемии.

5.5.3.2. Препараты для лечения дисфункции нижних мочевых путей

Если выявляется нарушение функции нижних мочевыводящих путей и оно считается причинным фактором ноктурии, показаны препараты для устранения накопительных (и миктурических) симптомов. Они, как правило, оказывают небольшое влияние на ноктурию, или оно не превосходит плацебо. Доступные препараты включают селективные $\alpha 1$ -блокаторы [562], антимиускариновые препараты [563–565], ингибиторы 5-AP [566] и ингибиторы ФДЭ-5 типа [567]. Однако эффект этих

препаратов при лечении ноктурии, как правило, небольшой или статистически значимо не отличается от плацебо [553]. Данные по препаратам для лечения ГАМП (антагонисты мускариновых рецепторов, бета-3-агонисты) получены в основном в исследованиях с преобладанием женщин. В литературе не опубликовано исследований, в которых бы прицельно изучали влияние препаратов для лечения ГАМП на ноктурию у мужчин [553]. Преимущество комбинированной терапии остается противоречивым.

5.5.3.3. Другие препараты

Препараты для улучшения сна [568], диуретики [569], нестероидные противовоспалительные препараты [570] и фитотерапия [571] могут быть эффективны или повышают качество жизни [553]. Эти препараты, как правило, имеют небольшой эффект при лечении ноктурии, или он не превосходит плацебо. Хотя для ряда препаратов показан более выраженный ответ, отсутствуют подтверждающие результаты крупных РКИ. Препараты для улучшения сна не уменьшают частоту мочеиспусканий в ночное время, но помогают пациентам вернуться ко сну.

Резюме по данным литературы	УД
Ни в одном из исследований не оценивали патофизиологически направленную терапию	4
К настоящему времени не проводилось хорошо спланированных клинических исследований поведенческой терапии в качестве первой линии лечения	4
Антидиуретическая терапия уменьшает частоту мочеиспусканий у мужчин с исходным количеством ночных мочеиспусканий ≥ 2	1b
У пациентов старше 65 лет повышен риск развития гипонатриемии на фоне антидиуретической терапии	1b
Антидиуретическая терапия повышает длительность нефрагментированного сна	1b
$\alpha 1$ -блокаторы повышают длительность нефрагментированного сна и уменьшают количество ночных мочеиспусканий, однако этот эффект, как правило, имеет пограничное клиническое значение	2
Холиноблокаторы уменьшают urgency в ночное время, но оказывают небольшое или незначимое влияние на количество ночных мочеиспусканий	2
Холиноблокаторы чаще вызывают сухость во рту, чем плацебо	2
Ингибиторы 5-АР уменьшают выраженность ноктурии у мужчин с исходным количеством ночных мочеиспусканий ≥ 2	2
При ноктурии, связанной с ночной полиурией, можно попробовать прием диуретиков по времени. При этом необходимо определять уровень натрия исходно и на фоне терапии для исключения гипонатриемии	1b

Рекомендации	СР
Лечение должно быть направлено на причинные факторы, которые могут быть поведенческими, связанными с системным(и) заболеванием(ями), нарушением функции нижних мочевых путей или их сочетанием	Слабая
Следует обсуждать изменение образа жизни для уменьшения объема мочи в ночное время, числа эпизодов ноктурии и улучшения качества сна	Слабая
У мужчин в возрасте до 65 лет для лечения ноктурии, вызванной ночной полиурией, можно использовать десмопрессин	Сильная
Мужчинам в возрасте старше 65 лет с двумя и более эпизодами ноктурии, вызванной ночной полиурией, показан десмопрессин в низкой дозе	Слабая
Скрининг гипонатриемии проводится исходно, на 3-й, 7-й дни и через месяц после начала терапии, с периодической оценкой в дальнейшем. У пациентов старше 65 лет и больных с повышенным риском гипонатриемии необходимо измерять уровень натрия с более частыми интервалами	Сильная
Необходимо обсуждать с пациентами возможную клиническую эффективность и риски, связанные с приемом десмопрессина, особенно при возрасте > 65 лет	Сильная
$\alpha 1$ -блокаторы показаны мужчинам с ноктурией, связанной с СНМ	Слабая
Антимускариновые препараты показаны мужчинам с ноктурией, связанной с ГАМП	Слабая
Мужчинам с ноктурией, СНМ умеренной/тяжелой степени и увеличенным объемом ПЖ (> 40 см ³) показаны ингибиторы 5-АР	Слабая
Ингибиторы ФДЭ-5 не показаны для лечения ноктурии	Слабая

5.6. Лечение недержания мочи у мужчин

5.6.1. Эпидемиология и патофизиология

Недержание мочи определяется как непроизвольная потеря мочи. Его распространенность в возрасте 60–64 лет составляет 11%, а у лиц старше 85 лет – до 32% [572–574]. Как и у женщин, недержание мочи подразделяется на стрессовое, ургентное и смешанное. Кроме того, выделяют особые типы недержания, такие как парадоксальная ишурия, постмиктурическое подкапывание, энурез и тотальное недержание мочи, которые не описываются в настоящих рекомендациях. В табл. 4 приводится обзор эпидемиологии и патофизиологии недержания мочи у мужчин.

Таблица 4. Обзор эпидемиологии и патофизиологии недержания мочи у мужчин [574–578].

Тип	Определение	Причины и связанные факторы	Патофизиология	Клиническая картина
Стрессовое недержание мочи: распространенность <10%	Непроизвольная потеря мочи во время движения или нагрузки, или при увеличении внутрибрюшного давления	Операции по поводу ДПО Нейрогенная дисфункция Операции на органах малого таза Радикальная простатэктомия (РПЭ) Операции на уретре	Недостаточность сфинктера	Симптомы: эпизоды недержания связаны с физической активностью, нагрузкой, чиханием; нет подтекания мочи во время сна и энуреза. Дневники мочеиспускания/прокладочный тест: недержание на фоне физической активности Кашлевой тест: при кашле может произойти утечка мочи
Ургентное недержание мочи, распространенность 40-80%	Непроизвольная потеря мочи на фоне или непосредственно после эпизода ургентности	Старение Заболевания аноректальной области/ желудочно-кишечного тракта Поведенческие факторы (прием жидкости и кофеина) Хроническая ДПО Идиопатическое Заболевания мочевого пузыря (цистит, фиброз, интерстициальный цистит) Метаболический синдром Нейрогенная дисфункция ИМВП	Гиперактивность детрузора (нейрогенная или другой этиологии) Стимуляция переходного клеточного эпителия Усиление афферентации Другие причины (нарушения функции смежных тазовых органов, ишемия стенки мочевого пузыря и т.д.)	Симптомы: ургентность, связанная с учащенным мочеиспусканием и ноктурией Дневники мочеиспускания: ургентность, учащенное мочеиспускание и ноктурия

Смешанное недержание мочи: распространенность 10-30%	Любое сочетание стрессового и ургентного компонента	Возможно сочетание причин, характерных для обоих типов	Комбинация стрессового и ургентного недержания мочи	Симптомы: эпизоды недержания связаны как с физической активностью, так и с ургентностью Дневники мочеиспускания/ прокладочный тест: различные варианты Кашлевой тест: при кашле может произойти утечка мочи
--	---	--	---	--

5.6.2. Диагностика

Сбор анамнеза и физикальное исследование у мужчин с недержанием мочи проводятся аналогичным образом, как и при СНМ. С их помощью можно определить тип недержания – стрессовое, ургентное или смешанное, а также выявить другие варианты (парадоксальная ишурия, энурез), или определить пациентов, которым требуется срочное направление к смежным специалистам (при заболеваниях органов таза, неврологической патологии). Специфические валидированные опросники позволяют провести количественную оценку тяжести недержания мочи. Описание различных шкал симптомом и PROMs не входит в задачи данного раздела; для получения более подробной информации по опросникам следует обратиться к 6-му обзору ICI по исходам, сообщаемым пациентами [579].

Дневники мочеиспускания представляют собой стандартизированный метод оценки тяжести симптомов, учащенного мочеиспускания, недержания мочи, объема порции мочи, ночного и суточного диуреза [43].

Для оценки тяжести недержания мочи и эффективности терапии можно использовать прокладочные тесты, хотя их прогностическая значимость в отношении результатов лечения не доказана. Тем не менее, прокладочный тест в раннем послеоперационном периоде позволяет прогнозировать удержание мочи после РПЭ [580, 581].

Уродинамическое исследование (многоканальная цистометрия, видеоуродинамическое исследование) и специализированные функциональные тесты (профилометрия уретрального давления, давление точки утечки Вальсальвы, ретроградное сопротивление уретры) проводятся на индивидуальной основе, например перед инвазивным лечением. В Кокрейновском обзоре показано, что использование уродинамического исследования повышает вероятность последующего назначения препаратов или отказа от хирургического лечения, а по данным отдельных исследований его можно использовать для оценки недержания мочи после РПЭ [579].

Распространенность, тяжесть и клиническое значение ООМ у мужчин с недержанием мочи, не связанным с нейрогенной дисфункцией, до конца не изучены, поэтому его измерение не имеет важного клинического значения.

Методы визуализации (УЗИ, МРТ, КТ) позволяют точнее определить анатомические и функциональные нарушения, которые могут приводить к недержанию мочи, тем самым позволяя скорректировать причину состояния [582].

Общий анализ мочи: с помощью анализа тест-полоской можно выявить ИМВП, протеинурию, гематурию или глюкозурию, которые требуют дополнительного обследования, как описано в соответствующих разделах рекомендаций ЕАУ, например по опухолям мочевыводящих путей и инфекциям в урологии [48–51].

Резюме по данным литературы	УД
Валидированные шкалы симптомов и дневники мочеиспускания позволяют проводить скрининг и определять тип недержания мочи.	3
Прокладочный тест используют для диагностики и количественной оценки тяжести недержания мочи, а также определения эффективности лечения.	3
Опубликовано недостаточно данных о том, что уродинамическое исследование и оценка ООМ влияют на тактику лечения мужчин с неосложненным недержанием мочи.	3

Рекомендации	СР
При обследовании мужчин с недержанием мочи необходимо собирать полный анамнез, включая симптомы, сопутствующие заболевания, принимаемые лекарственные препараты, а также проводить прицельное физикальное исследование	Сильная
Для оценки недержания мочи следует использовать валидированные шкалы симптомов, дневники мочеиспускания и прокладочный тест	Сильная
При обследовании мужчин с недержанием мочи необходимо определять ООМ	Сильная
Перед инвазивными методами лечения недержания мочи показано уродинамическое исследование	Слабая

5.6.3. Консервативное лечение

5.6.3.1. Простые клинические мероприятия

5.6.3.1.1. Изменение образа жизни

Факторы образа жизни, которые могут влиять на недержание мочи, включают ожирение, курение, уровень физической активности и диету. Модификация этих факторов может уменьшать выраженность недержания мочи, но большинство данных получено в исследованиях, включавших в основном женщин. Тем не менее, следует рекомендовать пациентам данные мероприятия, поскольку многие из них относятся к общим рекомендациям по здоровому образу жизни [583–585].

Изменение питьевого режима, в особенности ограничение приема жидкости, часто используется для уменьшения выраженности недержания мочи. Рекомендации по питьевому режиму должны быть основаны на показателях 24-часового дневника приема жидкости и мочеиспусканий. Как правило, прием жидкости должен быть достаточным для удовлетворения жажды. Рекомендуется проводить дообследование пациентов с низким или высоким суточным диурезом [583, 586]. В РКИ показано, что снижение приема кофеина в качестве дополнения к поведенческой терапии снижает urgency, но не влияет на недержание мочи [588].

5.6.3.1.2. Коррекция сопутствующей патологии

Недержание мочи, особенно у пожилых лиц, связано с различными заболеваниями [589]. Коррекция сопутствующей патологии, вероятно, позволяет уменьшить выраженность СНМ. Зачастую трудно оценить эффективность данных мероприятий, поскольку пациенты могут страдать более, чем одним заболеванием. Кроме того, данные мероприятия могут быть комбинированными или индивидуализированными, что не дает возможности определить, какое изменение сопутствующей патологии влияет на недержание мочи.

У пациентов с недержанием мочи, особенно пожилого возраста, бывает затруднительным или невозможным дифференцировать влияние препаратов, сопутствующих заболеваний или старения на недержание мочи. Хотя изменение приема препаратов для коррекции сопутствующей патологии может быть ранним мероприятием для лечения недержания мочи, в литературе практически нет данных в пользу такого подхода [590]. Также следует помнить о риске того, что прекращение или изменение приема лекарственных средств может привести к большему вреду, чем пользе.

5.6.3.1.3. Запоры

В РКИ, включавшем в основном женщин, показано, что мультимодальное лечение пожилых пациентов, в том числе помощь в посещении туалета, питьевой режим и т.д. позволяет снизить риск недержания мочи и запоров, а поведенческая терапия способствует уменьшению их выраженности [591]. В заключение, запоры могут быть связаны с недержанием мочи, однако в литературе нет данных о влиянии лечения запоров на недержание. Следует отметить, что определенные типы поведенческой терапии позволяет улучшить оба состояния.

5.6.3.1.4. Устройства для сбора мочи

Устройства включают абсорбирующие прокладки, мочевые катетеры, внешние устройства для сбора мочи и компрессионные устройства. В систематическом обзоре шести РКИ, в которых сравнивали различные типы прокладок, обнаружено, что прокладки с суперабсорбирующим материалом превосходят стандартные [592]. По результатам РКИ с переходом между группами у мужчин с недержанием мочи легкой степени, прокладки листовидной формы выглядят предпочтительнее прямоугольных [593].

В Кокрейновском обзоре сравнивали различные типы постоянных катетеров. Авторы не выявили превосходства какого-либо материала или типа катетера над другими [594]. В систематическом обзоре нерандомизированных исследований не обнаружено различий в частоте ИМП или

изменениях верхних мочевыводящих путей в группе надлобкового или уретрального катетера, однако у пациентов с надлобковым дренажом реже встречались осложнения со стороны уретры [595]. В Кокрейновском обзоре не выявлено преимуществ какого-либо типа катетера или режима для лиц, проводящих периодическую катетеризацию [596].

В РКИ, включавшем 56 пациентов с недержанием мочи после РПЭ, сравнивали дренажные системы, переносные писсуары, пенильные зажимы и абсорбирующие прокладки. Каждый из вариантов имеет свои преимущества и недостатки, которые делают их более (или менее) предпочтительными для конкретного вида активности. Для обеспечения нормального образа жизни большинство мужчин предпочитают использовать эти устройства в комбинации с прокладками. Пенильные зажимы в виде петли эффективны при кратковременной тяжелой нагрузке, поскольку они самые безопасные, связаны с минимальным риском утечки и незаметны, хотя почти все мужчины отмечают дискомфорт или болезненность при их использовании [597].

Резюме по данным литературы	УД
В отдельных исследованиях показано, что изменение образа жизни, включая снижение веса, отказ от курения или коррекция диеты способствуют уменьшению выраженности недержания мочи у мужчин	3
Опубликовано недостаточно данных о том, что коррекция сопутствующих заболеваний или изменение приема лекарственных препаратов позволяет уменьшить выраженность недержания мочи у мужчин	3
Прокладки и/или пенильные зажимы являются вариантами «паллиативного» лечения недержания мочи	1b

Рекомендации	СР
Следует давать рекомендации по изменению образа жизни, которые могут способствовать уменьшению выраженности недержания мочи. При этом необходимо информировать пациентов об отсутствии доказательной базы по этим мероприятиям	Слабая
Необходимо анализировать прием лекарственных препаратов, связанных с развитием или усилением недержания мочи	Слабая
Рекомендуйте прокладки и/или пенильные зажимы в качестве «паллиативного» лечения недержания мочи	Слабая

5.6.3.2. Поведенческая терапия и физиотерапия

Данные термины используют для описания всех методов, которые требуют мотивации и самообучения пациента, и техник, используемых для усиления их эффекта. В клинической практике они почти всегда входят в стандартные рекомендации, которые включают изменение образа жизни, обучение пациента и, возможно, некоторые виды когнитивной терапии. Дополнительная информация по поведенческой терапии представлена в разделе 5.1.2.

5.6.3.2.1. Мочеиспускание по времени

Термин подразумевает, что обслуживающий персонал, а не пациент, «стимулирует» процесс мочеиспускания. В двух систематических обзорах показано положительное влияние мочеиспусканий по времени на удержание мочи по сравнению с контролем [598, 599]. Мочеиспускание по времени определяется как мочеиспускание через фиксированные, заранее определенные интервалы, и оно рекомендуется пациентам с когнитивными расстройствами или без них. В Кокрейновском обзоре, в котором проанализировали два РКИ, посвященных мочеиспусканию по времени, получены противоречивые данные по уменьшению выраженности недержания мочи по сравнению с контролем у пациентов с когнитивными нарушениями [600].

5.6.3.2.2. Тренировка мочевого пузыря

Специфические цели включают коррекцию неправильной привычки часто мочиться, улучшение контроля над urgenностью, удлинение интервалов между мочеиспусканиями, увеличение емкости мочевого пузыря, снижение количества эпизодов недержания и восстановление уверенности пациента в контроле над функцией мочевого пузыря. Идеальная форма или интенсивность тренировки мочевого пузыря не определена. Также неизвестно, позволяет ли она профилактировать развитие недержания мочи. Добавление тренировки мочевого пузыря к приему антимускариновых препаратов не приносит дополнительного уменьшения выраженности недержания, но положитель-

но влияет на учащенное мочеиспускание и ноктурию [601]. В 7 РКИ, в которых тренировку мочевого пузыря сравнивали с лекарственной терапией, только оксibuтинин был эффективнее в устранении или уменьшении выраженности недержания мочи [601].

5.6.3.2.3. Тренировка мышц тазового дна

В Кокрейновском обзоре 2015 г. авторы пришли к выводу об отсутствии эффективности тренировки мышц тазового дна (ТМТД) через 12 месяцев у мужчин с недержанием мочи после РПЭ, и о неизвестной эффективности консервативного лечения [602]. В другом систематическом обзоре и метаанализе показано, что ТМТД в режиме монотерапии или комбинации с биологической обратной связью, и/или электростимуляцией эффективна в лечении недержания мочи после РПЭ, позволяя уменьшить время до восстановления удержания мочи [603]. По данным другого метаанализа, добавление программ биологической обратной связи и/или электростимуляции мышц тазового дна под контролем специалиста способствует увеличению показателей удержания мочи через 1 и 3 месяца после операции по сравнению с ТМТД в режиме монотерапии [604].

В двух систематических обзорах, включавших пациентов после робот-ассистированной РПЭ, показано, что дополнительная ТМТД позволяет уменьшить время до восстановления удержания мочи [605, 606].

Согласно результатам двух РКИ, письменные инструкции имеют сопоставимую эффективность с ТМТД под наблюдением [607, 608]. В другом РКИ показано, что ТМТД эффективна у мужчин, у которых сохраняется недержание мочи в течение не менее года после РПЭ, и которым не проводилось лечение [609].

В РКИ сравнивали ТМТД и отсутствие лечения у мужчин, перенесших ТУР ПЖ. Через 12 месяцев отсутствовали различия между группами в частоте недержания мочи [610]. В другом РКИ, включавшем пациентов после HoLEP, ТМТД способствовала раннему восстановлению удержания мочи, если ее начинали до операции [611].

В РКИ показано, что наряду с ТМТД, для увеличения силы мышц тазового дна и ускорения восстановления удержания мочи можно использовать пилатес [612], колеблющийся стержень [613], биологическую обратную связь в комбинации с электростимуляцией [614] и тренировки с вибрацией всего тела [615]. Кроме того, непрерывный сестринский уход также способствует более раннему восстановлению удержания мочи и улучшению качества жизни [616].

5.6.3.2.4. Электростимуляция

Большинство данных по электростимуляции имеют низкое качество и получены по женщинам со стрессовым недержанием мочи. В исследованиях значительно варьируют технические параметры, схемы лечения и критерии эффективности [610].

В РКИ, включавшем 70 пациентов с недержанием мочи после РПЭ, отмечено уменьшение выраженности недержания по весу прокладок и улучшение качества жизни по сравнению с исходным уровнем, без статистически значимых различий между группами [617].

В Кокрейновском обзоре по электростимуляции у мужчин с недержанием мочи (6 РКИ) авторы пришли к выводу, что при краткосрочном наблюдении метод в некоторой степени усиливает влияние ТМТД, однако через 6 месяцев различие не сохраняется. После 6 месяцев наблюдения электростимуляция выглядит более эффективной, чем плацебо-стимуляция, хотя к 12 месяцам различия отсутствуют. Электростимуляция чаще вызывает нежелательные явления (боль или дискомфорт) [618].

В качестве метода лечения недержания мочи предлагалась также электромагнитная стимуляция, но в систематических обзорах получены слабые доказательства ее краткосрочной и отдаленной эффективности [619, 620].

5.6.3.2.5. Стимуляция заднего большеберцового нерва

Стимуляция заднего большеберцового нерва изучалась в качестве метода лечения недержания мочи, особенно ургентного типа. Метод основан на генерации электрических импульсов, попадающих в крестцовый центр мочеиспускания через нервы S2–S4 крестцового сплетения. Стимуляция проводится тонкой иглой размером 34 G, введенной чрескожно немного выше медиальной поверхности лодыжки. Кроме того, эффективна стимуляция накожным электродом. Цикл чрескожной электростимуляции обычно включает 12 еженедельных процедур длительностью 30 минут, а накожной – ежедневные 20-минутные процедуры, проводимые самостоятельно после обучения у специалиста.

В РКИ с плацебо-терапией в контрольной группе, включавшем в основном женщин, оценивали эффективность чрескожной стимуляции большеберцового нерва при ГАМП. В лечебной и контрольной группе пропорция мужчин составила 22,8% и 20% соответственно [621]. Уменьшение выраженности симптомов наблюдалось у 54,5% и 20,9% пациентов. В РКИ не меньшей эффективности, посвященном сравнению накожной и чрескожной стимуляции, показано уменьшение частоты мочеиспусканий, urgenности и эпизодов ургентного недержания мочи без статистически значимых различий между группами через 12 недель терапии [622]. По данным систематического обзора по накожной стимуляции при идиопатическом и нейрогенном ургентном недержании мочи (<10% мужчин), у 48–93% больных происходит уменьшение выраженности симптомов ГАМП, а у 25–45% – устранение ургентного недержания мочи [623].

Самые частые нежелательные явления при чрескожной стимуляции большеберцового нерва включают легкую боль и дискомфорт на месте введения электрода [624]. Кроме того, описано появление небольшой гематомы, отека, покалывание в ногах и вазовагальные реакции на введение иглы [621]. Приверженность лечению как правило достаточно высокая и достигает 89,7% [622]. К противопоказаниям относят искусственный водитель ритма и кожные заболевания на месте стимуляции.

Опубликован ряд исследований по эффективности чрескожной стимуляции большеберцового нерва при ГАМП, но их недостаточно для того, чтобы сделать выводы об эффективности электростимуляции у мужчин. Тем не менее, учитывая безопасность данного метода, его можно рекомендовать в качестве альтернативы более инвазивному лечению.

Резюме по данным литературы	УД
Мочеиспускание по времени, в том числе в рамках поведенческой терапии, позволяет улучшить удержание мочи у лиц пожилого возраста, нуждающихся в уходе	1b
Комбинация тренировки мочевого пузыря с антимускариновыми препаратами не дает дополнительного уменьшения выраженности ургентного недержания мочи, но может положительно влиять на учащенное мочеиспускание и ноктурию	1b
Получены противоречивые данные о повышении эффективности ТМТД при добавлении тренировки мочевого пузыря, электрической стимуляции или биологической обратной связи	1b
ТМТД перед РПЭ не приносит дополнительной пользы.	1b
Электростимуляция повышает эффективность ТМТД при длительности наблюдения до 6 месяцев	2
Электростимуляция позволяет уменьшить выраженность недержания мочи по сравнению с плацебо-терапией при длительности наблюдения до 6 месяцев	2
Получено недостаточно данных по эффективности стимуляции заднего большеберцового нерва у мужчин	2
В литературе не опубликовано данных по полному устранению ургентного недержания мочи на фоне чрескожной стимуляции заднего большеберцового нерва у мужчин	2

Рекомендации	СР
Предлагайте пациентам с недержанием мочи мочеиспускание по времени, если это выглядит целесообразным	Сильная
Рекомендуйте тренировку мочевого пузыря в качестве дополнительного метода лечения недержания мочи	Слабая
ТМТД в виде монотерапии или комбинации с биологической обратной связью и/или электростимуляцией после РПЭ способствует более раннему восстановлению удержания мочи	Слабая

5.6.4. Лекарственная терапия

5.6.4.1. Препараты при ургентном недержании мочи

В настоящее время первой линией лекарственной терапии ургентного недержания мочи являются антимускариновые препараты [625–628] и бета-3-агонисты [295–297, 629–632]. Механизм действия, эффективность, безопасность и переносимость препаратов обоих классов подробно обсуждаются в разделах 5.2.3 и 5.2.4 соответственно.

5.6.4.2. Препараты при стрессовом недержании мочи

Согласно результатам систематического обзора 8 исследований, посвященных оценке эффективности дулоксетина при стрессовом недержании мочи после РПЭ, при краткосрочном наблюдении (в сред-

нем от 1 до 9 месяцев) средний показатель устранения недержания составляет 58% (25–89%), уменьшения количества прокладок – 61% (12–100%), уменьшения веса прокладки за час – 68% (53–90%) [633]. Следует отметить высокую частоту нежелательных явлений, а также отказ от продолжения терапии в 38% случаев. Убедительность полученных данных была низкой из-за различий в исследованиях и методологических ограничений. Необходимо провести РКИ с длительным периодом наблюдения.

Резюме по данным литературы	УД
Монотерапия антимускариновыми препаратами позволяет уменьшить выраженность urgency, urgency недержания мочи и снизить количество мочеиспусканий	1b
Мирабегрон превосходит плацебо и сопоставим по эффективности с антимускариновыми препаратами в уменьшении выраженности urgency недержания мочи	1b
Дулоксетин приводит к краткосрочному уменьшению симптомов стрессового недержания мочи после РПЭ и улучшению качества жизни. Тем не менее, значительная часть мужчин отказываются от продолжения терапии	1b

Рекомендации	СР
При неэффективности консервативной терапии у взрослых с urgency недержанием мочи показаны антимускариновые препараты или мирабегрон	Сильная
Мужчинам со стрессовым недержанием мочи показан дулоксетин	Слабая
Следует информировать пациентов о возможных побочных эффектах дулоксетина и о том, что он применяется по рецептурному показанию	Сильная

5.6.5. Хирургическое лечение стрессового недержания мочи

5.6.5.1. Объемообразующие вещества у мужчин

Механизм действия: введение объемообразующих веществ используют с целью замещения поврежденной зоны сфинктера. Данный метод лечения применяется у мужчин с небольшим объемом потерь мочи или при невозможности использовать более инвазивные методы [634].

Эффективность: в Кокрейновском обзоре по хирургическому лечению недержания мочи после РПЭ найдено всего одно РКИ, соответствующее критериям включения. В исследовании рандомизировали 45 пациентов в группу объемообразующего вещества Macroplastique и искусственного сфинктера. Оценка результатов проводилась через 48 месяцев [634]. В обеих группах у мужчин с недержанием мочи отмечалось улучшение симптоматики, но при тотальном недержании мочи показатели удержания были значительно выше в группе искусственного сфинктера (72% и 23%) [635]. В систематическом обзоре 8 исследований, включавших 142 пациента, которым вводили объемообразующие вещества Macroplastique, Opsys, Durasphere и Urolastic, показано краткосрочное улучшение с частотой устранения недержания мочи от 0 до 83% [634]. В анализе с псевдорандомизацией 104 пациентов с недержанием мочи после РПЭ сравнивали подслизистое введение Macroplastique и установку трансобтураторного слинга (TiLOOP) [636]. Через 12 месяцев показатели устранения недержания составили 15,4% и 76,9%, а показатели удовлетворенности – 3,8% и 71,2% соответственно. При этом 21,2 и 67,3% пациентов использовали не более одной прокладки в сутки. В небольших когортных исследованиях не показано эффективности различных объемообразующих веществ.

По данным описательного обзора, включавшего 25 публикаций, эффективность всех объемообразующих веществ составляет 54,3%; улучшение симптомов наблюдается в 37,5%, а практически полное устранение недержания – почти в 30% случаев [637].

В систематический обзор и метаанализ включено три исследования, посвященные объемообразующим веществам. В двух из них, включавших 384 пациентов, объединенная частота устранения недержания мочи при краткосрочном наблюдении составила 26,1%. В другом исследовании (n = 68) эффективность при длительном наблюдении составила 10,3%. При этом в исследованиях не описана частота повторных операций при кратко- и долгосрочном наблюдении [638].

Переносимость и безопасность: самые частые нежелательные явления включают дизурию и гематурию, но они носят транзиторный характер и купируются самостоятельно [634]. Также следует отметить минимальный риск ОЗМ, требующей чистой периодической катетеризации или установки постоянного катетера [639]. Кроме того, имеется риск аллергических реакций [640] и миграции [641] в проксимальные и дистальные лимфоузлы [642]. Частота ОЗМ после операции составляет 3–17%, хотя временная катетеризация требуется лишь в редких случаях, а у 6–7% больных развиваются ИМВП [637].

Практические вопросы: объемообразующие вещества имеют низкую эффективность, но выглядят допустимым вариантом для пациентов, которым противопоказаны более инвазивные методы лечения.

Резюме по данным литературы	УД
В литературе представлено недостаточно данных о том, что объемообразующие вещества позволяют устранить недержание мочи после РПЭ	2
Рекомендация	СР
Введение объемообразующих веществ после РПЭ не показано	Слабая

5.6.5.2. Мужские слинги

Мужские слинги используют для лечения недержания мочи после РПЭ легкой/умеренной степени. Тем не менее, критерии легкой и умеренной степени недержания до конца не определены. В большинстве исследований устранение недержания определялось, как отсутствие необходимости в прокладке или одна страховая прокладка в течение 24 часов. Ряд авторов используют более строгий критерий – потерю менее 2 г мочи во время 24-часового прокладочного теста [643].

5.6.5.2.1. Фиксированные мужские слинги

Механизм действия: фиксированные слинги устанавливают под уретрой и фиксируют позадилоном или трансобтураторным доступом. Натяжение слинга устанавливается интраоперационно и в дальнейшем его нельзя корректировать. Синтетические слинги позволяют восстановить удержание мочи у мужчин за счет компрессии уретры или изменения положения луковицы уретры [644, 645].

Эффективность: по данным систематического обзора и метаанализа, включавшего 33 проспективных когорты и одно РКИ, посвященные сравнению слингов и искусственного мочевого сфинктера, оба метода являются эффективными в уменьшении выраженности недержания мочи и улучшении качества жизни [646]. После установки слинга общая частота устранения недержания составила 60% (95% ДИ: 0,51–0,67) по сравнению с 56% для сфинктера (95% ДИ: 0,44–0,68) соответственно. Изменение количества прокладок за сутки составило -3,33 (95% ДИ: -4,33 – (-2,34)) и -3,75 (95% ДИ: -4,56–(-2,93)) соответственно.

Аналогичные результаты получены в сетевом метаанализе, свидетельствующем о сопоставимой эффективности слингов и искусственного мочевого сфинктера [647].

В РКИ не меньшей эффективности MASTER сравнивали установку мужского слинга и искусственного мочевого сфинктера у мужчин с вызывающим беспокойство стрессовым недержанием мочи, подтвержденным на уродинамическом исследовании. В исследовании использовали очень строгие критерии недержания мочи после операций на ПЖ. Через 12 месяцев показатели удержания мочи составили 87% и 84,2% соответственно (95% ДИ: -11,6–4,6, PNI = 0,003]), что указывает на не меньшую эффективность слингов [648]. При анализе подгрупп показано, что мужские слинги не уступают по эффективности искусственному мочевому сфинктеру у пациентов с тяжелым недержанием мочи (вес прокладок >250 г), хотя различие не достигло статистической значимости.

Средняя частота субъективного устранения недержания мочи при установке репозиционных слингов (AdVance™ и AdVanceXP) 136 пациентам составила 49% (8,6–73,7%) при среднем периоде наблюдения 3 года [649]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании с длительностью наблюдения 60 месяцев удержание мочи после установки слинга AdVanceXP восстановилось в 57,6% случаев. У 25,4% пациентов отмечалось уменьшение выраженности недержания, а у 16,9% больных слинги были неэффективны. Эти результаты подтверждены в дополнительном исследовании, в котором показатели устранения недержания составили 66,7% и 71,7%, уменьшения выраженности недержания – 26,5% и 24,4%, а неэффективности – 6,9% и 13,3% через 24 и 48 месяцев соответственно [650]. В ретроспективном сравнительном исследовании показано, что оба слинга безопасны и эффективны в лечении стрессового недержания мочи [651].

После установки трансобтураторного компрессионного слинга I-Stop TOMS частота устранения недержания мочи через 12 месяцев составила 38%, но этот показатель снизился до 23% и 15% через 4 и 5 лет соответственно [652].

Переносимость и безопасность: по данным систематического обзора и метаанализа, включавшего 1170 мужчин со стрессовым недержанием мочи, которым установили слинги, прогностические факторы неэффективности включают лучевую терапию и операции в анамнезе, а также тяжесть недержания мочи [653]. В других исследованиях также подтверждена роль лучевой терапии в качестве неблагоприятного прогностического фактора [654]. При сравнении установки слинга AdVance XP пациентам, которым проводилась и не проводилась лучевая терапия, уменьшение выраженности недержания мочи наблюдалось у 22,2% и 49,6% пациентов, а показатели удовлетворенности составили 64% и 95% соответственно [655]. Самые частые осложнения включают боль и локальную поверхностную раневую инфекцию [656].

После установки фиксированных слингов у 1,3% мужчин развивается хроническая боль [656]. Транзиторные расстройства мочеиспускания наблюдаются в 4,3-10,3% случаев, в основном в виде появления urgenности или ОЗМ. Кроме того, описаны эрозии и хроническая боль (0-0,4%), а в редких случаях требуется удаление слинга [649, 650, 657-659].

Практические вопросы: фиксированные мужские слинги считаются безопасным методом, позволяющим улучшить удержание мочи, но они малоэффективны у мужчин с тяжелым недержанием мочи или лучевой терапией в анамнезе.

5.6.5.2.2. Регулируемые мужские слинги

Механизм действия: регулируемые мужские слинги позволяют изменять натяжение слинга после операции. Для мужчин доступно три системы: Remeex® [660], Argus® [661] и ATOMS [662].

Эффективность: опубликовано одно небольшое РКИ по регулируемым слингам у мужчин [663]. Большинство исследований представлены проспективными или ретроспективными сериями с различным периодом наблюдения и критериями эффективности [660, 662-666]. По данным систематического обзора, показатель объективного устранения недержания мочи составляет 17-92% [656].

По системе Remeex® опубликовано только два исследования с противоречивыми данными. В одном исследовании, которое включало 19 пациентов с наблюдением около 7 лет, эффективность составила 70%. Ни в одном из случаев не развилась эрозия или инфекция, и не потребовалось удаление слинга [660]. Во втором исследовании приведены результаты 25-месячного наблюдения 14 больных. Только 36% из них были удовлетворены операцией, а натяжение слинга приходилось неоднократно корректировать. Частота механической несостоятельности составила 21% [664].

По системе Argus® доступны данные 404 мужчин, но лишь отдельные исследования включали более 40 пациентов, а самый длительный период наблюдения составил 35 месяцев. Эффективность слинга варьирует от 17% до 93%, и в среднем составляет 73,0%, преимущественно по субъективной оценке [665, 666]. При прямом сравнении двух систем Argus через 44 месяца показана сопоставимая эффективность, но в группе Argus T отмечалась более выраженная боль в паху и чаще требовалось удаление слинга [667]. В небольшом исследовании рандомизировали 22 пациента с недержанием мочи после РПЭ в группу слинга AdVance или Argus T. Через 18 месяцев наблюдения результаты прокладочного теста за 24 часа и показатели удовлетворенности пациентов были выше в группе Argus T [663].

В систематическом обзоре по системе ATOMS представлены объединенные данные 1393 пациентов. Показатель устранения недержания мочи составил 67%, а у 90% пациентов наблюдалось уменьшение выраженности недержания. Частота осложнений достигла 16,4% [662]. Удаление слинга потребовалось в 5,75% случаев. В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 3059 пациентов, показана преимущество системы ATOMS по сравнению с ProACT по средней частоте устранения недержания мочи (68% и 55%), общему улучшению состояния (91% и 80%), удовлетворенности (87% и 56%), среднему числу коррекций слинга (2,4 и 3,5) и использованию прокладок после операции (1,1 и 2,1) [668].

Переносимость и безопасность: самые частые осложнения включают боль, эрозию и инфекцию [656]. Боль в зоне установки слинга обычно носит временный характер, но у 1,5% мужчин развивается хроническая боль [665, 666]. Повторную коррекцию слинга проводят в 8-38,6% случаев [666, 669, 670]. У 10-15,8% мужчин осложнения требуют удаления устройства; показатели эрозии составляют около 10% [653]. Самые частые причины для удаления слингов включают инфекцию (4,1-8%), эрозию (4-12%) и перфорацию уретры (2,7-16%). По данным систематического обзора, слинги ATOMS и ProACT удаляют в 5% и 25% случаев, а частота серьезных осложнений составляет 4,2% и 10,4% соответственно [668].

Практические вопросы: в отсутствии РКИ не представлено убедительных данных о том, что регулируемость слинга приносит дополнительную пользу. В этой связи в настоящее время нельзя дать рекомендаций. На основании непрямого сравнения можно прийти к выводу, что регулируемые слинги чаще удаляют, чем фиксированные.

5.6.5.2.3. Аутологичные слинги

С целью раннего восстановления удержания мочи после робот-ассистированной РПЭ предложена одновременная установка аутологичного слинга из семявыносящего протока ниже пузырно-уретрального анастомоза. В двух РКИ [671, 672] показана эффективность метода через 1 месяц [429], а в третьем – преимущество 6-лепесткового над 2-лепестковым слингом через 1 месяц. Тем не менее, в более крупном РКИ [n = 195] показатели полного или почти полного удержания мочи через 6 месяцев не отличались – 66% и 65%, 88% и 87% соответственно [674].

Резюме по данным литературы	УД
Получено недостаточно кратко-, среднесрочных и отдаленных данных о том, что мужские слинги позволяют устранить или уменьшить выраженность недержания мочи после РПЭ легкой/средней степени	1b
Фиксированные мужские слинги имеют более низкую эффективность у мужчин с недержанием мочи тяжелой степени, лучевой терапией или трансуретральными операциями в анамнезе	2
Получено недостаточно данных о том, что регулируемые слинги позволяют устранить или уменьшить выраженность стрессового недержания мочи	3
В литературе не опубликовано данных о превосходстве регулируемых слингов над другими типами слингов	3
Отсутствуют данные об улучшении показателей удержания мочи через 6 месяцев после робот-ассистированной РПЭ при одновременной установке аутологичного слинга	

Рекомендации	СР
Мужчинам с легкой/умеренной степенью недержания мочи после РПЭ показаны фиксированные слинги	Слабая
Предупреждайте пациентов о том, что недержание мочи тяжелой степени, лучевая терапия на область таза или трансуретральные операции в анамнезе отрицательно влияют на эффективность мужских слингов	Слабая

5.6.5.3. Компрессионные устройства для мужчин

5.6.5.3.1. Искусственный сфинктер мочевого пузыря

Механизм действия: искусственный сфинктер мочевого пузыря считается стандартом лечения стрессового недержания мочи умеренной/тяжелой степени. Наиболее убедительные результаты с самой большой длительностью наблюдения получены по трехкомпонентному сфинктеру AMS 800, который состоит из надувной манжеты, контрольной помпы и баллона, регулирующего давление [675]. Сфинктер ZSI 375 включает два компонента, надувную манжету и контрольную помпу, что облегчает процесс имплантации [676]. На рынке также представлены другие сфинктеры, например Victo и Br-SL-AS 904, но по ним не опубликовано убедительных данных по эффективности и безопасности [677].

Эффективность: в метаанализе 33 когортных исследований и одного РКИ описано значительное улучшение состояния после имплантации сфинктера. Общая частота устранения недержания мочи составила 56%, а уменьшение числа прокладок за сутки – (-3,75) [646]. В ряде наблюдательных исследований описаны функциональные результаты после установки сфинктера AMS 800. Показатели социального удержания мочи (0-1 прокладка в сутки) варьируют в диапазоне от 55 до 76,8% [678–680]. При медиане наблюдения >15 лет у 57 мужчин, которым установили искусственный мочевой сфинктер, показатели удержания мочи и субъективной удовлетворенности составляют 77,2% и 89,5% соответственно [681]. По данным проспективного когортного исследования, включавшего 40 пациентов, со средним периодом наблюдения 53 месяца, из всех уродинамических параметров только низкая податливость мочевого пузыря отрицательно влияет на результаты [682]. Согласно результатам другого ретроспективного исследования, уродинамические факторы не влияют на эффективность искусственного сфинктера [683]. В многоцентровых исследованиях подтверждены классические положения о том, что опыт хирурга и большее число операций в отделении связано с улучшением результатов и более низкой частотой ревизии после имплантации искусственного мочевого сфинктера [684, 685].

По сфинктеру ZSI 375 опубликовано недостаточно данных. В ретроспективном нерандомизированном исследовании, проведенном в нескольких клиниках в Европе, показатели эффективности при длительности наблюдения 43 месяца составили 84,4% (устранение недержания в 19,3%, уменьшение количества прокладок до 0–1 – в 65,1% случаев) [676]. Через 7 лет наблюдения эффективность сфинктера ZSI 375, который установили 45 пациентам во Франции, составила 72% [686].

Переносимость и безопасность: осложнения искусственного мочевого сфинктера включают инфекцию/эрозию (8,5%), механическую поломку (6,2%) и атрофию уретры (7,9%) [687]. При многофакторном анализе показано, что лучевая терапия является независимым прогностическим фактором атрофии уретры, как и пожилой возраст, а также длительный интервал между лечением рака предстательной железы и установкой сфинктера [680]. Факторы риска эрозии уретры включают лучевую терапию в анамнезе и пеноскротальный доступ [688]. Частота ревизии сфинктера в течение 3 лет по любой причине составляет 10-29,1% [678, 688–690]. Риск эрозии уретры после установки сфинктера ZSI 375 достигает 8,2–13,3%, а механической поломки – 2,2–2,5% [676].

Практические вопросы: искусственный мочевой сфинктер представляет собой эффективный метод лечения, позволяющий улучшить качество жизни пациентов с недержанием мочи после РПЭ. Для минимизации осложнений рекомендуется направлять больных в специализированные центры.

Перед установкой сфинктера необходимо информировать пациентов о том, что эффективность зависит от возможности управлять помпой. Лечащий врач должен помнить, что для больных с когнитивными расстройствами или нарушением подвижности рук будет сложно управлять сфинктером. Кроме того, искусственный мочевого сфинктер имеет ограниченный срок действия, и в отдаленной перспективе часто требуется ревизия для технического обслуживания. Тем не менее, их не следует рассматривать в качестве осложнения [675].

5.6.5.3.2. Нециркулярные компрессионные устройства (ProAct®)

Механизм действия: система ProACT состоит из двух устройств, каждое из которых включает баллон, двухпросветную трубку и порт для коррекции объема. Устройства вводят с помощью троакара через два небольших разреза в промежности и устанавливают под флюороскопическим контролем по обе стороны от шейки мочевого пузыря, рядом с пузырно-уретральным анастомозом. Баллоны можно наполнять жидкостью и корректировать их объем после операции с помощью гиподермической иглы, вводимой через мошоночный порт.

Эффективность: в систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 19 исследований (n = 1264), частота устранения недержания мочи после установки ProACT составила 60,2%, а уменьшение числа прокладок в день – 3,1. Кроме того, наблюдалось значительное улучшение качества жизни [691]. Следует отметить сильные различия включенных исследований. В другой публикации показано, что слинг ATOMS превосходит ProACT по уменьшению выраженности недержания, показателям удовлетворенности и частоте осложнений [668]. В квазирандомизированном исследовании, в котором сравнивали нециркулярное компрессионное устройство (ProAct®) с мужским слингом, фиксируемым к костям, показана сопоставимая эффективность обоих типов устройств в лечении стрессового недержания мочи (68% и 65% соответственно) [692]. В исследовании, посвященном анализу опросников, показано, что 50% пациентов по-прежнему обеспокоены сохранением недержания мочи после установки ProACT [693]. Согласно результатам анализа подгрупп пациентов, лучевая терапия в анамнезе связана с более низкой эффективностью (46% и 68% в контрольной группе) и более высокой частотой эрозии уретры [694].

Переносимость и безопасность: самым частым интраоперационным осложнением при установке системы ProACT является перфорация мочевого пузыря и/или уретры. Частота перфорации в метаанализе составила 5,3% [691]. Общая частота ревизии достигла 22,2%. Основными причинами была эрозия (3,8%), сохранение недержания мочи (4,1%) и миграция (6,5%) [691]. В проспективных исследованиях показано, что нежелательные явления встречаются часто, а в 11–58% случаев устройство удаляют [692, 693, 695–697].

Практические вопросы: ProACT имеет удовлетворительную эффективность и выглядит приемлемой альтернативой в лечении недержания мочи у мужчин. Тем не менее, следует учитывать высокую частоту осложнений.

Резюме по данным литературы	УД
Первичная имплантация искусственного мочевого сфинктера эффективна в лечении стрессового недержания мочи у мужчин	1b
Получены противоречивые данные по влиянию лучевой терапии на область таза в анамнезе на результаты установки искусственного мочевого сфинктера	3
Результаты отдельных исследований с краткосрочным наблюдением свидетельствуют об эффективности нециркулярных компрессионных устройств (ProACT®) в лечении стрессового недержания мочи после РПЭ, однако они имеют высокие показатели неэффективности и осложнений, что часто требует их удаления, особенно у пациентов с лучевой терапией на область таза в анамнезе	2b
Искусственный сфинктер достаточно часто приходится удалять из-за инфекции или эрозии (в ряде серий до 24% случаев)	3

Рекомендации	СР
Пациентам с умеренным/тяжелым недержанием мочи после РПЭ показана установка искусственного мочевого сфинктера	Слабая
Имплантацию искусственного мочевого сфинктера или компрессионного устройства (ProACT®) необходимо проводить только в экспертных центрах	Слабая
Предупреждайте мужчин, которым планируется установка искусственного мочевого сфинктера или компрессионного устройства (ProACT®), что даже в экспертных центрах сохраняется высокий риск осложнений и механической поломки с необходимостью удаления устройства	Слабая
Не предлагайте нециркулярные компрессионные устройства (ProACT®) мужчинам, которым проводилась лучевая терапия на область таза	Слабая

5.6.6. Хирургическое лечение ургентного недержания мочи

5.6.6.1. Введение ботулинического токсина типа А в стенку мочевого пузыря

Механизм действия: основной механизм действия ботулотоксина типа А заключается в ингибировании выброса нейротрансмиттеров из холинергических нейронов [541]. Она-ботулотоксин типа А (БОТОХ®) в дозе 100 Ед одобрен в Европе для лечения ГАМП у взрослых с сохраняющимся или резистентным ургентным недержанием мочи [698, 699]. **Эффективность:** в РКИ, включавшем пациентов с «мокрым» типом ГАМП, у которых были неэффективны антимускариновые препараты, сравнивали введение ботулотоксина типа А (100 Ед) и физиологического раствора в стенку мочевого пузыря. У больных в группе ботулотоксина количество эпизодов ургентного недержания мочи в день сократилось на 50%, а мочеиспусканий – более чем в два раза [700]. После введения ботулотоксина 22,9% пациентов полностью удерживали мочу, по сравнению с 6,5% в группе физиологического раствора.

По данным систематического обзора и метаанализа, посвященного сравнению эффективности ботулотоксина типа А, мирабегрона и антимускариновых препаратов у пациентов с идиопатическим ГАМП, в группе ботулотоксина (100 Ед) наблюдалось более выраженное уменьшение числа эпизодов недержания мочи, частоты мочеиспусканий и была выше вероятность устранения недержания, а также уменьшения числа эпизодов недержания >50% по сравнению с исходным уровнем [701].

В плацебоконтролируемом пилотном РКИ оценивали эффективность ботулотоксина типа А в лечении рефрактерных симптомов ГАМП после РПЭ. Результаты свидетельствуют об улучшении качества жизни и показателя шкалы ICIQ, а также уменьшении числа мочеиспусканий за сутки по сравнению с плацебо [702]. В ретроспективном исследовании проанализировали введение ботулотоксина типа А мужчинам без ИВО с рефрактерным ГАМП. По сравнению с исходным уровнем отмечалось улучшение показателя шкалы UDI-6 (-4,2) и IIQ-7 (-6,0) [703].

В ретроспективном одноцентровом когортном исследовании изучали введение ботулотоксина типа А 120 пациентам с ГАМП. Мужчинам после устранения ИВО реже требуется чистая периодическая катетеризация, чем пациентам, которым не проводились операции. После ТУР ПЖ периодическая катетеризация проводилась в 7,5%, после РПЭ – в 4,2%, а мужчинам, которым не выполнялись операции на ПЖ, – в 28,6% случаев [704].

В исследовании IIb фазы рандомизировали пациентов с рефрактерным ГАМП, которые не принимали солифенацин (10% мужчин), в группу ботулотоксина типа А, солифенацина или плацебо. Уменьшение количества эпизодов ургентности было более выражено в группе ботулотоксина (-3,19), чем солифенацина (-2,6) и плацебо (-1,33) [705].

В сетевом метаанализе (пропорция мужчин в исследованиях от 9,8 до 40,2%) показана более высокая эффективность ботулотоксина типа А по сравнению с мирабегроном в уменьшении количества мочеиспусканий в сутки (-0,43 [-1,22-0,37]) и эпизодов недержания мочи в сутки (-0,46 [-1,46-0,53]) [706].

Переносимость и безопасность: ОЗМ и ИМВП представляют два основных нежелательных явления после введения ботулотоксина типа А. Другие осложнения включают гематурию, дизурию и боль после введения [707]. По сравнению с мирабегроном, после введения ботулотоксина типа А чаще развиваются ИМВП и нежелательные явления [706].

В ретроспективном анализе сравнивали необходимость в чистой периодической катетеризации после введения ботулотоксина типа А мужчинам, которым ранее проводилась РПЭ, и пациентам после других операций [704]. После ТУР ПЖ периодическая катетеризация проводилась в 7,5%, после РПЭ – в 4,2%, а мужчинам, которым не выполнялись операции на ПЖ, – в 28,6% случаев.

Практические вопросы: введение ботулотоксина типа А рекомендуется в качестве метода лечения рефрактерного ургентного недержания мочи.

Несмотря на отсутствие стандартизированного протокола введения, исследований у пациентов с ДПО и отдельных публикаций по мужчинам и женщинам, ботулотоксин типа А превосходит по эффективности лекарственную терапию. Метод связан с более высокой частотой ИМВП и ОЗМ; кроме того, может потребоваться повторное введение. В исследованиях мужчин, в которых оценивали приверженность терапии, показана высокая частота отказа от лечения [708]. После введения ботулотоксина типа А больным с ГАМП, которым ранее не проводилось устранение ИВО, показан более высокий риск ОЗМ и необходимости чистой периодической катетеризации.

Резюме по данным литературы	УД
Одно введение онаботулотоксина типа А (100 Ед) в стенку мочевого пузыря превосходит по эффективности плацебо в устранении или уменьшении выраженности симптомов ГАМП/ургентного недержания мочи и улучшении качества жизни	1b
Несмотря на высокую частоту отказа от лечения, не опубликовано данных о том, что эффективность онаботулотоксина типа А снижается при повторном введении	3
Введение онаботулотоксина сопровождается риском ИМВП и ОЗМ	2

Рекомендации	СР
Пациентам с ГАМП/ургентным недержанием мочи, у которых неэффективна консервативная терапия, показано введение онаботулотоксина типа А (100 Ед) в стенку мочевого пузыря	Слабая
Следует предупреждать пациентов об ограниченной длительности эффекта, ИМВП и риске перехода к длительной самокатетеризации (убедитесь в том, что они хотят и могут ее проводить)	Сильная

5.6.6.2. Стимуляция крестцового нерва (нейромодуляция)

Механизм действия: крестцовая нейромодуляция основана на подведении низкоамплитудных электрических импульсов к корешкам крестцовых нервов посредством электродов, имплантированных рядом с корешком 3-м крестцового нерва и связанных с генератором импульсов, установленным в ягодичной области. Устройство модулирует нервную проводимость, стабилизируя электрическую активность мочевого пузыря, хотя точный механизм действия неизвестен. На первой стадии двухэтапной имплантации электрод устанавливают чрескожно на уровне S3 и связывают его с наружными стимулятором для оценки ответа. Пациентов, у которых во время тестовой фазы отмечается улучшение симптомов более чем на 50%, отбирают на имплантацию всего устройства.

Эффективность: эффективность крестцовой нейромодуляции оценивали в ряде исследований. Все РКИ имеют недостаток в том, что врачи, анализирующие эффект, и пациенты не были маскированы в отношении метода лечения, поскольку перед рандомизацией больные успешно прошли тестовую фазу. Кроме того, пропорция мужчин в исследованиях составила около 10%. По данным метаанализа, через 6 месяцев наблюдения не выявлено различий в эффективности между крестцовой нейромодуляцией и введением ботулотоксина типа А (ОР 0,93; 95% ДИ: 0,63–1,39) [709].

Переносимость и безопасность: основные осложнения крестцовой нейромодуляции включают боль в месте имплантации (13–42%), миграцию электродов (4,0–21%), боль в ноге или спине (3,0–18%) и раневую инфекцию (5,7–6,7%). В 29–33% случаев требуется ревизия из-за неправильной работы (для замены батареи или всего устройства) или миграции электродов [710].

Практические вопросы: крестцовая нейромодуляция представляет собой альтернативный метод введению ботулотоксина типа А для пациентов с рефрактерным ГАМП, поскольку имеет высокую эффективность с приемлемым профилем безопасности.

Резюме по данным литературы	УД
Сакральная нейромодуляция эффективна в устранении ГАМП/ургентного недержания мочи при отсутствии ответа на консервативную терапию, но в исследованиях не использовали плацебо-контроль	2a

Рекомендация	СР
Сакральная нейромодуляция показана пациентам с ургентным недержанием мочи, резистентным к консервативной терапии, которые согласны на хирургическое лечение	Слабая

5.6.6.3. Цистопластика/деривация мочи

Механизм действия: аугментационная цистопластика заключается в подшивании детубуляризованного сегмента кишечника к раскрытой стенке мочевого пузыря с целью увеличения его емкости и уменьшения выраженности симптомов ГАМП. Деривация мочи остается вариантом реконструкции для пациентов с сохраняющимся недержанием мочи после многочисленных операций и лучевой терапии в анамнезе или вследствие патологии органов малого таза, которые привели к необратимой несостоятельности сфинктера или развитию свища.

Эффективность: к настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы сравнивали аугментацию мочевого пузыря и другие методы лечения рефрактерного ГАМП/ургентного недержания мочи.

жания мочи. В крупном исследовании с длительностью наблюдения 3 года показано, что частота удержания мочи после аугментационной цистопластики у пациентов с идиопатической гиперактивностью детрузора составляет 93%, а с нейрогенной – 78%, но при установке искусственного мочевого сфинктера показатель увеличивается до 90% [711]. В самую крупную серию по аугментации мочевого пузыря включены только женщины с идиопатическим недержанием мочи [712]. При среднем периоде наблюдения 75,4 месяца только в 53% случаев было достигнуто удержание мочи, и пациентки были удовлетворены результатами операции; в 25% случаев отмечалось недержание мочи легкой степени, а еще в 18% случаев – крайне выраженное ургентное недержание мочи. В небольшом проспективном исследовании, включавшем лиц обоих полов, описаны высокие показатели удовлетворенности после аугментационной цистопластики по сравнению с введением ботулотоксина типа А [713]. В небольшом исследовании, посвященном сравнению формирования подвздошно-кишечного и толстокишечного резервуара, не выявлено различий в относительном риске ИМВП и стриктур мочеточниково-кишечного анастомоза [714]. Тем не менее, в литературе не опубликовано исследований, в которых бы изучали данные методики в лечении рефрактерного ГАМП/ургентного недержания мочи [714]. Как следствие, выбор метода зависит от подробного предоперационного консультирования, доступности медсестры, ухаживающей за стомой/резервуаром, а также факторов пациента, который должен быть полностью проинформирован обо всех вариантах лечения.

Переносимость и безопасность: цистопластика и деривация мочи являются тяжелыми операциями. К ранним послеоперационным осложнениям относят инфекцию, кишечную непроходимость, кровотечение, нарушение функции сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

Отдаленные осложнения включают метаболические расстройства (гиперхлоремический метаболический ацидоз), изменение функции кишечника, повышенную выработку слизи, образование камней, перфорацию мочевого пузыря и, в редких случаях, рак мочевого пузыря [715]. Большинству пациентов после аугментационной цистопластики или деривации мочи требуется самокатетеризация для опорожнения мочевого пузыря. При формировании гетеротопического резервуара больные должны постоянно использовать уроприемники.

Практические вопросы: аугментационная цистопластика и деривация мочи представляют собой приемлемые варианты лечения мужчин с рефрактерными симптомами ГАМП. Следует помнить, что оба метода очень травматичны и сопровождаются риском отдаленных осложнений. Кроме того, пациентам необходимо постоянно проводить самокатетеризацию или использовать уроприемники.

Резюме по данным литературы	УД
Получено недостаточно данных по эффективности аугментационной цистопластики и деривации мочи в лечении идиопатического ГАМП	3
После аугментационной цистопластики часто необходимо проводить чистую периодическую катетеризацию	3
Аугментационная цистопластика и деривация мочи связаны с высоким риском краткосрочных и отдаленных осложнений	3
Не опубликовано сравнительных данных по эффективности или осложнениям аугментационной цистопластики и деривации мочи	3

Рекомендации	СР
Аугментационная цистопластика показана пациентам с ГАМП/ургентным недержанием мочи, у которых неэффективны другие методы лечения и которые могут и хотят проводить периодическую самокатетеризацию	Слабая
Следует предупреждать больных, которым планируется аугментационная цистопластика, о необходимости пожизненного наблюдения и высоком риске осложнений, включая необходимость проведения чистой периодической самокатетеризации	Сильная

6. Наблюдение

6.1. Динамическое наблюдение (поведенческая терапия)

Пациентам, которые выбирают ДН, необходимо проходить обследование через 6 месяцев и затем ежегодно при условии, что у них не наступает ухудшения состояния и не появляются абсолютные показания к хирургическому лечению. При обследовании рекомендуется оценить показатель шкалы IPSS, выполнить урофлоуметрию и измерить ООМ.

6.2. Медикаментозное лечение

Пациентам, получающим $\alpha 1$ -блокаторы, антагонисты мускариновых рецепторов, ингибиторы ФДЭ-5 или комбинацию $\alpha 1$ -блокаторов и ингибиторов 5-АР или антагонистов мускариновых рецепторов, необходимо проходить обследование через 4–6 недель после начала приема препаратов для оценки эффективности. Если наблюдается улучшение симптомов при отсутствии побочных эффектов, медикаментозное лечение можно продолжить. Далее рекомендуется проводить обследование через 6 месяцев и затем каждый год при условии, что не наступает ухудшения симптомов и не возникают абсолютные показания к хирургическому лечению. При плановых посещениях врача рекомендуется оценить анамнез, показатель шкалы IPSS, выполнить урофлоуметрию и измерить ООМ. Для оценки ответа на лечение у пациентов с преобладанием накопительных симптомов или ночной полиурией показаны дневники мочеиспускания или дневники мочевого пузыря.

При терапии ингибиторами 5-АР необходимо проходить обследование через 12 недель и спустя 6 месяцев для оценки эффективности и побочных эффектов. При плановых посещениях врача рекомендуется оценить показатель шкалы IPSS, выполнить урофлоуметрию и измерить ООМ. Пациентам, принимающим ингибиторы 5-АР, необходимо регулярно проводить анализ ПСА при ожидаемой продолжительности жизни >10 лет, если выявление рака ПЖ повлияет на тактику ведения. Через 6 месяцев следует определить новый исходный уровень ПСА и в последующем контролировать его увеличение.

У пациентов, принимающих десмопрессин, необходимо измерять уровень натрия на 3-й, 7-й дни и через месяц после начала терапии, с последующей периодической оценкой. Если уровень натрия остается нормальным, далее можно определять его каждые 3 месяца. У пациентов возрастом ≥ 65 лет и больных с повышенным риском гипонатриемии необходимо измерять уровень натрия с более частыми интервалами. При последующих посещениях врача рекомендуется определять уровень натрия и заполнить дневник мочеиспускания. После увеличения дозы препарата используется аналогичная схема наблюдения.

6.3. Хирургическое лечение

Пациенты после операций на ПЖ должны наблюдаться у врача в течение 4–6 недель после удаления катетера. Это позволит оценить эффективность и осложнения. В том случае, если у больного отмечается снижение выраженности симптомов при отсутствии осложнений, последующее наблюдение не требуется. Через 4–6 недель при посещении врача рекомендуется оценить показатель шкалы IPSS, выполнить урофлоуметрию и измерить ООМ.

Резюме по данным литературы	УД
Наблюдение после всех методов консервативного, медикаментозного или оперативного лечения основано на эмпирических данных или теоретических заключениях, но не на результатах исследований	4

Рекомендации	СР
Наблюдение показано всем пациентам после консервативного, медикаментозного или хирургического лечения	Слабая
Интервалы наблюдения и обследования зависят от метода лечения	Слабая

7. Литература

1. Burkhard, F.C., et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. in: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress 2018 Copenhagen, 2017. ISBN 978-94-92671-13-4.
2. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
3. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
4. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine-levels-of-evidence-march-2009>
5. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>

6. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857671/>
7. Martin, S.A., et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol*, 2011. 29: 179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20963421/>
8. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS. C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013. [https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20\(LUTS\).pdf](https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20(LUTS).pdf)
9. Kupelian, V., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*, 2006. 166: 2381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130393/>
10. Agarwal, A., et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual-and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol*, 2014. 65: 1211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486308/>
11. De Ridder, D., et al. Urgency and other lower urinary tract symptoms in men aged ≥ 40 years: a Belgian epidemiological survey using the ICIQ-MLUTS questionnaire. *Int J Clin Pract*, 2015. 69: 358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25648652/>
12. Taub, D.A., et al. The economics of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in the United States. *Curr Urol Rep*, 2006. 7: 272. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16930498/>
13. Gacci, M., et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2015. 115: 24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24602293/>
14. Gacci, M., et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 788. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27451136/>
15. Kogan, M.I., et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. *Curr Med Res Opin*, 2014. 30: 2119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24932562/>
16. Chapple, C.R., et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*, 2008. 54: 563. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423969/>
17. Ficarra, V., et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Curr Urol Rep*, 2014. 15: 463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25312251/>
18. He, Q., et al. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016. 19: 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391088/>
19. Drake, M.J. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 622. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24838519/>
20. Chapple, C.R., et al. Terminology report from the International Continence Society (ICS) Working Group on Underactive Bladder (UAB). *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 2928. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203560/>
21. Novara, G., et al. Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy. *Eur Urol Suppl* 2006. 4: 418. [https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056\(06\)00012-1/fulltext](https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056(06)00012-1/fulltext)
22. McVary, K.T., et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2011. 185: 1793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420124/>
23. Bosch, J., et al. Etiology, Patient Assessment and Predicting Outcome from Therapy. International Consultation on Urological Diseases Male LUTS Guideline 2013. <https://snucm.elsevierpure.com/en/publications/lower-urinary-tract-symptoms-in-men-male-lutsetiology-patient-as>
24. Martin, R.M., et al. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. *Int J Cancer*, 2008. 123: 1924.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18661522/>
25. Young, J.M., et al. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int*, 2000. 85: 1037.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848691/>
 26. De Nunzio, C., et al. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191671/>
 27. Barqawi, A.B., et al. Methods of developing UWIN, the modified American Urological Association symptom score. *J Urol*, 2011. 186: 940.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791346/>
 28. Barry, M.J., et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*, 1992. 148: 1549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1279218/>
 29. Donovan, J.L., et al. Scoring the short form ICSmaleSF questionnaire. International Continence Society. *J Urol*, 2000. 164: 1948.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11061889/>
 30. Epstein, R.S., et al. Validation of a new quality of life questionnaire for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Epidemiol*, 1992. 45: 1431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1281223/>
 31. Homma, Y., et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome--overactive bladder symptom score. *Urology*, 2006. 68: 318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904444/>
 32. Schou, J., et al. The value of a new symptom score (DAN-PSS) in diagnosing uro-dynamic infravesical obstruction in BPH. *Scand J Urol Nephrol*, 1993. 27: 489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7512747/>
 33. Homma, Y., et al. Core Lower Urinary Tract Symptom score (CLSS) questionnaire: a reliable tool in the overall assessment of lower urinary tract symptoms. *Int J Urol*, 2008. 15: 816.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18657204/>
 34. D'Silva, K.A., et al. Does this man with lower urinary tract symptoms have bladder outlet obstruction?: The Rational Clinical Examination: a systematic review. *JAMA*, 2014. 312: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096693/>
 35. Bryan, N.P., et al. Frequency volume charts in the assessment and evaluation of treatment: how should we use them? *Eur Urol*, 2004. 46: 636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15474275/>
 36. Gisolf, K.W., et al. Analysis and reliability of data from 24-hour frequency-volume charts in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2000. 38: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10859441/>
 37. Cornu, J.N., et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management--a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2012. 62: 877.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22840350/>
 38. Weiss, J.P. Nocturia: "do the math". *J Urol*, 2006. 175: S16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458734/>
 39. Weiss, J.P., et al. Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415907/>
 40. Vaughan, C.P., et al. Military exposure and urinary incontinence among American men. *J Urol*, 2014. 191: 125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23871759/>
 41. Bright, E., et al. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 348.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284023/>
 42. Yap, T.L., et al. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. *BJU Int*, 2007. 99: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16956355/>
 43. Bright, E., et al. Developing and validating the International Consultation on Incontinence Questionnaire bladder diary. *Eur Urol*, 2014. 66: 294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647230/>
 44. Weissfeld, J.L., et al. Quality control of cancer screening examination procedures in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials*, 2000. 21: 390s.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11189690/>
45. Roehrborn, C.G. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. *Urology*, 1998. 51: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586592/>
46. Roehrborn, C.G., et al. Interexaminer reliability and validity of a three-dimensional model to assess prostate volume by digital rectal examination. *Urology*, 2001. 57: 1087.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377314/>
47. Bosch, J.L., et al. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol*, 2004. 46: 753.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15548443/>
48. Babjuk, M., et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer Edn. presented at EAU Annual Congress, Amsterdam 2022.
<https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer>
49. Bonkat, G., et al. EAU Guidelines on Urological Infections Edn. presented at EAU Annual Congress, Amsterdam, 2022.
<https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
50. Palou, J., et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urothelial carcinoma of the prostate. *Eur Urol*, 2013. 63: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22938869/>
51. Roupert, M., et al. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma Edn. presented at EAU Annual Congress, Amsterdam, 2022.
<https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>
52. Roehrborn, C.G., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. *Urology*, 2001. 58: 642.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711329/>
53. Abrams, P., et al. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol*, 2013. 189: S93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234640/>
54. Medicine, E.C.o.L. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2000. 231: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12647764/>
55. Khasriya, R., et al. The inadequacy of urinary dipstick and microscopy as surrogate markers of urinary tract infection in urological outpatients with lower urinary tract symptoms without acute frequency and dysuria. *J Urol*, 2010. 183: 1843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303096/>
56. Roehrborn, C.G., et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1999. 53: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10096388/>
57. Bohnen, A.M., et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol*, 2007. 51: 1645.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17320271/>
58. Kayikci, A., et al. Free prostate-specific antigen is a better tool than total prostate-specific antigen at predicting prostate volume in patients with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2012. 80: 1088.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23107399/>
59. Morote, J., et al. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: is it reliable? *Eur Urol*, 2000. 38: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10859448/>
60. Mottet, N., et al., EAU Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022.
<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
61. Roehrborn, C.G., et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urol*, 2000. 163: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604304/>
62. Roehrborn, C.G., et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology*, 1999. 54: 662.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510925/>
63. Djavan, B., et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology*, 2004. 64: 1144.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596187/>
64. Patel, D.N., et al. PSA predicts development of incident lower urinary tract symptoms: Results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29795141/>
 65. McConnell, J.D., et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003. 349: 2387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14681504/>
 66. Roehrborn, C.G. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int*, 2006. 97: 734.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16536764/>
 67. Jacobsen, S.J., et al. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. *J Urol*, 1999. 162: 1301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10492184/>
 68. Lim, K.B., et al. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostate volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. *Int J Urol*, 2006. 13: 1509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118026/>
 69. Meigs, J.B., et al. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol*, 2001. 54: 935.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11520654/>
 70. Gerber, G.S., et al. Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1997. 49: 697.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145973/>
 71. Oelke, M., et al. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415947/>
 72. Comiter, C.V., et al. Urodynamic risk factors for renal dysfunction in men with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. *J Urol*, 1997. 158: 181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9186351/>
 73. Koch, W.F., et al. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1996. 155: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490828/>
 74. Rule, A.D., et al. The association between benign prostatic hyperplasia and chronic kidney disease in community-dwelling men. *Kidney Int*, 2005. 67: 2376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882282/>
 75. Hong, S.K., et al. Chronic kidney disease among men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2010. 105: 1424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874305/>
 76. Lee, J.H., et al. Relationship of estimated glomerular filtration rate with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia measures in middle-aged men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2013. 82: 1381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24063940/>
 77. Mebust, W.K., et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol*, 1989. 141: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2643719/>
 78. Rule, A.D., et al. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. *J Urol*, 2005. 174: 1317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145411/>
 79. Sullivan, M.P., et al. Detrusor contractility and compliance characteristics in adult male patients with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. *J Urol*, 1996. 155: 1995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618307/>
 80. Oelke, M., et al. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. *Eur Urol*, 2007. 52: 827.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17207910/>
 81. Emberton, M. Definition of at-risk patients: dynamic variables. *BJU Int*, 2006. 97 Suppl 2: 12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507047/>
 82. Mochtar, C.A., et al. Post-void residual urine volume is not a good predictor of the need for invasive therapy among patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2006. 175: 213.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406914/>
83. Jorgensen, J.B., et al. Age-related variation in urinary flow variables and flow curve patterns in elderly males. *Br J Urol*, 1992. 69: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1373664/>
 84. Kranse, R., et al. Causes for variability in repeated pressure-flow measurements. *Urology*, 2003. 61: 930.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736007/>
 85. Reynard, J.M., et al. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Br J Urol*, 1998. 82: 619.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9839573/>
 86. Idzenga, T., et al. Accuracy of maximum flow rate for diagnosing bladder outlet obstruction can be estimated from the ICS nomogram. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17600368/>
 87. Siroky, M.B., et al. The flow rate nomogram: I. Development. *J Urol*, 1979. 122: 665.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/159366/>
 88. Siroky, M.B., et al. The flow rate nomogram: II. Clinical correlation. *J Urol*, 1980. 123: 208.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7354519/>
 89. Grossfeld, G.D., et al. Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging. *Radiol Clin North Am*, 2000. 38: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10664665/>
 90. Thorpe, A., et al. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet*, 2003. 361: 1359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12711484/>
 91. Wilkinson, A.G., et al. Is pre-operative imaging of the urinary tract worthwhile in the assessment of prostatism? *Br J Urol*, 1992. 70: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1379105/>
 92. Loch, A.C., et al. Technical and anatomical essentials for transrectal ultrasound of the prostate. *World J Urol*, 2007. 25: 361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17701043/>
 93. Stravodimos, K.G., et al. TRUS versus transabdominal ultrasound as a predictor of enucleated adenoma weight in patients with BPH: a tool for standard preoperative work-up? *Int Urol Nephrol*, 2009. 41: 767.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19350408/>
 94. Shoukry, I., et al. Role of uroflowmetry in the assessment of lower urinary tract obstruction in adult males. *Br J Urol*, 1975. 47: 559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1191927/>
 95. Anikwe, R.M. Correlations between clinical findings and urinary flow rate in benign prostatic hypertrophy. *Int Surg*, 1976. 61: 392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/61184/>
 96. el Din, K.E., et al. The correlation between bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms as measured by the international prostate symptom score. *J Urol*, 1996. 156: 1020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8709300/>
 97. Oelke, M., et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2008. 54: 419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325657/>
 98. Oh, M.M., et al. Is there a correlation between the presence of idiopathic detrusor overactivity and the degree of bladder outlet obstruction? *Urology*, 2011. 77: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934743/>
 99. Jeong, S.J., et al. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Underactivity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. *Korean J Urol*, 2012. 53: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670194/>
 100. Thomas, A.W., et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. *BJU Int*, 2004. 93: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15049984/>
 101. Al-Hayek, S., et al. Natural history of detrusor contractility--minimum ten-year urodynamic followup in men with bladder outlet obstruction and those with detrusor. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2004: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15545204/>
 102. Thomas, A.W., et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2005. 174: 1887.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16217330/>

103. Drake, M.J., et al. Diagnostic Assessment of Lower Urinary Tract Symptoms in Men Considering Prostate Surgery: A Noninferiority Randomised Controlled Trial of Urodynamics in 26 Hospitals. *Eur J*, 2020. 78: 701. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616406/>
104. Aiello, M., et al. Quality control of uroflowmetry and urodynamic data from two large multicenter studies of male lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 1170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187720/>
105. Blok, B., et al. EAU Guidelines on Neuro-urology. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, 2022. <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/>
106. Kojima, M., et al. Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 1997. 50: 548. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9338730/>
107. Chia, S.J., et al. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. *BJU Int*, 2003. 91: 371. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12603417/>
108. Keqin, Z., et al. Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement. *Urology*, 2007. 70: 1096. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158025/>
109. Mariappan, P., et al. Intravesical prostatic protrusion is better than prostate volume in predicting the outcome of trial without catheter in white men presenting with acute urinary retention: a prospective clinical study. *J Urol*, 2007. 178: 573. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17570437/>
110. Tan, Y.H., et al. Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urine retention. *J Urol*, 2003. 170: 2339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634410/>
111. Arnolds, M., et al. Positioning invasive versus noninvasive urodynamics in the assessment of bladder outlet obstruction. *Curr Opin Urol*, 2009. 19: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19057217/>
112. Manieri, C., et al. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *J Urol*, 1998. 159: 761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474143/>
113. Kessler, T.M., et al. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men-can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? *J Urol*, 2006. 175: 2170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697831/>
114. Blatt, A.H., et al. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction. *J Urol*, 2008. 179: 2275. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423703/>
115. Oelke, M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on noninvasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20432327/>
116. Kojima, M., et al. Ultrasonic estimation of bladder weight as a measure of bladder hypertrophy in men with infravesical obstruction: a preliminary report. *Urology*, 1996. 47: 942. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8677600/>
117. Kojima, M., et al. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. *J Urol*, 1997. 157: 476. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996337/>
118. Akino, H., et al. Ultrasound-estimated bladder weight predicts risk of surgery for benign prostatic hyperplasia in men using alpha-adrenoceptor blocker for LUTS. *Urology*, 2008. 72: 817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18597835/>
119. McIntosh, S.L., et al. Noninvasive assessment of bladder contractility in men. *J Urol*, 2004. 172: 1394. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371853/>
120. Drinnan, M.J., et al. Inter-observer agreement in the estimation of bladder pressure using a penile cuff. *Neurourol Urodyn*, 2003. 22: 296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12808703/>
121. Griffiths, C.J., et al. A nomogram to classify men with lower urinary tract symptoms using urine flow and noninvasive measurement of bladder pressure. *J Urol*, 2005. 174: 1323. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145412/>

122. Clarkson, B., et al. Continuous non-invasive measurement of bladder voiding pressure using an experimental constant low-flow test. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190105/>
123. Van Mastrigt, R., et al. Towards a noninvasive urodynamic diagnosis of infravesical obstruction. *BJU Int*, 1999. 84: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444152/>
124. Pel, J.J., et al. Development of a non-invasive strategy to classify bladder outlet obstruction in male patients with LUTS. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857664/>
125. Shinbo, H., et al. Application of ultrasonography and the resistive index for evaluating bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*, 2011. 12: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475953/>
126. Ku, J.H., et al. Correlation between prostatic urethral angle and bladder outlet obstruction index in patients with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2010. 75: 1467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19962734/>
127. Malde, S., et al. Systematic Review of the Performance of Noninvasive Tests in Diagnosing Bladder Outlet Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687821/>
128. Els, M., et al. Prospective comparison of the novel visual prostate symptom score (VPSS) versus the international prostate symptom score (IPSS), and assessment of patient pain perception with regard to transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Int Braz J Urol*, 2019. 45: 137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620160/>
129. Sanman, K.N., et al. Can new, improvised Visual Prostate Symptom Score replace the International Prostate Symptom Score? Indian perspective. *Indian J Urol*, 2020. 36: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32549664/>
130. Grosso, G., et al. The Potential Role of MicroRNAs as Biomarkers in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 497.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398458/>
131. Ball, A.J., et al. The natural history of untreated "prostatism". *Br J Urol*, 1981. 53: 613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6172172/>
132. Kirby, R.S. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology*, 2000. 56: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074195/>
133. Isaacs, J.T. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostate Suppl*, 1990. 3: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1689166/>
134. Netto, N.R., Jr., et al. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology*, 1999. 53: 314.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933046/>
135. Flanigan, R.C., et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol*, 1998. 160: 12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9628595/>
136. Wasson, J.H., et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. *N Engl J Med*, 1995. 332: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7527493/>
137. Brown, C.T., et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ*, 2007. 334: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118949/>
138. Yap, T.L., et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int*, 2009. 104: 1104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19485993/>
139. Albarqouni, L., et al. Self-Management for Men With Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 2021. 19: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685877/>
140. Brown, C.T., et al. Defining the components of a self-management programme for men with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur Urol*, 2004. 46: 254.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245822/>

141. Michel, M.C., et al. Alpha1-, alpha2-and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol*, 2006. 147 Suppl 2: S88.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16465187/>
142. Kortmann, B.B., et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology*, 2003. 62: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12837408/>
143. Barendrecht, M.M., et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17638312/>
144. Djavan, B., et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2004. 64: 1081.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596173/>
145. Michel, M.C., et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 1998. 1: 332.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12496876/>
146. Fusco, F., et al. alpha1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. *Eur J*, 2016. 69: 1091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831507/>
147. Boyle, P., et al. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2001. 58: 717.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711348/>
148. Roehrborn, C.G. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2006. 9: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304557/>
149. Roehrborn, C.G., et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*, 2008. 179: 616.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082216/>
150. Roehrborn, C.G., et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*, 2010. 57: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825505/>
151. Creta, M., et al. Detrusor overactivity and underactivity: implication for lower urinary tract symptoms related to benign prostate hyperplasia diagnosis and treatment. *Minerva Urol Nephrol*, 2020. 73: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026666/>
152. Karavitakis, M., et al. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J*, 2019. 75: 788.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773327/>
153. Nickel, J.C., et al. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alphaadrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract*, 2008. 62: 1547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18822025/>
154. Barendrecht, M.M., et al. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int*, 2005. 95 Suppl 4: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15871732/>
155. Chapple, C.R., et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo-and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*, 2011. 59: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109344/>
156. Welk, B., et al. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective alpha antagonist: a population based cohort study. *BMJ*, 2015. 351: h5398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26502947/>
157. Chang, D.F., et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg*, 2005. 31: 664.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15899440/>
158. Chatziralli, I.P., et al. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 2011. 118: 730.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168223/>

159. van Dijk, M.M., et al. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs*, 2006. 66: 287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16526818/>
160. Gacci, M., et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2014. 11: 1554.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708055/>
161. Andriole, G., et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2004. 172: 1399.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371854/>
162. Rittmaster, R.S., et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81: 814.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636309/>
163. Naslund, M.J., et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*, 2007. 29: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379044/>
164. Andersen, J.T., et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A twoyear placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology*, 1995. 46: 631.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7495111/>
165. Kirby, R.S., et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*, 2003. 61: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559281/>
166. Lepor, H., et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 335: 533.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8684407/>
167. Marberger, M.J. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology*, 1998. 51: 677.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9610579/>
168. McConnell, J.D., et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 338: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9475762/>
169. Nickel, J.C., et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ*, 1996. 155: 1251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911291/>
170. Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2002. 60: 434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12350480/>
171. Nickel, J.C., et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int*, 2011. 108: 388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631695/>
172. Boyle, P., et al. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology*, 1996. 48: 398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804493/>
173. Gittelman, M., et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. *J Urol*, 2006. 176: 1045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890688/>
174. Roehrborn, C.G., et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*, 2005. 96: 572.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16104912/>
175. Roehrborn, C.G., et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol*, 2009. 55: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19013011/>
176. Roehrborn, C.G. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int*, 2008. 101 Suppl 3: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307681/>

177. Andersen, J.T., et al. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1997. 49: 839.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187688/>
178. Kirby, R.S., et al. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol*, 1993. 24: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7689971/>
179. Tammela, T.L., et al. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1995. 154: 1466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7544845/>
180. Donohue, J.F., et al. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol*, 2002. 168: 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394700/>
181. Khwaja, M.A., et al. The Effect of Two Weeks Preoperative Finasteride Therapy in Reducing Prostate Vascularity. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2016. 26: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975954/>
182. Corona, G., et al. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5alpha-reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. *Andrology*, 2017. 5: 671.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453908/>
183. Andriole, G.L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362: 1192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20357281/>
184. Thompson, I.M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824459/>
185. Hsieh, T.F., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors did not increase the risk of cardiovascular diseases in patients with benign prostate hyperplasia: a five-year follow-up study. *PLoS One*, 2015. 10: e0119694.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803433/>
186. Skeldon, S.C., et al. The Cardiovascular Safety of Dutasteride. *J Urol*, 2017. 197: 1309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866006/>
187. Wei, L., et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5alpha-reductase inhibitors: Population based cohort study. *BMJ (Online)*, 2019. 365: 11204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30971393/>
188. Chess-Williams, R., et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol*, 2001. 21: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12123469/>
189. Matsui, M., et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000. 97: 9579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944224/>
190. Kono, M., et al. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol*, 2006. 175: 353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406941/>
191. Wuest, M., et al. Effect of rilmakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2005. 372: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16283254/>
192. Goldfischer, E.R., et al. Efficacy and safety of oxybutynin topical gel 3% in patients with urgency and/or mixed urinary incontinence: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24133005/>
193. Baldwin, C.M., et al. Transdermal oxybutynin. *Drugs*, 2009. 69: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19275276/>
194. Chapple, C.R., et al. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol*, 2006. 49: 651.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530611/>
195. Michel, M.C., et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol*, 2002. 168: 1027.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187215/>
196. Chapple, C., et al. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review. *Curr Med Res Opin*, 2015. 31: 1201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798911/>
197. Dmochowski, R., et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol*, 2007. 51: 1054.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097217/>

198. Herschorn, S., et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology*, 2010. 75: 1149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19914702/>
199. Hofner, K., et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*, 2007. 25: 627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906864/>
200. Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int*, 2006. 97: 1003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16643482/>
201. Kaplan, S.A., et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *Jama*, 2006. 296: 2319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17105794/>
202. Kaplan, S.A., et al. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2005. 174: 2273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280803/>
203. Kaplan, S.A., et al. Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported outcomes. *Aging Male*, 2010. 13: 100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001469/>
204. Gacci, M., et al. Tolterodine in the Treatment of Male LUTS. *Curr Urol Rep*, 2015. 16: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26149965/>
205. Roehrborn, C.G., et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology*, 2008. 72: 1061.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18817961/>
206. Yokoyama, T., et al. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol*, 2009. 43: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19396723/>
207. Abrams, P., et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2006. 175: 999.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469601/>
208. Andersson, K.E. On the Site and Mechanism of Action of beta3-Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int Neurourol J*, 2017. 21: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361520/>
209. Chapple, C.R., et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*, 2013. 63: 296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23195283/>
210. Herschorn, S., et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*, 2013. 82: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769122/>
211. Khullar, V., et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*, 2013. 63: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182126/>
212. Nitti, V.W., et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*, 2013. 189: 1388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079373/>
213. Yamaguchi, O., et al. Efficacy and Safety of the Selective beta3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. *Low Urin Tract Symptoms*, 2015. 7: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663687/>
214. Sebastianelli, A., et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol*, 2018. 25: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205506/>
215. Liao, C.H., et al. Mirabegron 25mg Monotherapy Is Safe but Less Effective in Male Patients With Overactive Bladder and Bladder Outlet Obstruction. *Urology*, 2018. 117: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630956/>

216. Drake, M.J., et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol*, 2016. 70: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26965560/>
217. Kuo, H.C., et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-and activecontrolled, multicenter study of mirabegron, a beta3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25130281/>
218. Abrams, P., et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). *World J Urol*, 2017. 35: 827.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514371/>
219. Khullar, V., et al. Patient-reported outcomes with the beta3 -adrenoceptor agonist mirabegron in a phase III trial in patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26288118/>
220. Yamaguchi, O., et al. Safety and efficacy of mirabegron as 'add-on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). *BJU Int*, 2015. 116: 612.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25639296/>
221. White, W.B., et al. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. *J Am Soc Hypertens*, 2018. 12: 768.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181042/>
222. Nitti, V.W., et al. Urodynamics and safety of the beta(3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2013. 190: 1320.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727415/>
223. Lee, Y.K., et al. Safety and therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg in older patients with overactive bladder and multiple comorbidities. *Geriatr Gerontol Int*, 2018. 18: 1330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931793/>
224. Wagg, A., et al. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin*, 2016. 32: 621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26828974/>
225. Wagg, A., et al. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged ≥ 65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur J*, 2020. 77: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733990/>
226. Herschorn, S., et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int*, 2017. 120: 562.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418102/>
227. Chapple, C.R., et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur J*, 2017. 72: 389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196724/>
228. Staskin, D., et al. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. *J Urol*, 2020. 204: 316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068484/>
229. Giuliano, F., et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2013. 63: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23018163/>
230. Morelli, A., et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med*, 2011. 8: 2746.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812935/>
231. Vignozzi, L., et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostate*, 2013. 73: 1391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23765639/>
232. Nagasubramanian, S., et al. Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. *BJU Int*, 2020. 125: 718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32012409/>

233. Pattanaik, S., et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 11: CD010060.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480763/>
234. Guo, B., et al. Comparative effectiveness of tadalafil versus tamsulosin in treating lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostate hyperplasia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Sci Monit*, 2020. 26: e923179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327621/>
235. Gacci, M., et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2012. 61: 994.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405510/>
236. Wang, Y., et al. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms*, 2018. 10: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341503/>
237. Oelke, M., et al. Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo controlled studies. *J Urol*, 2015. 193: 1581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25437533/>
238. Donatucci, C.F., et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int*, 2011. 107: 1110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21244606/>
239. Porst, H., et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology*, 2013. 82: 667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876588/>
240. Brock, G.B., et al. Direct effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms versus indirect effects mediated through erectile dysfunction symptom improvement: integrated data analyses from 4 placebo controlled clinical studies. *J Urol*, 2014. 191: 405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096120/>
241. Roehrborn, C.G., et al. Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2014. 191: 1045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445278/>
242. Oelke, M., et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged ≥ 75 years: integrated analyses of pooled data from multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *BJU Int*, 2017. 119: 793.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988986/>
243. Dmochowski, R., et al. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol*, 2013. 189: S135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234619/>
244. Chen, P.-C., et al. Combination alpha blocker and phosphodiesterase 5 inhibitor versus alphablocker monotherapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostate hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Urol Sci*, 2020. 31: 99.
<https://www.e-urol-sci.com/article.asp?issn=1879-5226;year=2020;volume=31;issue=3;spage=99;epage=107;aulast=Chen>
245. Casabe, A., et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2014. 191: 727.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096118/>
246. EMA, Tadalafil Lilly : EPAR -Product Information, European Medicine Agency, Ed. 2017.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcirca>
247. Salonia, A.B., et al. Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology, 2021.
<https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>
248. Madersbacher, S., et al. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol*, 2008. 18: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18090484/>
249. Buck, A.C. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol*, 2004. 172: 1792.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540722/>

250. Levin, R.M., et al. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res*, 2000. 28: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10929430/>
251. Habib, F.K., et al. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004. 7: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15289814/>
252. Scaglione, F., et al. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5 α -reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology*, 2008. 82: 270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18849646/>
253. De Monte, C., et al. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. *BMC Urol*, 2014. 14: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25112532/>
254. EMA. European Union monographs for Herbal Medicinal Products.
[https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographslist-entries#:~:text=A%20European%20Union%20\(EU\)%20herbal,preparations%20intended%20for%20medicinal%20use.](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographslist-entries#:~:text=A%20European%20Union%20(EU)%20herbal,preparations%20intended%20for%20medicinal%20use.)
255. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus. EMA/HMPC/280079/2013, 2015.
256. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Cucurbita pepo* L., semen. EMA/HMPC/136024/2010, 2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monographcucurbita-pepo-l-semen_en.pdf
257. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Prunus africana* (Hook f.) Kalkm., cortex. EMA/HMPC/680626/2013, 2016.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbalmonograph-prunus-africana-hook-f-kalkm-cortex_en.pdf
258. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., their hybrids or their mixtures, radix. EMA/HMPC/461160/2008, 2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monographurtica-dioica-l-urtica-urens-l-their-hybrids-their-mixtures-radix_en.pdf
259. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Epilobium angustifolium* L. and/or *Epilobium parviflorum* Schreb., herba EMA/HMPC/712511/2014, 2015.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbalmonograph-epilobium-angustifolium-l/epilobium-parviflorum-schreb-herba_en.pdf
260. Tacklind, J., et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD001423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370565/>
261. Novara, G., et al. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*, 2016. 2: 553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723522/>
262. Vela-Navarrete, R., et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon((R))) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int*, 2018. 122: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29694707/>
263. Russo, G.I., et al. Clinical Efficacy of *Serenoa repens* Versus Placebo Versus Alpha-blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Enlargement: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Placebo-controlled Clinical Trials. *Eur Urol Focus*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952967/>
264. Boeri, L., et al. Clinically Meaningful Improvements in LUTS/BPH Severity in Men Treated with Silodosin Plus Hexanic Extract of *Serenoa Repens* or Silodosin Alone. *Sci Rep*, 2017. 7: 15179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123161/>
265. Debruyne, F.M., et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol*, 1998. 34: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9732187/>
266. Barkin, J., et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol*, 2003. 44: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14499682/>

267. Nickel, J.C., et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J*, 2008. 2: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18542722/>
268. Athanasopoulos, A., et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol*, 2003. 169: 2253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771763/>
269. Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart((R))) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int*, 2015. 116: 450.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25565364/>
270. Roehrborn, C.G., et al. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. *BJU Int*, 2014. 113: 623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127818/>
271. Kaplan, S.A., et al. Time Course of Incident Adverse Experiences Associated with Doxazosin, Finasteride and Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: The MTOPS Trial. *J Urol*, 2016. 195: 1825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678956/>
272. Chapple, C., et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol*, 2009. 56: 534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19070418/>
273. Kaplan, S.A., et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol*, 2009. 182: 2825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19837435/>
274. Lee, J.Y., et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int*, 2004. 94: 817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15476515/>
275. Lee, K.S., et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol*, 2005. 174: 1334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145414/>
276. MacDiarmid, S.A., et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc*, 2008. 83: 1002.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18775200/>
277. Saito, H., et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg*, 1999. 12: 525.
278. Yang, Y., et al. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolteradine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J (Engl)*, 2007. 120: 370.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17376305/>
279. van Kerrebroeck, P., et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol*, 2013. 64: 1003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23932438/>
280. Maruyama, O., et al. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. *Int J Urol*, 2006. 13: 1280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17010005/>
281. Lee, H.N., et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *International Journal of Clinical Practice*, 2015. 69: 444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25363606/>
282. Kaplan, S.A., et al. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving alpha-blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int*, 2012. 109: 1831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21966995/>

283. Kim, T.H., et al. Comparison of the efficacy and safety of tolterodine 2 mg and 4 mg combined with an alpha-blocker in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder: a randomized controlled trial. *BJU Int*, 2016. 117: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26305143/>
284. Athanasopoulos, A., et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol*, 2011. 60: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497434/>
285. Kaplan, S.A., et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract*, 2011. 65: 487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21210910/>
286. Kim, H.J., et al. Efficacy and Safety of Initial Combination Treatment of an Alpha Blocker with an Anticholinergic Medication in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Lower Urinary Tract Symptoms: Updated Meta-Analysis. *PLoS One*, 2017. 12: e0169248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28072862/>
287. Van Kerrebroeck, P., et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol*, 2013. 64: 398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537687/>
288. Drake, M.J., et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: Results from the NEPTUNE study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur J*, 2015. 67: 262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070148/>
289. Drake, M.J., et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. *BJU Int*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25907003/>
290. Rees, J., et al. Vesomni improves the quality of life in men with lower urinary tract symptoms in routine clinical practice in Europe. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 981.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30801782/>
291. Burgio, K.L., et al. Effectiveness of Combined Behavioral and Drug Therapy for Overactive Bladder Symptoms in Men: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Int Med*, 2020. 180: 411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31930360/>
292. Drake, M.J., et al. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One*, 2017. 12: e0170726.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166296/>
293. Gong, M., et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2015. 31: 1781.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26211817/>
294. Kaplan, S.A., et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol*, 2013. 63: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22831853/>
295. Kakizaki, H., et al. Mirabegron Add-on Therapy to Tamsulosin for the Treatment of Overactive Bladder in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Study (MATCH). *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 729.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718957/>
296. Kaplan, S.A., et al. Efficacy and Safety of Mirabegron versus Placebo Add-On Therapy in Men with Overactive Bladder Symptoms Receiving Tamsulosin for Underlying Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized, Phase 4 Study (PLUS). *J Urol*, 2020. 203: 1163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895002/>
297. Ichihara, K., et al. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol*, 2015. 193: 921.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254938/>
298. Van Gelderen, M., et al. Absence of clinically relevant cardiovascular interaction upon add-on of mirabegron or tamsulosin to an established tamsulosin or mirabegron treatment in healthy middleaged to elderly men. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014. 52: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24755125/>

299. Soliman, M.G., et al. Efficacy and safety of mirabegron versus solifenacin as additional therapy for persistent OAB symptoms after tamsulosin monotherapy in men with probable BPO. *World J Urol*, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869151/>
300. Speakman, M.J., et al. What Is the Required Certainty of Evidence for the Implementation of Novel Techniques for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction? *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204291/>
301. Issa, M.M. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *J Endourol*, 2008. 22: 1587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721041/>
302. Rassweiler, J., et al. Bipolar transurethral resection of the prostate--technical modifications and early clinical experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2007. 16: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17365673/>
303. Cornu, J.N., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol*, 2015. 67: 1066. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972732/>
304. Reich, O., et al. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol*, 2006. 49: 970. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481092/>
305. Madersbacher, S., et al. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int*, 1999. 83: 227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10233485/>
306. Madersbacher, S., et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol*, 2005. 47: 499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774249/>
307. Eredics, K., et al. Reoperation Rates and Mortality After Transurethral and Open Prostatectomy in a Long-term Nationwide Analysis: Have We Improved Over a Decade? *Urology*, 2018. 118: 152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29733869/>
308. Alexander, C.E., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 2019: CD009629. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009629.pub4/full>
309. Mamoulakis, C., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol*, 2009. 56: 798. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19595501/>
310. Burke, N., et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. *Urology*, 2010. 75: 1015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854492/>
311. Omar, M.I., et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). *BJU Int*, 2014. 113: 24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053602/>
312. Inzunza, G., et al. Bipolar or monopolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia? *Medwave*, 2018. 18: e7134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29351269/>
313. Treharne, C., et al. Economic Value of the Transurethral Resection in Saline System for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in England and Wales: Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-Consequence Model. *Eur Urol Focus*, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753756/>
314. Autorino, R., et al. Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol*, 2009. 55: 922. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185975/>
315. Chen, Q., et al. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostate: results of a randomized trial with a 2-year follow-up. *BJU Int*, 2010. 106: 1339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20477825/>
316. Fagerstrom, T., et al. Complications and clinical outcome 18 months after bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate. *J Endourol*, 2011. 25: 1043. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21568691/>
317. Geavlete, B., et al. Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP-A prospective, randomized, long-term comparison. *Urology*, 2011. 78: 930. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802121/>

318. Giulianelli, R., et al. Comparative randomized study on the efficaciousness of endoscopic bipolar prostate resection versus monopolar resection technique. 3 year follow-up. *Arch Ital Urol Androl*, 2013. 85: 86.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820656/>
319. Mamoulakis, C., et al. Midterm results from an international multicentre randomised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol*, 2013. 63: 667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23102675/>
320. Xie, C.Y., et al. Five-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Yonsei Med J*, 2012. 53: 734.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22665339/>
321. Komura, K., et al. Incidence of urethral stricture after bipolar transurethral resection of the prostate using TURis: results from a randomised trial. *BJU Int*, 2015. 115: 644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24909399/>
322. Kumar, N., et al. Prospective Randomized Comparison of Monopolar TURP, Bipolar TURP and Photoselective Vaporization of the Prostate in Patients with Benign Prostatic Obstruction: 36 Months Outcome. *Low Urin Tract Symptoms*, 2018. 10: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168018/>
323. Huang, S.-W., et al. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2019. 367: l5919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727627/>
324. National Institute for Health and Care Excellence. The TURis system for transurethral resection of the prostate. NICE Guidelines, 2015.
<https://www.nice.org.uk/guidance/mtg23>
325. Reich, O., et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol*, 2008. 180: 246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18499179/>
326. Rassweiler, J., et al. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol*, 2006. 50: 969.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469429/>
327. Stucki, P., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial focusing on bleeding complications. *J Urol*, 2015. 193: 1371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25464004/>
328. Akman, T., et al. Effects of bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate on urinary and erectile function: a prospective randomized comparative study. *BJU Int*, 2013. 111: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672229/>
329. El-Assmy, A., et al. Erectile and ejaculatory functions changes following bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol*, 2018. 50: 1569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083842/>
330. Mamoulakis, C., et al. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate: evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting. *BJU Int*, 2013. 112: 109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490008/>
331. Ruhle, A., et al. Safety and Effectiveness of Bipolar Transurethral Resection of the Prostate in Patients under Ongoing Oral Anticoagulation with Coumarins or Antiplatelet Drug Therapy Compared to Patients Without Anticoagulation/Antiplatelet Therapy. *J Endourol*, 2019. 33: 455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834782/>
332. Riedinger, C.B., et al. The impact of surgical duration on complications after transurethral resection of the prostate: an analysis of NSQIP data. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019. 22: 303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385836/>
333. Bach, T., et al. Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences. *Eur Urol*, 2012. 61: 317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033173/>
334. Xia, S.J., et al. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Eur Urol*, 2008. 53: 382.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17566639/>
335. Jiang, H., et al. Safety and Efficacy of Thulium Laser Prostatectomy Versus Transurethral Resection of Prostate for Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis. *Low Urin Tract Symptoms*, 2016. 8: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27619781/>
336. Zhang, X., et al. Different lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a network metaanalysis. *Scientific reports*, 2016. 6: 23503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009501/>

337. Zhu, Y., et al. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate for benign prostatic obstruction: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2015. 33: 509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25298242/>
338. Zhao, C., et al. Thulium Laser Resection Versus Plasmakinetic Resection of Prostates in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis. *J Laparoend Adv Surg Tech Part A*, 2016. 26: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500451/>
339. Deng, Z., et al. Thulium laser VapoResection of the prostate versus traditional transurethral resection of the prostate or transurethral plasmakinetic resection of prostate for benign prostatic obstruction: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2018. 36: 1355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651642/>
340. Lan, Y., et al. Thulium (Tm:YAG) laser vaporesction of prostate and bipolar transurethral resection of prostate in patients with benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 2018. 33: 1411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947009/>
341. Hashim, H., et al. Thulium laser transurethral vaporesction of the prostate versus transurethral resection of the prostate for men with lower urinary tract symptoms or urinary retention (UNBLOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2020. 396: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622397/>
342. Cui, D., et al. A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. *World J Urol*, 2014. 32: 683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23913094/>
343. Sun, F., et al. Long-term results of thulium laser resection of the prostate: a prospective study at multiple centers. *World J Urol*, 2015. 33: 503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25487702/>
344. Worthington, J., et al. Thulium laser transurethral vaporesction versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic obstruction: The UNBLOCS RCT. *Health Tech Ass*, 2020. 24: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901611/>
345. Yang, Z., et al. Thulium laser enucleation versus plasmakinetic resection of the prostate: a randomized prospective trial with 18-month follow-up. *Urology*, 2013. 81: 396.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374815/>
346. Wei, H., et al. Thulium laser resection versus plasmakinetic resection of prostates larger than 80 ml. *World J Urol*, 2014. 32: 1077.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264126/>
347. Sener, T.E., et al. Thulium laser vaporesction of the prostate: Can we operate without interrupting oral antiplatelet/ anticoagulant therapy? *Invest Clin Urol*, 2017. 58: 192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480345/>
348. Bansal, A., et al. Holmium Laser vs Monopolar Electrocautery Bladder Neck Incision for Prostates Less Than 30 Grams: A Prospective Randomized Trial. *Urology*, 2016. 93: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27058689/>
349. Lourenco, T., et al. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol*, 2010. 28: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20033744/>
350. Kuntz, R.M., et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol*, 2008. 53: 160.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869409/>
351. Naspro, R., et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol*, 2006. 50: 563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16713070/>
352. Skolarikos, A., et al. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol*, 2008. 22: 2333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18837655/>
353. Varkarakis, I., et al. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology*, 2004. 64: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302484/>
354. Gratzke, C., et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol*, 2007. 177: 1419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382744/>

355. Chen, S., et al. Plasmakinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: a randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. *Eur Urol*, 2014. 66: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24502959/>
356. Li, M., et al. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2015. 10: e0121265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826453/>
357. Lin, Y., et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol*, 2016. 34: 1207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699627/>
358. Ou, R., et al. Transurethral enucleation and resection of the prostate vs transvesical prostatectomy for prostate volumes >80 mL: a prospective randomized study. *BJU Int*, 2013. 112: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795788/>
359. Rao, J.M., et al. Plasmakinetic enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia >80 mL: 12-month follow-up results of a randomized clinical trial. *Urology*, 2013. 82: 176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601443/>
360. Geavlete, B., et al. Bipolar vaporization, resection, and enucleation versus open prostatectomy: optimal treatment alternatives in large prostate cases? *J Endourol*, 2015. 29: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25111385/>
361. Geavlete, B., et al. Bipolar plasma enucleation of the prostate vs open prostatectomy in large benign prostatic hyperplasia cases-a medium term, prospective, randomized comparison. *BJU Int*, 2013. 111: 793.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23469933/>
362. Salonia, A., et al. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. *Urology*, 2006. 68: 302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904441/>
363. Zhang, Y., et al. Transurethral holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 g. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2007. 13: 1091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18284057/>
364. Tubaro, A., et al. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2001. 166: 172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435849/>
365. Neill, M.G., et al. Randomized trial comparing holmium laser enucleation of prostate with plasmakinetic enucleation of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2006. 68: 1020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095078/>
366. Li, K., et al. A Novel Modification of Transurethral Enucleation and Resection of the Prostate in Patients With Prostate Glands Larger than 80 mL: Surgical Procedures and Clinical Outcomes. *Urology*, 2018. 113: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203184/>
367. Zhao, Z., et al. A prospective, randomised trial comparing plasmakinetic enucleation to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: three-year follow-up results. *Eur Urol*, 2010. 58: 752.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800340/>
368. Zhang, K., et al. Plasmakinetic Vapor Enucleation of the Prostate with Button Electrode versus Plasmakinetic Resection of the Prostate for Benign Prostatic Enlargement >90 ml: Perioperative and 3-Month Follow-Up Results of a Prospective, Randomized Clinical Trial. *Urol Int*, 2015. 95: 260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044933/>
369. Wang, Z., et al. A prospective, randomised trial comparing transurethral enucleation with bipolar system (TUEB) to monopolar resectoscope enucleation of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Biomed Res*, 2017. 28.
<https://www.alliedacademies.org/abstract/a-prospective-randomised-trial-comparing-transurethralenucleation-with-bipolar-system-tueb-to-monopolar-resectoscope-enucleation--7722.html>
370. Ran, L., et al. Comparison of fluid absorption between transurethral enucleation and transurethral resection for benign prostate hyperplasia. *Urol Int*, 2013. 91: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23571450/>
371. Luo, Y.H., et al. Plasmakinetic enucleation of the prostate vs plasmakinetic resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: comparison of outcomes according to prostate size in 310 patients. *Urology*, 2014. 84: 904.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25150180/>

372. Zhu, L., et al. Electrosurgical enucleation versus bipolar transurethral resection for prostates larger than 70 ml: a prospective, randomized trial with 5-year followup. *J Urol*, 2013. 189: 1427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123549/>
373. Tian, J., et al. Comparative study of the effectiveness and safety of transurethral bipolar plasmakinetic enucleation of the prostate and transurethral bipolar plasmakinetic resection of the prostate for massive benign prostate hyperplasia (>80 ml). *Med Sci Monitor*, 2020. 26: e921272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339160/>
374. Samir, M., et al. Two-year Follow-up in Bipolar Transurethral Enucleation and Resection of the Prostate in Comparison with Bipolar Transurethral Resection of the Prostate in Treatment of Large Prostates. Randomized Controlled Trial. *Urology*, 2019. 133: 192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404581/>
375. Zhang, Y., et al. Efficacy and safety of enucleation vs. resection of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816336/>
376. Arcaniolo, D., et al. Bipolar endoscopic enucleation versus bipolar transurethral resection of the prostate: an ESUT systematic review and cumulative analysis. *World J Urol*, 2020. 38: 1177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31346761/>
377. Liu, Q.-L., et al. Comparison of the Transurethral Resection of the Prostate by Traditional Versus Preserved Urethral Mucosa of the Prostatic Apex. *J Endourol*, 2020. 34: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31964193/>
378. Gilling, P.J., et al. Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *J Endourol*, 1995. 9: 151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7633476/>
379. Tan, A., et al. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. *Br J Surg*, 2007. 94: 1201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17729384/>
380. Yin, L., et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endourol*, 2013. 27: 604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23167266/>
381. Qian, X., et al. Functional outcomes and complications following B-TURP versus HoLEP for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a review of the literature and Meta-analysis. *Aging Male*, 2017. 20: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368238/>
382. Gilling, P.J., et al. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int*, 2012. 109: 408.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883820/>
383. Chen, Y.B., et al. A prospective, randomized clinical trial comparing plasmakinetic resection of the prostate with holmium laser enucleation of the prostate based on a 2-year followup. *J Urol*, 2013. 189: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174256/>
384. Gu, M., et al. Comparison of Holmium Laser Enucleation and Plasmakinetic Resection of Prostate: A Randomized Trial with 72-Month Follow-Up. *J Endourol*, 2018. 32: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239228/>
385. Elshal, A.M., et al. Randomised trial of bipolar resection vs holmium laser enucleation vs Greenlight laser vapo-enucleation of the prostate for treatment of large benign prostate obstruction: 3-years outcomes. *BJU Int*, 2020. 126: 731.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32633020/>
386. Higazy, A., et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus bipolar transurethral enucleation of the prostate in management of benign prostatic hyperplasia: A randomized controlled trial. *Int J Urol*, 2021. 28: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327043/>
387. Heidar, N.A., et al. Laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: perioperative outcomes from the ACS NSQIP database. *World J Urol*, 2020. 38: 2891.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036397/>
388. Lourenco, T., et al. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *Bmj*, 2008. 337: a449.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18595932/>
389. Huang, K.C., et al. Combination of Thulium Laser Incision and Bipolar Resection Offers Higher Resection Velocity than Bipolar Resection Alone in Large Prostates. *Urol J*, 2019. 16: 397.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318570/>

390. Bozzini, G., et al. A prospective multicenter randomized comparison between Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP) and Thulium Laser Enucleation of the Prostate (ThuLEP). *World J Urol*, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997262/>
391. El Tayeb, M.M., et al. Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Patients Requiring Anticoagulation. *J Endourol*, 2016. 30: 805. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27065437/>
392. Sun, J., et al. Safety and feasibility study of holmium laser enucleation of the prostate (HOLEP) on patients receiving dual antiplatelet therapy (DAPT). *World J Urol*, 2018. 36: 271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138929/>
393. Briganti, A., et al. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J Urol*, 2006. 175: 1817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600770/>
394. Li, Z., et al. The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e3862. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310968/>
395. Elshal, A.M., et al. Prospective controlled assessment of men's sexual function changes following Holmium laser enucleation of the prostate for treatment of benign prostate hyperplasia. *Int Urol Nephrol*, 2017. 49: 1741. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780626/>
396. Kim, M., et al. Pilot study of the clinical efficacy of ejaculatory hood sparing technique for ejaculation preservation in Holmium laser enucleation of the prostate. *Int J Impot Res*, 2015. 27: 20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25007827/>
397. Liu, Y., et al. Impact on sexual function of endoscopic enucleation vs transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *J Endourol*, 2020. 34: 1064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242462/>
398. Cacciamani, G.E., et al. Anterograde ejaculation preservation after endoscopic treatments in patients with bladder outlet obstruction: systematic review and pooled-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Urol Nefrol*, 2019. 71: 427. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487977/>
399. Elzayat, E.A., et al. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): long-term results, reoperation rate, and possible impact of the learning curve. *Eur Urol*, 2007. 52: 1465. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17498867/>
400. Du, C., et al. Holmium laser enucleation of the prostate: the safety, efficacy, and learning experience in China. *J Endourol*, 2008. 22: 1031. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18377236/>
401. Robert, G., et al. Multicentre prospective evaluation of the learning curve of holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). *BJU Int*, 2016. 117: 495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25781490/>
402. Aho, T., et al. Description of a modular mentorship programme for holmium laser enucleation of the prostate. *World J Urol*, 2015. 33: 497. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271105/>
403. Enikeev, D., et al. A Randomized Trial Comparing The Learning Curve of 3 Endoscopic Enucleation Techniques (HoLEP, ThuFLEP, and MEP) for BPH Using Mentoring Approach-Initial Results. *Urology*, 2018. 121: 51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30053397/>
404. Yang, Z., et al. Comparison of thulium laser enucleation and plasmakinetic resection of the prostate in a randomized prospective trial with 5-year follow-up. *Lasers Med Sci*, 2016. 31: 1797. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677474/>
405. Hartung, F.O., et al. Holmium Versus Thulium Laser Enucleation of the Prostate: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33840611/>
406. Zhang, F., et al. Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. *Urology*, 2012. 79: 869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22342411/>
407. Feng, L., et al. Thulium Laser Enucleation Versus Plasmakinetic Enucleation of the Prostate: A Randomized Trial of a Single Center. *J Endourol*, 2016. 30: 665. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886719/>

408. Bach, T., et al. Thulium:YAG vapoenucleation in large volume prostates. *J Urol*, 2011. 186: 2323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22014812/>
409. Hauser, S., et al. Thulium laser (Revolix) vapoenucleation of the prostate is a safe procedure in patients with an increased risk of hemorrhage. *Urol Int*, 2012. 88: 390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22627127/>
410. Netsch, C., et al. Safety and effectiveness of Thulium VapoEnucleation of the prostate (ThuVEP) in patients on anticoagulant therapy. *World J Urol*, 2014. 32: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657354/>
411. Netsch, C., et al. Comparison of 120-200 W 2 µm thulium:yttrium-aluminum-garnet vapoenucleation of the prostate. *J Endourol*, 2012. 26: 224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22191688/>
412. Becker, B., et al. Thulium vapoenucleation of the prostate (ThuVEP) for prostates larger than 85 ml: long-term durability of the procedure. *Lasers Med Sci*, 2019. 34: 1637.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838464/>
413. Hanada, I., et al. Functional outcomes of transurethral thulium laser enucleation versus bipolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia over a period of 12 months: A prospective randomized study. *Int J Urol*, 2020. 27: 974.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33241599/>
414. Xiao, K.W., et al. Enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia thulium laser versus holmium laser: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604345/>
415. Chang, C.H., et al. Vapoenucleation of the prostate using a high-power thulium laser: a one-year follow-up study. *BMC Urol*, 2015. 15: 40.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956819/>
416. Gross, A.J., et al. Complications and early postoperative outcome in 1080 patients after thulium vapoenucleation of the prostate: results at a single institution. *Eur Urol*, 2013. 63: 859.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245687/>
417. Tiburtius, C., et al. Impact of thulium VapoEnucleation of the prostate on erectile function: a prospective analysis of 72 patients at 12-month follow-up. *Urology*, 2014. 83: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24103563/>
418. Wang, Y., et al. Impact of 120-W 2-mum continuous wave laser vapoenucleation of the prostate on sexual function. *Lasers Med Sci*, 2014. 29: 689.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23828495/>
419. Lusuardi, L., et al. Safety and efficacy of Eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report. *J Urol*, 2011. 186: 1967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944122/>
420. Zhang, J., et al. 1470 nm Diode Laser Enucleation vs Plasmakinetic Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Study. *J Endourol*, 2019. 33: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30489151/>
421. Zou, Z., et al. Dual-centre randomized-controlled trial comparing transurethral endoscopic enucleation of the prostate using diode laser vs. bipolar plasmakinetic for the treatment of LUTS secondary of benign prostate obstruction: 1-year follow-up results. *World J Urol*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459994/>
422. Xu, A., et al. A randomized trial comparing diode laser enucleation of the prostate with plasmakinetic enucleation and resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Endourol*, 2013. 27: 1254.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23879477/>
423. Wu, G., et al. A comparative study of diode laser and plasmakinetic in transurethral enucleation of the prostate for treating large volume benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 12-month follow-up. *Lasers Med Sci*, 2016. 31: 599.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26822403/>
424. He, G., et al. Comparison of Diode Laser (980 nm) Enucleation vs Holmium Laser Enucleation of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Controlled Trial with 12-Month Follow-Up. *J Endourol*, 2019. 33: 843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31298571/>
425. Mariano, M.B., et al. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2002. 167: 2528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992078/>

426. Sotelo, R., et al. Robotic simple prostatectomy. *J Urol*, 2008. 179: 513.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076926/>
427. Lucca, I., et al. Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2015. 33: 563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24879405/>
428. Li, J., et al. Comparison Between Minimally Invasive Simple Prostatectomy and Open Simple Prostatectomy for Large Prostates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Trials. *J Endourol*, 2019. 33: 767.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244334/>
429. Velotti, G., et al. Holmium laser enucleation of prostate versus minimally invasive simple prostatectomy for large volume (≥ 120 ml) prostate glands: a prospective multicenter randomized study. *Minerva Urol Nephrol*, 2021. 73: 638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200899/>
430. Autorino, R., et al. Perioperative Outcomes of Robotic and Laparoscopic Simple Prostatectomy: A European-American Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 86.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484140/>
431. Pokorný, M., et al. Robot-assisted Simple Prostatectomy for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Enlargement: Surgical Technique and Outcomes in a High-volume Robotic Centre. *Eur Urol*, 2015. 68: 451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25887786/>
432. Sorokin, I., et al. Robot-Assisted Versus Open Simple Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia in Large Glands: A Propensity Score-Matched Comparison of Perioperative and Short-Term Outcomes. *J Endourol*, 2017. 31: 1164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854815/>
433. Stoddard, M.D., et al. Standardization of 532 nm Laser Terminology for Surgery in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review. *J Endourol*, 2020. 34: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31880953/>
434. Gomez Sancha, F., et al. Common trend: move to enucleation-Is there a case for GreenLight enucleation? Development and description of the technique. *World J Urol*, 2015. 33: 539.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929643/>
435. Law, K.W., et al. Anatomic GreenLight laser vaporization-incision technique for benign prostatic hyperplasia using the XPS LBO-180W system: How I do it. *Can J Urol*, 2019. 26: 9963.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629449/>
436. Elshal, A.M., et al. Prospective Assessment of Learning Curve of Holmium Laser Enucleation of the Prostate for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia Using a Multidimensional Approach. *J Urol*, 2017. 197: 1099.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825972/>
437. Botto, H., et al. Electro vaporization of the prostate with the Gyrus device. *J Endourol*, 2001. 15: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339400/>
438. Bucuras, V., et al. Bipolar vaporization of the prostate: Is it ready for the primetime? *Ther Adv Urol*, 2011. 3: 257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22164195/>
439. Reich, O., et al. Plasma Vaporisation of the Prostate: Initial Clinical Results. *Eur Urol*, 2010. 57: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50533904/>
440. Reich, O., et al. In vitro comparison of transurethral vaporization of the prostate (TUVF), resection of the prostate (TURP), and vaporization-resection of the prostate (TUVRP). *Urol Res*, 2002. 30: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11942320/>
441. Gallucci, M., et al. Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *Eur Urol*, 1998. 33: 359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9612677/>
442. Poulakis, V., et al. Transurethral electrovaporization vs transurethral resection for symptomatic prostatic obstruction: a meta-analysis. *BJU Int*, 2004. 94: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217438/>
443. Dunsmuir, W.D., et al. Gyrus bipolar electrovaporization vs transurethral resection of the prostate: a randomized prospective single-blind trial with 1 y follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2003. 6: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12806380/>
444. Fung, B.T., et al. Prospective randomized controlled trial comparing plasmakinetic vaporessection and conventional transurethral resection of the prostate. *Asian J Surg*, 2005. 28: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15691793/>

445. Karaman, M.I., et al. Comparison of transurethral vaporization using PlasmaKinetic energy and transurethral resection of prostate: 1-year follow-up. *J Endourol*, 2005. 19: 734.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16053367/>
446. Hon, N.H., et al. A prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with PlasmaKinetic vaporization of the prostate: physiological changes, early complications and long-term followup. *J Urol*, 2006. 176: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753403/>
447. Kaya, C., et al. The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using plasmakinetic energy. *BJU Int*, 2007. 99: 845.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17378844/>
448. Geavlete, B., et al. Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostate vs standard TUR of the prostate: 'the better choice' in benign prostatic hyperplasia? *BJU Int*, 2010. 106: 1695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20518763/>
449. Nuhoglu, B., et al. The role of bipolar transurethral vaporization in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*, 2011. 87: 400.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51717888/>
450. Zhang, S.Y., et al. Efficacy and safety of bipolar plasma vaporization of the prostate with "button type" electrode compared with transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia. *Chin Med J (Engl)*, 2012. 125: 3811.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23106879/>
451. Falahatkar, S., et al. Bipolar transurethral vaporization: a superior procedure in benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized comparison with bipolar TURP. *Int Braz J Urol*, 2014. 40: 346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25010300/>
452. Geavlete, B., et al. Continuous vs conventional bipolar plasma vaporisation of the prostate and standard monopolar resection: A prospective, randomised comparison of a new technological advance. *BJU Int*, 2014. 113: 288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52898764/>
453. Yip, S.K., et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of hybrid bipolar transurethral vaporization and resection of the prostate with bipolar transurethral resection of the prostate. *J Endourol*, 2011. 25: 1889.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21923418/>
454. Elsakka, A.M., et al. A prospective randomised controlled study comparing bipolar plasma vaporisation of the prostate to monopolar transurethral resection of the prostate. *Arab J Urol*, 2016. 14: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27900218/>
455. Lee, S.W., et al. Transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement: A quality and meta-analysis. *Int Neurourol J*, 2013. 17: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23869269/>
456. Wroclawski, M.L., et al. 'Button type' bipolar plasma vaporisation of the prostate compared with standard transurethral resection: A systematic review and meta-analysis of short-term outcome studies. *BJU Int*, 2016. 117: 662.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26299915/>
457. Robert, G., et al. Bipolar plasma vaporization of the prostate: ready to replace GreenLight? A systematic review of randomized control trials. *World J Urol*, 2015. 33: 549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25159871/>
458. Thangasamy, I.A., et al. Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. *Eur Urol*, 2012. 62: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575913/>
459. Bouchier-Hayes, D.M., et al. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int*, 2010. 105: 964.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912196/>
460. Capitan, C., et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol*, 2011. 60: 734.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658839/>
461. Skolarikos, A., et al., 80W PVP versus TURP: results of a randomized prospective study at 12 months of follow-up. , in Abstract presented at: American Urological Association annual meeting. 2008: Orlando, FL, USA.

462. Zhou, Y., et al. Greenlight high-performance system (HPS) 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a metaanalysis of the published results of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci*, 2016. 31: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26868032/>
463. Thomas, J.A., et al. A Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-yr Outcomes of the GOLIATH Study. *Eur Urol*, 2016. 69: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283011/>
464. Al-Ansari, A., et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. *Eur Urol*, 2010. 58: 349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20605316/>
465. Pereira-Correia, J.A., et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization vs transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year randomized double-blind prospective urodynamic investigation. *BJU Int*, 2012. 110: 1184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257240/>
466. Kang, D.H., et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Functional Outcomes and Complications Following the Photoselective Vaporization of the Prostate and Monopolar Transurethral Resection of the Prostate. *World J Men's Health*, 2016. 34: 110.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27574594/>
467. Elmansy, H., et al. Holmium laser enucleation versus photoselective vaporization for prostatic adenoma greater than 60 ml: preliminary results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2012. 188: 216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591968/>
468. Ghobrial, F.K., et al. A randomized trial comparing bipolar transurethral vaporization of the prostate with GreenLight laser (xps-180watt) photoselective vaporization of the prostate for treatment of small to moderate benign prostatic obstruction: outcomes after 2 years. *BJU Int*, 2020. 125: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621175/>
469. Chung, D.E., et al. Outcomes and complications after 532 nm laser prostatectomy in anticoagulated patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2011. 186: 977.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791350/>
470. Reich, O., et al. High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. *J Urol*, 2005. 173: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592063/>
471. Ruszat, R., et al. Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *Eur Urol*, 2007. 51: 1031.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945475/>
472. Sandhu, J.S., et al. Photoselective laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants. *J Endourol*, 2005. 19: 1196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16359214/>
473. Lee, D.J., et al. Laser Vaporization of the Prostate With the 180-W XPS-Greenlight Laser in Patients With Ongoing Platelet Aggregation Inhibition and Oral Anticoagulation. *Urology*, 2016. 91: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829717/>
474. Jackson, R.E., et al. Risk factors for delayed hematuria following photoselective vaporization of the prostate. *J Urol*, 2013. 190: 903.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538242/>
475. Knapp, G.L., et al. Perioperative adverse events in patients on continued anticoagulation undergoing photoselective vaporisation of the prostate with the 180-W Greenlight lithium triborate laser. *BJU Int*, 2017. 119: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544292/>
476. Woo, H., et al. Outcome of GreenLight HPS 120-W laser therapy in specific patient populations: those in retention, on anticoagulants, and with large prostates (>80 ml). *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 378.
<https://www.academia.edu/19832208/>
477. Rajbabu, K., et al. Photoselective vaporization of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of >100 mL. *BJU Int*, 2007. 100: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511771/>
478. Ruszat, R., et al. Photoselective vaporization of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention. *Eur Urol*, 2006. 50: 1040.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481099/>

479. Horasanli, K., et al. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology*, 2008. 71: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308094/>
480. Alivizatos, G., et al. Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for prostatic adenomas >80ml: 12-mo results of a randomized prospective study. *Eur Urol*, 2008. 54: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18069117/>
481. Bouchier-Hayes, D.M., et al. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. *J Endourol*, 2006. 20: 580.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16903819/>
482. Bruyere, F., et al. Influence of photoselective vaporization of the prostate on sexual function: results of a prospective analysis of 149 patients with long-term follow-up. *Eur Urol*, 2010. 58: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20466480/>
483. Razzaghi, M.R., et al. Diode laser (980 nm) vaporization in comparison with transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Urology*, 2014. 84: 526.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168526/>
484. Cetinkaya, M., et al. 980-Nm Diode Laser Vaporization versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. *Urol J*, 2015. 12: 2355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26571321/>
485. Chiang, P.H., et al. GreenLight HPS laser 120-W versus diode laser 200-W vaporization of the prostate: comparative clinical experience. *Lasers Surg Med*, 2010. 42: 624.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20806388/>
486. Ruszat, R., et al. Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state highintensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensive diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2009. 104: 820.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239441/>
487. Seitz, M., et al. The diode laser: a novel side-firing approach for laser vaporisation of the human prostate-- immediate efficacy and 1-year follow-up. *Eur Urol*, 2007. 52: 1717.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17628326/>
488. Shaker, H.S., et al. Quartz head contact laser fiber: a novel fiber for laser ablation of the prostate using the 980 nm high power diode laser. *J Urol*, 2012. 187: 575.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177175/>
489. MacRae, C., et al. How I do it: Aquablation of the prostate using the AQUABEAM system. *Can J Urol*, 2016. 23: 8590.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995858/>
490. Gilling, P., et al. WATER: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Aquablation vs Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*, 2018. 199: 1252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29360529/>
491. Kasivisvanathan, V., et al. Aquablation versus transurethral resection of the prostate: 1 year United States-cohort outcomes. *Can J Urol*, 2018. 25: 9317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900819/>
492. Gilling, P.J., et al. Randomized Controlled Trial of Aquablation versus Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia: One-year Outcomes. *Urology*, 2019. 125: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30552937/>
493. Gilling, P., et al. Two-Year Outcomes After Aquablation Compared to TURP: Efficacy and Ejaculatory Improvements Sustained. *Adv Ther*, 2019. 36: 1326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31028614/>
494. Gilling, P., et al. Three-year outcomes after Aquablation therapy compared to TURP: results from a blinded randomized trial. *Can J Urol*, 2020. 27: 10072.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065861/>
495. Bach, T., et al. Aquablation of the prostate: single-center results of a non-selected, consecutive patient cohort. *World J Urol*, 2019. 37: 1369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288598/>
496. Plante, M., et al. Symptom relief and anejaculation after aquablation or transurethral resection of the prostate: subgroup analysis from a blinded randomized trial. *BJU Int*, 2019. 123: 651.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29862630/>
497. Desai, M., et al. Aquablation for benign prostatic hyperplasia in large prostates (80-150 mL): 6-month results from the WATER II trial. *BJU Int*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734990/>

498. Bhojani, N., et al. Aquablation for Benign Prostatic Hyperplasia in Large Prostates (80-150 cc): 1-Year Results. *Urology*, 2019. 129: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059728/>
499. Nguyen, D.-D., et al. WATER versus WATER II 2-Year Update: Comparing Aquablation Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia in 30-80-cm3 and 80-150-cm3 Prostates. *Eur Urol Focus Open Sci*, 2021. 25: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337500/>
500. Pimentel, M.A., et al. Urodynamic Outcomes After Aquablation. *Urology*, 2019. 126: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721737>
501. Nguyen, D.-D., et al. Waterjet Ablation Therapy for Endoscopic Resection of prostate tissue trial (WATER) vs WATER II: comparing Aquablation therapy for benign prostatic hyperplasia in 30-80 and 80-150 mL prostates. *BJU Int*, 2020. 125: 112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599044/>
502. Suarez-Ibarrola, R., et al. Efficacy and safety of aquablation of the prostate for patients with symptomatic benign prostatic enlargement: a systematic review. *World J Urol*, 2020. 38: 1147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/Efficacy>
503. and safety of aquablation of the prostate for patients with symptomatic benign prostatic enlargement: a systematic review./ 503. Abt, D., et al. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. *BMJ*, 2018. 361: k2338.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921613/>
504. Zhang, J.L., et al. Effectiveness of Contrast-enhanced MR Angiography for Visualization of the Prostatic Artery prior to Prostatic Arterial Embolization. *Radiology*, 2019: 181524.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30806596/>
505. Pisco, J.M., et al. Randomised Clinical Trial of Prostatic Artery Embolisation Versus a Sham Procedure for Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur J*, 2020. 77: 354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831295/>
506. Gao, Y.A., et al. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate--a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology*, 2014. 270: 920.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24475799/>
507. Carnevale, F.C., et al. Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Versus Original and PERFecTED Prostate Artery Embolization (PAE) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Preliminary Results of a Single Center, Prospective, Urodynamic-Controlled Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016. 39: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26506952/>
508. Radwan, A., et al. Prostatic artery embolization versus transurethral resection of the prostate in management of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Int*, 2020. 8: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33102395/>
509. Abt, D., et al. Prostatic Artery Embolisation Versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: 2-yr Outcomes of a Randomised, Open-label, Single-centre Trial. *Eur J*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33612376/>
510. Zumstein, V., et al. Prostatic Artery Embolization versus Standard Surgical Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2018. 5: 1091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292422>
511. Knight, G.M., et al. Systematic Review and Meta-analysis Comparing Prostatic Artery Embolization to Gold-Standard Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021. 44: 183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078236/>
512. Xiang, P., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Prostatic Urethral Lift for Male Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol Focus Open Sci*, 2020. 19: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337448/>
513. Ayyagari, R., et al. Prostatic Artery Embolization in Nonindex Benign Prostatic Hyperplasia Patients: Single-center Outcomes for Urinary Retention and Gross Prostatic Hematuria. *Urology*, 2020. 136: 212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734349/>
514. Shim, S.R., et al. Efficacy and Safety of Prostatic Arterial Embolization: Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Urol*, 2017. 197: 465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27592008/>

515. Jiang, Y.L., et al. Transurethral resection of the prostate versus prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. *BMC Urology*, 2019. 19: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691478/>
516. Xu, X.J., et al. An updated meta-analysis of prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*, 2020. 38: 2455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813027/>
517. Moreira, A.M., et al. A Review of Adverse Events Related to Prostatic Artery Embolization for Treatment of Bladder Outlet Obstruction Due to BPH. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017. 40: 1490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795212/>
518. Ray, A.F., et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU Int*, 2018. 122: 270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29645352/>
519. Zumstein, V., et al. Radiation Exposure During Prostatic Artery Embolisation: A Systematic Review and Calculation of Associated Risks. *Eur Urol Focus*, 2020. 7: 608.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418877/>
520. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. NICE Guidelines, 2018.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg611>
521. Abt, D., et al. Outcome prediction of prostatic artery embolization: post hoc analysis of a randomized, open-label, non-inferiority trial. *BJU Int*, 2019. 124: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30499637/>
522. McVary, K.T., et al. Erectile and Ejaculatory Function Preserved With Convective Water Vapor Energy Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. *J Sex Med*, 2016. 13: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27129767/>
523. Roehrborn, C.G., et al. Convective Thermal Therapy: Durable 2-Year Results of Randomized Controlled and Prospective Crossover Studies for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol*, 2017. 197: 1507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993667/>
524. McVary, K.T., et al. Rezum Water Vapor Thermal Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results From Randomized Controlled Study. *Urology*, 2019. 126: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30677455/>
525. Kang, T.W., et al. Convective radiofrequency water vapour thermal therapy for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 2020: CD013251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212174/>
526. Miller, L.E., et al. Water vapor thermal therapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2020. 99: e21365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791742/>
527. Chin, P.T., et al. Prostatic urethral lift: two-year results after treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2012. 79: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22202539/>
528. McNicholas, T.A., et al. Minimally invasive prostatic urethral lift: surgical technique and multinational experience. *Eur Urol*, 2013. 64: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357348/>
529. Roehrborn, C.G., et al. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the L.I.F.T. Study. *J Urol*, 2013. 190: 2161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764081/>
530. Woo, H.H., et al. Safety and feasibility of the prostatic urethral lift: a novel, minimally invasive treatment for lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int*, 2011. 108: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21554526/>
531. Woo, H.H., et al. Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med*, 2012. 9: 568.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172161/>
532. Perera, M., et al. Prostatic urethral lift improves urinary symptoms and flow while preserving sexual function for men with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 67: 704.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25466940/>

533. Roehrborn, C.G., et al. Three year results of the prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol*, 2015. 22: 7772.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26068624/>
534. Roehrborn, C.G., et al. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol*, 2017. 24: 8802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646935/>
535. Sonksen, J., et al. Prospective, Randomized, Multinational Study of Prostatic Urethral Lift Versus Transurethral Resection of the Prostate: 12-month Results from the BPH6 Study. *Eur Urol*, 2015. 68: 643.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25937539/>
536. Gratzke, C., et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int*, 2017. 119: 767.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862831/>
537. Eure, G., et al. Real-World Evidence of Prostatic Urethral Lift Confirms Pivotal Clinical Study Results: 2-Year Outcomes of a Retrospective Multicenter Study. *J Endourol*, 2019. 33: 576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115257/>
538. Jung, J.H., et al. Prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 2019: CD012832.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128077/>
539. Miller, L.E., et al. Surgical Reintervention Rate after Prostatic Urethral Lift: Systematic Review and Meta-Analysis Involving over 2,000 Patients. *J Urol*, 2020. 204: 1019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396049/>
540. Rukstalis, D., et al. Prostatic Urethral Lift (PUL) for obstructive median lobes: 12 month results of the MedLift Study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019. 22: 411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30542055/>
541. Magistro, G., et al. New intraprostatic injectables and prostatic urethral lift for male LUTS. *Nat Rev Urol*, 2015. 12: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26195444/>
542. Marberger, M., et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2013. 63: 496.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23098762/>
543. McVary, K.T., et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of onabotulinumtoxinA 200 U to treat lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2014. 192: 150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508634/>
544. Shim, S.R., et al. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26560471/>
545. Elhilali, M.M., et al. Prospective, randomized, double-blind, vehicle controlled, multicenter phase IIb clinical trial of the pore forming protein PRX302 for targeted treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2013. 189: 1421.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23142202/>
546. Denmeade, S.R., et al. Phase 1 and 2 studies demonstrate the safety and efficacy of intraprostatic injection of PRX302 for the targeted treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2011. 59: 747.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21129846/>
547. Shore, N., et al. Fexapotide trifluate: results of long-term safety and efficacy trials of a novel injectable therapy for symptomatic prostate enlargement. *World J Urol*, 2018. 36: 801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380128/>
548. El-Dakhakhny, A.S., et al. Transperineal intraprostatic injection of botulinum neurotoxin A vs transurethral resection of prostate for management of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostate hyperplasia: A prospective randomised study. *Arab J Urol*, 2019. 17: 270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723444/>
549. Porpiglia, F., et al. Temporary implantable nitinol device (TIND): a novel, minimally invasive treatment for relief of lower urinary tract symptoms (LUTS) related to benign prostatic hyperplasia (BPH): feasibility, safety and functional results at 1 year of follow-up. *BJU Int*, 2015. 116: 278.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25382816/>
550. Porpiglia, F., et al. 3-Year follow-up of temporary implantable nitinol device implantation for the treatment of benign prostatic obstruction. *BJU Int*, 2018. 122: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29359881/>

551. Porpiglia, F., et al. Second-generation of temporary implantable nitinol device for the relief of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: results of a prospective, multicentre study at 1 year of follow-up. *BJU Int*, 2019. 123: 1061.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30382600/>
552. Chughtai, B., et al. The iTind Temporarily Implanted Nitinol Device for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Urology*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373708/>
553. Sakalis, V.I., et al. Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol*, 2017. 72: 757.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666669/>
554. Hashim, H., et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 499.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30644584/>
555. Marshall, S.D., et al. Nocturia: Current Levels of Evidence and Recommendations From the International Consultation on Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881866/>
556. Cannon, A., et al. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. *BJU Int*, 1999. 84: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444118/>
557. Han, J., et al. Desmopressin for treating nocturia in men. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 10: CD012059.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055129/>
558. Weiss, J.P., et al. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol*, 2013. 190: 965.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454402/>
559. Sand, P.K., et al. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol*, 2013. 190: 958.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454404/>
560. Juul, K.V., et al. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. *BJU Int*, 2017. 119: 776.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862898/>
561. Cohn, J.A., et al. Desmopressin acetate nasal spray for adults with nocturia. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017. 10: 1281.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048257/>
562. Djavan, B., et al. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: Preliminary results of a pilot study. *Eur J Suppl*, 2005. 4: 1119.
[https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056\(04\)00127-7/pdf](https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056(04)00127-7/pdf)
563. Yokoyama, O., et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. *Urology*, 2014. 83: 750.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518285/>
564. Yokoyama, O., et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary. *J Urol*, 2011. 186: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575976/>
565. Johnson, T.M., 2nd, et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2007. 178: 2045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869295/>
566. Oelke, M., et al. Impact of dutasteride on nocturia in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): a pooled analysis of three phase III studies. *World J Urol*, 2014. 32: 1141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24903347/>
567. Oelke, M., et al. Effects of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-controlled clinical studies. *World J Urol*, 2014. 32: 1127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24504761/>
568. Drake, M.J., et al. Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. *J Urol*, 2004. 171: 1199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767300/>

569. Reynard, J.M., et al. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. *Br J Urol*, 1998. 81: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9488061/>
570. Falahatkar, S., et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology*, 2008. 72: 813.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692876/>
571. Sigurdsson, S., et al. A parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the effect of SagaPro on nocturia in men. *Scand J Urol*, 2013. 47: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323790/>
572. D'Ancona, C., et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681183/>
573. Helfand, B.T., et al. Prevalence and Characteristics of Urinary Incontinence in a Treatment Seeking Male Prospective Cohort: Results from the LURN Study. *J Urol*, 2018. 200: 397.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477718/>
574. Shamliyan, T.A., et al. Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. *Rev Urol*, 2009. 11: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19918340/>
575. Hester, A.G., et al. Male Incontinence: The Etiology or Basis of Treatment. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29249687/>
576. Herschorn, S., et al. A population-based study of urinary symptoms and incontinence: the Canadian Urinary Bladder Survey. *BJU Int*, 2008. 101: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17908260/>
577. Espuna-Pons, M., et al. [Prevalence of urinary incontinence in Catalonia, Spain]. *Med Clin (Barc)*, 2009. 133: 702.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656535/>
578. Hampel, C., et al. Epidemiology and etiology of male urinary incontinence. *Urologe A*, 2010. 49: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20376650/>
579. Abrams, P., et al. 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012.
<http://www.icud.info/incontinence.html>
580. Sato, Y., et al. Simple and reliable predictor of urinary continence after radical prostatectomy: serial measurement of urine loss ratio after catheter removal. *Int J Urol*, 2014. 21: 647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24612261/>
581. Shy, M., et al. Objective Evaluation of Overactive Bladder: Which Surveys Should I Use? *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2013. 8: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439804/>
582. Soljanik, I., et al. Imaging for urinary incontinence.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162272/>
583. Wyman, J.F., et al. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. *Int J Clin Pract*, 2009. 63: 1177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19575724/>
584. Breyer, B.N., et al. Intensive lifestyle intervention reduces urinary incontinence in overweight/obese men with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *J Urol*, 2014. 192: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24533998/>
585. Imamura, M., et al. Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. CD003505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26630349/>
586. Townsend, M.K., et al. Fluid intake and risk of stress, urgency, and mixed urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 205: 73.e1
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21481835/>
587. Hannestad, Y.S., et al. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG*, 2003. 110: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12628262/>
588. Bryant, C.M., et al. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *Br J Nurs*, 2002. 11: 560.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11979209/>
589. Chughtai, B., et al. Prevalence of and Risk Factors for Urinary Incontinence in Home Hospice Patients. *Eur Urol*, 2019. 75: 268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482670/>

590. Held, F., et al. Polypharmacy in older adults: Association Rule and Frequent-Set Analysis to evaluate concomitant medication use. *Pharmacol Res*, 2017. 116: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988385/>
591. Schnelle, J.F., et al. A controlled trial of an intervention to improve urinary and fecal incontinence and constipation. *J Am Geriatr Soc*, 2010. 58: 1504.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20653804/>
592. Brazzelli, M., et al. Absorbent products for containing urinary and/or fecal incontinence in adults. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2002. 29: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11810074/>
593. Fader, M., et al. Absorbent products for urinary/faecal incontinence: a comparative evaluation of key product designs. *Health Technol Assess*, 2008. 12: iii.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18547500/>
594. Jahn, P., et al. Types of indwelling urinary catheters for long-term bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: CD004997.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076911/>
595. Hunter, K.F., et al. Long-term bladder drainage: Suprapubic catheter versus other methods: a scoping review. *Neurourol Urodyn*, 2013. 32: 944.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23192860/>
596. Prieto, J., et al. Catheter designs, techniques and strategies for intermittent catheterisation: What is the evidence for preventing symptomatic UTI and other complications? *Cochrane Database Syst Rev*, Eur Urol Suppl, 2014. 13: e762.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34699062/>
597. Macaulay, M., et al. A trial of devices for urinary incontinence after treatment for prostate cancer. *BJU Int*, 2015. 116: 432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496354/>
598. Eustice, S., et al. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD002113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796861/>
599. Flanagan, L., et al. Systematic review of care intervention studies for the management of incontinence and promotion of continence in older people in care homes with urinary incontinence as the primary focus (1966-2010). *Geriatr Gerontol Int*, 2012. 12: 600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672329/>
600. Ostaszkievicz, J., et al. Habit retraining for the management of urinary incontinence in adults.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106179/>
601. Rai, B.P., et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12: CD003193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235594/>
602. Anderson, C.A., et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 1: CD001843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602133/>
603. Kannan, P., et al. Effectiveness of Pelvic Floor Muscle Training Alone and in Combination With Biofeedback, Electrical Stimulation, or Both Compared to Control for Urinary Incontinence in Men Following Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*, 2018. 98: 932.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137629/>
604. Sciarra, A., et al. A biofeedback-guided programme or pelvic floor muscle electric stimulation can improve early recovery of urinary continence after radical prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *Int J Clin Pract*, 2021. 75: e14208.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811418/>
605. Goonewardene, S.S., et al. A systematic review of PFE pre-prostatectomy. *J Robot Surg*, 2018. 12: 397.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564692/>
606. Primiceri, G., et al. Conservative management of urinary incontinence following robot-assisted radical prostatectomy. *Minerva Urol Nefrol*, 2020. 72: 555.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432436/>
607. Dubbelman, Y., et al. The recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy: a randomized trial comparing the effect of physiotherapist-guided pelvic floor muscle exercises with guidance by an instruction folder only. *BJU Int*, 2010. 106: 515.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20201841/>

608. Moore, K.N., et al. Return to continence after radical retropubic prostatectomy: a randomized trial of verbal and written instructions versus therapist-directed pelvic floor muscle therapy. *Urology*, 2008. 72: 1280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384853/>
609. Goode, P.S., et al. Behavioral therapy with or without biofeedback and pelvic floor electrical stimulation for persistent postprostatectomy incontinence: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2011. 305: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21224456/>
610. Glazener, C., et al. Urinary incontinence in men after formal one-to-one pelvic-floor muscle training following radical prostatectomy or transurethral resection of the prostate (MAPS): two parallel randomised controlled trials. *Lancet*, 2011. 378: 328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741700/>
611. Anan G, et al. Preoperative pelvic floor muscle exercise for early continence after holmium laser enucleation of the prostate: a randomized controlled study. *BMC urology*, 2020. 20: 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31973706/>
612. Gomes, C.S., et al. The effects of Pilates method on pelvic floor muscle strength in patients with post-prostatectomy urinary incontinence: A randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464434/>
613. Heydenreich M, et al. Does trunk muscle training with an oscillating rod improve urinary incontinence after radical prostatectomy? A prospective randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 2020. 34: 320. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858823/>
614. Soto Gonzalez, M., et al. Early 3-month treatment with comprehensive physical therapy program restores continence in urinary incontinence patients after radical prostatectomy: A randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 1529. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442334/>
615. Farzinmehr, A., et al. A Comparative Study of Whole Body Vibration Training and Pelvic Floor Muscle Training on Women's Stress Urinary Incontinence: Three-Month Follow-Up. *J Family Reprod Health*, 2015. 9: 147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27047560/>
616. Wang, C., et al. Extended nursing for the recovery of urinary functions and quality of life after robotassisted laparoscopic radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*, 2018. 26: 1553. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29196816/>
617. Pan -Alemany, R., et al. Efficacy of transcutaneous perineal electrostimulation versus intracavitary anal electrostimulation in the treatment of urinary incontinence after a radical prostatectomy: Randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn*, 2021. 40: 1761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34224598/>
618. Berghmans, B., et al. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for urinary incontinence in men. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD001202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740763/>
619. Lim, R., et al. Efficacy of electromagnetic therapy for urinary incontinence: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 713. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25251335/>
620. Wallace, P.A., et al. Sacral nerve neuromodulation in patients with underlying neurologic disease. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 197: 96 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618775/>
621. Civic, D., et al. Re: Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUMiT trial: K. M. Peters, D. J. Carrico, R. A. Perez-Marrero, A. U. Khan, L. S. Wooldridge, G. L. Davis and S. A. MacDiarmid *J Urol* 2010; 183: 1438-1443. *J Urol*, 2011. 185: 362; author reply 362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092997/>
622. Ram rez-Garc a, I., et al. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311692/>
623. Booth, J.A.-O., et al. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731583/>
624. Wang, M., et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*, 2020. 31: 2457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681345/>

625. Chapple, C., et al. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int*, 2014. 114: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552358/>
626. Kaplan, S.A., et al. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER. *Int J Clin Pract*, 2014. 68: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898471/>
627. Bianco, F.J., et al. A randomized, double-blind, solifenacin succinate versus placebo control, phase 4, multicenter study evaluating urinary continence after robotic assisted radical prostatectomy. *J Urol*, 2015. 193: 1305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281778/>
628. Yang, R., et al. Efficacy of solifenacin in the prevention of short-term complications after laparoscopic radical prostatectomy. *J Int Med Res*, 2017. 45: 2119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28661264/>
629. Chapple, C.R., et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127366/>
630. Maman, K., et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol*, 2014. 65: 755.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275310/>
631. MacDiarmid, S., et al. Mirabegron as Add-On Treatment to Solifenacin in Patients with Incontinent Overactive Bladder and an Inadequate Response to Solifenacin Monotherapy. *J Urol*, 2016. 196: 809.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063854/>
632. Su, S., et al. The efficacy and safety of mirabegron on overactive bladder induced by benign prostatic hyperplasia in men receiving tamsulosin therapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020. 99: e18802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977871/>
633. Kotecha, P., et al. Use of Duloxetine for Postprostatectomy Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2021. 7: 618.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605820/>
634. Toia, B., et al. Bulking for stress urinary incontinence in men: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 1804.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321804/>
635. Imamoglu, M.A., et al. The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macropastique injection for the treatment of postprostatectomy incontinence. *Eur Urol*, 2005. 47: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15661416/>
636. Sacco E, et al. A propensity score-matching analysis comparing bulking agent with sling implantation for the treatment of postprostatectomy stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, Abstract 43. 2019. 38: S57.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.24013>
637. Nguyen, L., et al. The use of urethral bulking injections in post-prostatectomy stress urinary incontinence: A narrative review of the literature. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 2060.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31432568/>
638. Choini re, R., et al. Evaluation of Benefits and Harms of Surgical Treatments for Post-radical Prostatectomy Urinary Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34563480/>
639. Kowalik, C.R., et al. Results of an innovative bulking agent in patients with stress urinary incontinence who are not optimal candidates for mid-urethral sling surgery. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452427/>
640. Stothers, L., et al. Delayed hypersensitivity and systemic arthralgia following transurethral collagen injection for stress urinary incontinence. *J Urol*, 1998. 159: 1507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554343/>
641. Malizia, A.A., Jr., et al. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytetrafluoroethylene (Teflon). *JAMA*, 1984. 251: 3277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6374180/>
642. Pannek, J., et al. Particle migration after transurethral injection of carbon coated beads for stress urinary incontinence. *J Urol*, 2001. 166: 1350.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11547072/>

643. Cornel, E.B., et al. Can advance transobturator sling suspension cure male urinary postoperative stress incontinence? *J Urol*, 2010. 183: 1459.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172561/>
644. Zeif, H.-J., et al. The male sling for post-radical prostatectomy urinary incontinence: urethral compression versus urethral relocation or what is next? *Br J Med Surg Urol*, 2010. 3: 134.
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.bjmsu.2010.01.006>
645. Bole, R., et al. Narrative review of male urethral sling for post-prostatectomy stress incontinence: sling type, patient selection, and clinical applications. *Transl Androl Urol*, 2021. 10: 2682.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34295753/>
646. Chen, Y.-C., et al. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE*, 2017. 12: e0130867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467435/>
647. Guacheta Bomba, P.L., et al. Effectiveness of surgical management with an adjustable sling versus an artificial urinary sphincter in patients with severe urinary postprostatectomy incontinence: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Urol*, 2019. 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632464/>
648. Abrams, P., et al. Outcomes of a Noninferiority Randomised Controlled Trial of Surgery for Men with Urodynamic Stress Incontinence After Prostate Surgery (MASTER)[Formula presented]. *Eur J*, 2021. 79: 812.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33551297/>
649. Cornu, J.N., et al. Mid-term evaluation of the transobturator male sling for post-prostatectomy incontinence: focus on prognostic factors. *BJU Int*, 2011. 108: 236.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955265/>
650. Grabbert, M., et al. Extended follow-up of the AdVance XP male sling in the treatment of male urinary stress incontinence after 48 months: Results of a prospective and multicenter study. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 1973.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31297894/>
651. Husch, T., et al. The AdVance and AdVanceXP male sling in urinary incontinence: is there a difference? *World J Urol*, 2018. 36: 1657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728764/>
652. Malval, B., et al. Long-term outcomes of I-Stop TOMSTM male sling implantation for postprostatectomy incontinence management. *Prog Urol*, 2017. 27: 1084.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097039/>
653. Silva, L.A.d., et al. Adjustable sling for the treatment of post-prostatectomy urinary incontinence: systematic review and meta-analysis. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 2019. 17: eRW4508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553360/>
654. Bauer, R.M., et al. Results of the AdVance transobturator male sling after radical prostatectomy and adjuvant radiotherapy. *Urology*, 2011. 77: 474.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167563/>
655. Wright, H.C., et al. Transobturator sling for post-prostatectomy incontinence: radiation's effect on efficacy/ satisfaction. *Can J Urol*, 2017. 24: 8998.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28971786/>
656. Meisterhofer, K., et al. Male Slings for Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 575.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718160/>
657. Abrams, P., et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025020/>
658. Gill, B.C., et al. Patient perceived effectiveness of a new male sling as treatment for postprostatectomy incontinence. *J Urol*, 2010. 183: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913826/>
659. Rehder, P., et al. The 1 year outcome of the transobturator retroluminal repositioning sling in the treatment of male stress urinary incontinence. *BJU Int*, 2010. 106: 1668.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20518761/>
660. Navalon-Monllor, V., et al. Long-term follow-up for the treatment of male urinary incontinence with the Remeex system. *Actas Urol Esp*, 2016. 40: 585.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27237411/>

661. Shamout, S., et al. Short-term evaluation of the adjustable bulbourethral male sling for postprostatectomy urinary incontinence. *Low Urin Tract Symptoms*, 2019. 11: O111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29869450/>
662. Esquinas, C., et al. Effectiveness of Adjustable Transobturator Male System (ATOMS) to Treat Male Stress Incontinence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*, 2019. 36: 426.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560525/>
663. Lima, J.P., et al. Argus T versus Advance Sling for postprostatectomy urinary incontinence: A randomized clinical trial. *Int Braz J Urol*, 2016. 42: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27286117/>
664. Kim, J. Long term follow-up of readjustable urethral sling procedure (Remeex System) for male stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: #209.
<https://www.researchgate.net/publication/295670618>
665. Bochove-Overgaauw, D.M., et al. An adjustable sling for the treatment of all degrees of male stress urinary incontinence: retrospective evaluation of efficacy and complications after a minimal followup of 14 months. *J Urol*, 2011. 185: 1363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334683/>
666. Dalpiaz, O., et al. Mid-term complications after placement of the male adjustable suburethral sling: a single center experience. *J Urol*, 2011. 186: 604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684559/>
667. Loertzer, H., et al. Retropubic vs transobturator Argus adjustable male sling: Results from a multicenter study. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125722/>
668. Abellan, F.J., et al. Systematic review and meta-analysis comparing Adjustable Transobturator Male System (ATOMS) and Adjustable Continence Therapy (ProACT) for male stress incontinence. *PLoS ONE*, 2019. 14: e0225762.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790490/>
669. Hubner, W.A., et al. Adjustable bulbourethral male sling: experience after 101 cases of moderate-to-severe male stress urinary incontinence. *BJU Int*, 2011. 107: 777.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20964801/>
670. Muhlstadt, S., et al. Five-year experience with the adjustable transobturator male system for the treatment of male stress urinary incontinence: a single-center evaluation. *World J Urol*, 2017. 35: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156092/>
671. Cestari, A., et al. Retropubic Intracorporeal Placement of a Suburethral Autologous Sling During Robot-Assisted Radical Prostatectomy to Improve Early Urinary Continence Recovery: Preliminary Data. *J Endourol*, 2015. 29: 1379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131781/>
672. Kojima, Y., et al. Bladder neck sling suspension during robot-assisted radical prostatectomy to improve early return of urinary continence: a comparative analysis. *Urology*, 2014. 83: 632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24387929/>
673. Cestari, A., et al. Simple vs six-branches autologous suburethral sling during robot-assisted radical prostatectomy to improve early urinary continence recovery: prospective randomized study. *J Robot Surg*, 2017. 11: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078523/>
674. Nguyen, H.G., et al. A Randomized Study of Intraoperative Autologous Retropubic Urethral Sling on Urinary Control after Robotic Assisted Radical Prostatectomy. *J Urol*, 2017. 197: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693447/>
675. Kretschmer, A., et al. Surgical Treatment of Male Postprostatectomy Incontinence: Current Concepts. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 364.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174616/>
676. Ostrowski, I., et al. Preliminary outcomes of the European multicentre experience with the ZSI 375 artificial urinary sphincter for treatment of stress urinary incontinence in men. *Centr Eur J Urol*, 2019. 72: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31720028/>
677. de Barros, E.G.C., et al. Artificial sphincter "BR -SL -AS 904" in the treatment of urinary incontinence after radical prostatectomy: efficacy, practicality and safety in a prospective and multicenter study. *Int Braz J Urol*, 2018. 44: 1215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325613/>
678. Suh, Y.S., et al. Long-term outcomes of primary implantation and revisions of artificial urinary sphincter in men with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 1930.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169469/>

679. Serra, A.C., et al. Prospective follow-up study of artificial urinary sphincter placement preserving the bulbospongiosus muscle. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 1387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27654121/>
680. Viers, B.R., et al. Long-Term Quality of Life and Functional Outcomes among Primary and Secondary Artificial Urinary Sphincter Implantations in Men with Stress Urinary Incontinence. *J Urol*, 2016. 196: 838.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997310/>
681. Lon, P., et al. Long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter implantation in men with stress urinary incontinence. *BJU Int*, 2015. 115: 951.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24958004/>
682. Trigo Rocha, F., et al. A prospective study evaluating the efficacy of the artificial sphincter AMS 800 for the treatment of postradical prostatectomy urinary incontinence and the correlation between preoperative urodynamic and surgical outcomes. *Urology*, 2008. 71: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242371/>
683. Lai, H.H., et al. Urodynamic testing in evaluation of postradical prostatectomy incontinence before artificial urinary sphincter implantation. *Urology*, 2009. 73: 1264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371935/>
684. Queissert, F., et al. High/low-volume center experience predicts outcome of AMS 800 in male stress incontinence: Results of a large middle European multicenter case series. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 1856.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567709/>
685. Dosanjh, A., et al. A national study of artificial urinary sphincter and male sling implantation after radical prostatectomy in England. *BJU Int*, 2020. 125: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755624/>
686. Llorens, C., et al. Urinary artificial sphincter ZSI 375 for treatment of stress urinary incontinence in men: 5 and 7 years follow-up report. *Urol J*, 2017. 84: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525665/>
687. Van der Aa, F., et al. The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. *Eur Urol*, 2013. 63: 681.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219375/>
688. Queissert, F., et al. Artificial Urinary Sphincter Cuff Size Predicts Outcome in Male Patients Treated for Stress Incontinence: Results of a Large Central European Multicenter Cohort Study. *Int Neurourol J*, 2019. 23: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31607101/>
689. Kaiho, Y., et al. Surgical and Patient Reported Outcomes of Artificial Urinary Sphincter Implantation: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *J Urol*, 2018. 199: 245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823767/>
690. Sacco, E., et al. Artificial urinary sphincter significantly better than fixed sling for moderate postprostatectomy stress urinary incontinence: a propensity score-matched study. *BJU Int*, 2021. 127: 229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744793/>
691. Larson, T., et al. Adjustable continence therapy (ProACT) for the treatment of male stress urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 2051.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429982/>
692. Crivellaro, S., et al. Adjustable continence therapy (ProACT) and bone anchored male sling: Comparison of two new treatments of post prostatectomy incontinence. *Int J Urol*, 2008. 15: 910.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18761534/>
693. Martens, F.M., et al. ProACT for stress urinary incontinence after radical prostatectomy. *Urol Int*, 2009. 82: 394.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506404/>
694. Roupret, M., et al. Management of stress urinary incontinence following prostate surgery with minimally invasive adjustable continence balloon implants: functional results from a single center prospective study. *J Urol*, 2011. 186: 198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575974/>
695. Herschorn, S., et al. Surgical treatment of stress incontinence in men. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025026/>
696. Gillling, P.J., et al. An adjustable continence therapy device for treating incontinence after prostatectomy: a minimum 2-year follow-up. *BJU Int*, 2008. 102: 1426.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18564132/>
697. Hubner, W.A., et al. Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. *BJU Int*, 2005. 96: 587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16104915/>

698. Duthie, J.B., et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD005493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161392/>
699. Mangera, A., et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol*, 2011. 60: 784.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782318/>
700. Nitti, V.W., et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*, 2013. 189: 2186.
701. Drake, M.J., et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network metaanalysis. *BJU Int*, 2017. 120: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28670786/>
702. Chughtai, B., et al. Randomized, double-blind, placebo controlled pilot study of intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory overactive bladder persisting following surgical management of benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol*, 2014. 21: 7217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24775575/>
703. Faure Walker, N.A., et al. Onabotulinum toxin A Injections in Men With Refractory Idiopathic Detrusor Overactivity. *Urology*, 2019. 123: 242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266377/>
704. Bels, J., et al. Long-term Follow-up of Intravesical Onabotulinum Toxin-A Injections in Male Patients with Idiopathic Overactive Bladder: Comparing Surgery-na ve Patients and Patients After Prostate Surgery. *Eur Urol Focus*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32919951/>
705. Herschorn, S., et al. The Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA or Solifenacin Compared with Placebo in Solifenacin Na ve Patients with Refractory Overactive Bladder: Results from a Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3b Trial. *J Urol*, 2017. 198: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161352/>
706. Lozano-Ortega, G., et al. The Relative Efficacy and Safety of Mirabegron and OnabotulinumtoxinA in Patients With Overactive Bladder who Have Previously Been Managed With an Antimuscarinic: A Network Meta-analysis. *Urology*, 2019. 127: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30790650/>
707. Cui, Y., et al. Botulinum toxin-A injections for idiopathic overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*, 2013. 91: 429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970316/>
708. Mateu Arrom, L., et al. Treatment Response and Complications after Intradetrusor OnabotulinumtoxinA Injection in Male Patients with Idiopathic Overactive Bladder Syndrome. *J Urol*, 2020. 203: 392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479408/>
709. He, Q., et al. Treatment for refractory overactive bladder: a systematic review and meta-analysis of sacral neuromodulation and onabotulinumtoxinA. *Int Urogynecol J*, 2021. 32: 477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661556/>
710. Tutolo, M., et al. Efficacy and Safety of Sacral and Percutaneous Tibial Neuromodulation in Nonneurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 2018. 73: 406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336927/>
711. Venn, S.N., et al. Long-term results of augmentation cystoplasty. *Eur Urol*, 1998. 34 Suppl 1: 40.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9705554/>
712. Awad, S.A., et al. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. *Br J Urol*, 1998. 81: 569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598629/>
713. El-Azab, A.S., et al. The satisfaction of patients with refractory idiopathic overactive bladder with onabotulinumtoxinA and augmentation cystoplasty. *Arab J Urol*, 2013. 11: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558103/>
714. Cody, J.D., et al. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD003306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336788/>
715. Hoen, L.t., et al. Long-term effectiveness and complication rates of bladder augmentation in patients with neurogenic bladder dysfunction: A systematic review. *Neurourology and Urodynamics*, 2017. 36: 1685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169459/>

8. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы EAU по ненейрогенным симптомам нарушения мочеиспускания представили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

9. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации EAU, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по лечению ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания у женщин

C.K. Harding (председатель), M.C. Lapitan (вице-председатель),
S. Arlandis, K.oB, H. Cobussen-Boekhorst, E. Costantini, J. Groen,
A.K. Nambiar, M.I. Omar, V. Ph, C.H. van der Vaart

Помощники в составлении рекомендаций: F. Farag, M. Karavitakis,
M. Manso, S. Monagas, A. Nic an Riogh, E. O'Connor, B. Peyronnet,
V. Sakalis, N. Sihra, L. Tzelves

Адвокаты пациентов:

M. de Heide, T. van den Bos, M.L. van Poelgeest-Pomfret

Отдел клинических рекомендаций: K. Plass, N. Schouten

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: З.К. Гаджиева

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	6
1.1.	Цели и задачи	6
1.2.	Состав рабочей группы	6
1.3.	Доступные публикации	7
1.4.	История публикаций	7
2.	МЕТОДЫ	7
2.1.	Введение	7
2.2.	Рецензирование	7
3.	ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	8
3.1.	Анамнез и физикальное исследование	8
3.1.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию	8
3.2.	Опросники пациентов	8
3.2.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по опросникам	9
3.3.	Дневники мочеиспускания	9
3.3.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по дневникам мочеиспускания	10
3.4.	Общий анализ мочи и инфекция мочевыводящих путей	10
3.4.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по общему анализу мочи	10
3.5.	Объем остаточной мочи	11
3.5.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по объему остаточной мочи	11
3.6.	Уродинамическое исследование	11
3.6.1.	Вариабельность	12
3.6.2.	Диагностическая точность	12
3.6.3.	Прогностическое значение	13
3.6.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по комплексному уродинамическому исследованию	14
3.7.	Прокладочный тест	14
3.7.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по прокладочному тесту	15
3.8.	Методы визуализации	15
3.8.1.	Ультразвуковое исследование	15
3.8.2.	Толщина стенки детрузора	15
3.8.3.	Магнитно-резонансная томография	16
3.8.3.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации	16
3.9.	Биомаркеры и микробиота мочи	16
3.9.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по биомаркерам мочи	17
4.	ЛЕЧЕНИЕ	17
4.1.	Гиперактивный мочевой пузырь	17
4.1.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	17
4.1.2.	Классификация	17
4.1.3.	Диагностика	17
4.1.3.1.	Дневники мочевого пузыря	17
4.1.3.2.	Уродинамическое исследование	17
4.1.4.	Методы лечения	18
4.1.4.1.	Консервативное лечение	18
4.1.4.2.	Фармакологическое лечение	24
4.1.4.3.	Хирургическое лечение резистентной гиперактивности детрузора	32
4.1.5.	Наблюдение	37

4.2.	Стрессовое недержание мочи	37
4.2.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	37
4.2.3.2.	Опросники пациентов	38
4.2.2.	Классификация	38
4.2.3.	Диагностика	38
4.2.3.1.	Анамнез и физикальное исследование	38
4.2.3.3.	Объем остаточной мочи	39
4.2.3.4.	Уродинамическое исследование	39
4.2.3.5.	Прокладочный тест	41
4.2.3.6.	Методы визуализации	41
4.2.4.	Лечение	42
4.2.4.1.	Консервативное лечение	42
4.2.4.2.	Фармакологическое лечение	46
4.2.4.3.	Хирургическое лечение	48
4.2.5.	Наблюдение	63
4.3.	Смешанное недержание мочи	63
4.3.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	63
4.3.2.	Диагностика	63
4.3.3.	Лечение	64
4.3.3.1.	Консервативная терапия	64
4.3.2.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике смешанного недержания мочи	64
4.3.3.2.	Резюме по данным литературы и рекомендации по консервативной терапии смешанного недержания мочи	65
4.3.3.3.	Фармакологическое лечение	65
4.3.3.4.	Хирургическое лечение	66
4.4.	Гипоактивный мочевой пузырь	68
4.4.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	68
4.4.1.1.	Эпидемиология	68
4.4.1.2.	Этиология	68
4.4.1.3.	Патофизиология	68
4.4.2.	Классификация	69
4.4.3.	Диагностика	69
4.4.3.1.	Симптомы, связанные с гипоактивностью детрузора	69
4.4.3.2.	Уродинамические исследования	70
4.4.4.	Лечение	71
4.4.4.1.	Консервативное лечение	71
4.4.4.2.	Лекарственная терапия	72
4.4.4.3.	Хирургическое лечение	73
4.4.4.4.	Резюме по методам лечения гипоактивного детрузора	74
4.4.5.	Наблюдение	75
4.5.	Инфравезикальная обструкция	75
4.5.1.	Введение	75
4.5.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	75
4.5.2.1.	Эпидемиология	75
4.5.2.2.	Патофизиология	76
4.5.2.3.	Этиология	76
4.5.3.	Классификация	76
4.5.3.1.	Анатомическая инфравезикальная обструкция	76
4.5.3.2.	Функциональная инфравезикальная обструкция	77
4.5.3.3.	Рекомендации по классификации инфравезикальной обструкции	77
4.5.4.	Диагностика	77
4.5.4.1.	Сбор анамнеза	77
4.5.4.2.	Клиническое обследование	77
4.5.4.3.	Урофлоуметрия и объем остаточной мочи	78

4.5.4.4.	Ультразвуковое исследование	78
4.5.4.5.	Магнитно-резонансная томография	78
4.5.4.6.	Электромиография	78
4.5.4.7.	Уретроцистоскопия	79
4.5.4.8.	Уродинамическое и видеоуродинамическое исследование	79
4.5.5.	Лечение	80
4.5.5.1.	Консервативное лечение	80
4.5.4.9.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике инфравезикальной обструкции	80
4.5.6.	Фармакологическое лечение	82
4.5.6.1.	Альфа-блокаторы	82
4.5.6.2.	Препараты, расслабляющие поперечнополосатые мышцы	83
4.5.6.3.	Эстрогены	83
4.5.6.4.	Силденафил	84
4.5.6.5.	Тиреотропин-релизинг-гормон	84
4.5.6.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по фармакологическому лечению	84
4.5.7.	Хирургическое лечение	84
4.5.7.1.	Введение ботулотоксина в сфинктер	84
4.5.7.2.	Стимуляция крестцового нерва	85
4.5.7.3.	Операции при пролапсе органов малого таза	85
4.5.7.4.	Бужирование уретры	85
4.5.7.5.	Уретротомия	86
4.5.7.6.	Рассечение/резекция шейки мочевого пузыря	86
4.5.7.7.	Уретропластика/реконструкция уретры	87
4.5.7.8.	Уретролиз	87
4.5.7.9.	Удаление/иссечение/рассечение/ослабление синтетических слингов	87
4.5.7.10.	Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению инфравезикальной обструкции	88
4.5.8.	Наблюдение	89
4.6.	Ноктурия	89
4.6.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	89
4.6.2.	Классификация	90
4.6.3.	Диагностика	90
4.6.3.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике ноктурии	91
4.6.4.	Лечение	91
4.6.4.1.	Консервативное лечение	91
4.6.4.2.	Фармакологическое лечение	92
4.6.4.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по фармакологическому лечению ноктурии	94
4.6.4.4.	Хирургическое лечение	95
4.6.5.	Наблюдение	95
4.7.	Пролапс органов малого таза и симптомы нарушенного мочеиспускания	95
4.7.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	95
4.7.2.	Классификация	95
4.7.3.	Диагностика	96
4.7.3.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике стрессового недержания мочи у женщин с пролапсом органов малого таза	97
4.7.3.2.	Уродинамическое исследование у женщин с пролапсом органов малого таза и симптомами нарушенного мочеиспускания (без стрессового недержания мочи)	98
4.7.4.	Лечение	98
4.7.4.1.	Консервативное лечение пролапса органов малого таза	98

4.7.4.2.	Пластика пролапса органов малого таза и гиперактивный мочевого пузырь	100
4.7.4.3.	Пластика пролапса органов малого таза и инфравезикальная обструкция	100
4.7.4.4.	Пластика пролапса органов малого таза и стрессовое недержание мочи	100
4.7.4.5.	Пластика пролапса органов малого таза вагинальным доступом у женщин без недержания мочи	101
4.7.4.6.	Осложнения при комбинированной пластике пролапса органов малого таза и коррекции стрессового недержания мочи	101
4.7.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению женщин со стрессовым недержанием мочи и пролапсом органов малого таза	102
4.8.	Мочеполовые свищи	102
4.8.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	102
4.8.1.1.	Акушерские свищи	102
4.8.1.2.	Ятрогенные свищи	103
4.8.1.3.	Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу	103
4.8.2.	Классификация	103
4.8.2.1.	Рекомендации по классификации мочевых свищей	104
4.8.3.	Диагностика	104
4.8.4.	Лечение свищей	104
4.8.4.1.	Лечение пузырно-влагалищных свищей	104
4.8.4.2.	Лечение постлучевых свищей	106
4.8.4.3.	Лечение мочеточниковых свищей	106
4.8.4.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уретровлагалищных свищей	108
4.9.	Дивертикулы уретры	109
4.9.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	109
4.9.2.	Классификация	109
4.9.3.	Диагностика	109
4.9.3.1.	Сопутствующие расстройства мочеиспускания	110
4.9.4.	Лечение	110
4.9.4.1.	Хирургическое лечение	111
4.9.4.2.	Лечение сопутствующего стрессового недержания мочи	111
4.9.4.3.	Морфологические изменения	112
4.9.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению дивертикулов уретры	112
5.	ЛИТЕРАТУРА	113
6.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	155
7.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	155

1. Введение

Симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ) представляют собой общий термин, включающий накопительные, миктурические и постмиктурические симптомы [1]. К накопительным симптомам обычно относят учащенное мочеиспускание, urgenность, ноктурию и недержание мочи (стрессовое, urgenное и смешанное). Миктурические симптомы включают задержку перед мочеиспусканием, прерывистую струю мочи, слабую струю мочи, натуживание, раздвоение или разбрызгивание струи и терминальное подкапывание. К постмиктурическим симптомам относятся постмиктурическое подкапывание и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. СНМ, как правило, классифицируют на синдромы или состояния, такие как гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), гипоактивный мочевой пузырь, недержание мочи, ноктурию, дисфункциональное мочеиспускание или мочеполовые свищи.

СНМ представляет собой очень распространенную жалобу у женщин во всех странах мира [2–5]. Они вызывают сильный стресс и смущение [6], наряду со значительными расходами для пациентов и общества. Распространенность СНМ варьирует в зависимости от критериев определения и исследуемой популяции. К настоящему времени достигнут однозначный консенсус по важности этой проблемы в отношении страдания пациентов и экономических затрат [7].

1.1. Цели и задачи

Настоящие рекомендации рабочей группы Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по ненейрогенным СНМ у женщин подготовлены многопрофильной командой преимущественно для урологов, но, возможно, они будут необходимы и другим специалистам. Цель рекомендаций состоит в создании рационального практического руководства по клинической проблеме СНМ у женщин, а не в составлении описательного обзора. Поскольку такой обзор по недержанию мочи и другим СНМ подготовлен Международной консультативной группой по недержанию (ICI) [8] и другими авторами, в настоящих рекомендациях ЕАУ не описываются причины, базовые знания, эпидемиология и физиология СНМ/недержания мочи. Эти рекомендации полностью направлены на диагностику и лечение с акцентом на клинической практике. Настоящие рекомендации не предназначены для ведения женщин с СНМ, вызванными неврологическими заболеваниями, или СНМ у детей, поскольку эти темы входят в другие разделы рекомендаций ЕАУ [9, 10].

В настоящих рекомендациях представлены:

- четкий алгоритм диагностики и лечения основных клинических проблем, который станет основой для определения тактики ведения, а также планирования и разработки клинической службы;
- краткий, но авторитетный обзор современных данных по клиническим вопросам, дополненный ссылками на оригинальные источники;
- четкое руководство по тому, что делать и чего не делать в большинстве клинических ситуаций. Рекомендации будут особенно полезны в тех областях, в которых недостаточно данных высокого качества или они отсутствуют.

Настоящая версия рекомендаций значительно расширена и теперь не только включает недержание мочи, но и охватывает все ненейрогенные СНМ у женщин. Основной идеей было описать функциональные расстройства мочеиспускания, встречающиеся у большого количества пациенток и не всегда связанные с ИМВП, которые не были освещены в предыдущих публикациях. Кроме того, настоящие рекомендации приведены в более полное соответствие с рекомендациями по ненейрогенным СНМ у мужчин. Вследствие анатомических и функциональных различий распространенность, патофизиология, подходы к диагностике и лечению СНМ у мужчин и женщин в значительной степени отличаются.

В этой связи отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям принял решение представить отдельные рекомендации по СНМ и недержанию мочи для мужчин и женщин. В результате раздел по недержанию мочи после радикальной простатэктомии будет перемещен в рекомендации по ненейрогенным СНМ у мужчин. В настоящие рекомендации добавлено несколько дополнительных разделов (неакушерские свищи, инфравезикальная обструкция (ИВО) у женщин, гипоактивный мочевой пузырь и ноктурия), и они будут постепенно расширяться в течение ближайших двух или трех изданий.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по ненейрогенным СНМ у женщин состоит из многопрофильной команды экспертов, включая урологов, урогинеколога, специалиста по уродинамическому исследованию, физиотерапевта, медсестру, специалиста со средним медицинским образованием по ведению больных

с недержанием мочи и адвокатов пациентов. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов. Его можно посмотреть на сайте EAU: <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Все документы доступны на сайте EAU: <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/>.

1.4. История публикаций

EAU опубликовала первые рекомендации по недержанию мочи в 2001 г. В 2021 г. рекомендации были расширены за счет включения других СНМ у женщин. В настоящем издании обновлены все разделы, кроме пролапса органов малого таза (ОМТ).

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2021 г. по ненейрогенным СНМ у женщин реструктурирован текст рекомендаций 2018 г. по недержанию мочи. Рабочая группа изменила формат текста, основанный на вопросах PICO, чтобы улучшить читаемость, хотя в поисковой стратегии по-прежнему используется структура PICO.

Для клинических рекомендаций 2022 г. по ненейрогенным СНМ у женщин поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и Кокрейновской библиотеке за период с 12 июня 2020 г. по 07 сентября 2021 г. с акцентом только на данных высокого уровня доказательности (систематические анализы и метаанализы). Всего найдено 187 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/?type=appendices-publications>.

В рекомендации 2022 г. включены результаты нового систематического обзора по ГАМП, проведенного рабочей группой [11]. Полные результаты еще не опубликованы, но предварительные данные включены в соответствующие разделы.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [12, 13]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [14];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [15]. Таблицы по определению силы рекомендаций опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <https://uroweb.org/guidelines/policies-and-methodological-documents/>.

По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Рекомендации прошли рецензирование перед публикацией в 2021 г. 2.3. Будущие цели

- Систематический обзор по пролапсу ОМТ.
- Систематический обзор по осложнениям, связанным с синтетическими слингами.
- Систематический обзор по диагностике и лечению гипоактивного мочевого пузыря у женщин.

3. Диагностическое обследование

3.1. Анамнез и физикальное исследование

Тщательный сбор анамнеза имеет фундаментальное значение для клинической диагностики. Несмотря на отсутствие данных высокого качества, достигнуто однозначное согласие в том, что сбор анамнеза представляет собой первый шаг в обследовании каждого пациента с СНМ. Сбор анамнеза включает опрос по всем СНМ (накопления, опорожнения, постмиктурическим), сексуальной функции, симптомам заболеваний желудочно-кишечного тракта и неврологическим симптомам. При этом следует описывать эпизоды ургентности, тип, время и выраженность недержания мочи, а также постараться количественно оценить симптомы. Это позволяет классифицировать СНМ на симптомы накопления, опорожнения и постмиктурические, а также определить тип недержания мочи: стрессовое, ургентное, смешанное или парадоксальная ишурия. Последний вариант определяется как «недержание мочи при ощущаемом переполнении мочевого пузыря (без выявленной причины)» [16].

Кроме того, следует выявлять пациентов, которых необходимо направлять к другим специалистам, включая лиц с болевым синдромом, гематурией, рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП), операциями или лучевой терапией ОМТ в анамнезе, постоянным недержанием мочи, свидетельствующим о наличии свища (см. раздел 4.8), развившимся энурезом или подозрением на неврологические заболевания. Сбор неврологического, акушерского и гинекологического анамнеза помогает понять причину и выявить факторы риска, которые могут влиять на тактику лечения. В других разделах рекомендаций представлена информация по сбору анамнеза у пациентов с ИМВП, нейроурологическими заболеваниями и хронической тазовой болью [9, 17, 18]. Кроме того, необходимо спрашивать пациента о сопутствующих заболеваниях, курении, ранее выполненных операциях и приеме других препаратов, поскольку они могут оказывать влияние на СНМ.

В литературе представлено мало данных о том, что проведение физикального исследования способствует более эффективному лечению, но достигнут консенсус, что оно остается важной частью обследования пациентов с СНМ. Физикальное исследование должно включать осмотр области живота для пальпации наполненного мочевого пузыря или других образований, осмотр промежности, влагалищное исследование и/или пальцевое ректальное исследование. Исследование промежности у женщин включает оценку эстрогенного статуса, функции мышц тазового дна и тщательный осмотр на предмет сопутствующего пролапса ОМТ. Кашлевой тест позволяет диагностировать стрессовое недержание мочи. У женщин с пролапсом ОМТ кашлевой тест имеет высокую согласованность с уродинамическим исследованием в выявлении стрессового недержания мочи. При пальцевом исследовании можно оценить способность мышц тазового дна к сокращению. Кроме того, на рутинной основе необходимо оценивать нейроурологические нарушения.

3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию

Резюме по данным литературы	УД
Сбор анамнеза, включая оценку симптомов и сопутствующих заболеваний, а также прицельное физикальное исследование являются необходимой частью обследования женщин с СНМ	4

Рекомендация	СР
При обследовании женщин с СНМ необходимо собирать анамнез, включая оценку симптомов и сопутствующих заболеваний, а также проводить прицельное физикальное исследование	Сильная

3.2. Опросники пациентов

Данный раздел включает шкалы симптомов, опросники, показатели, исходы, оцениваемые пациентом (PROMs), и инструменты для оценки качества жизни, связанного со здоровьем. К последним относятся общие шкалы или специфические для данного заболевания. Опросники должны быть валидированы на том языке, на котором они используются, и обладать чувствительностью к изменениям, если они применяются для оценки результатов. В 2009 г. Федеральная служба США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) опубликовала рекомендации по опросникам, включая PROMs [20].

Хотя во многих исследованиях проводилась валидация и оценка достоверности опросников по симптомам и PROMs, большинство из них включали смешанную популяцию (мужчины и женщины). Это ограничивает степень, с которой мы можем экстраполировать результаты на женщин с СНМ. Ряд опросников (ICIQ-FLUTS, QUID, 3IQ, ICIQ-SF) позволяют дифференцировать типы недержания мочи у женщин [21–23]. Другие шкалы используют для количественной оценки симптомов и беспокойности ГАМП (OABQ-SF, B-SAQ) или иных состояний. Новый опросник для пациентов, OAB-Bladder Assessment Tool (OAB-BAT) представляет собой валидный и достоверный инструмент для оценки исходов, сообщаемых пациентами, включая симптомы, беспокойность, влияние заболевания и удовлетворенность лечением [24]. В систематическом обзоре, включавшем 22 исследования, посвященных оценке 11 скрининговых шкал, показана их хорошая чувствительность и специфичность в отношении ГАМП или недержания мочи. B-SAQ является единственным опросником, позволяющим провести скрининг на «утражающие» симптомы, такие как боль и гематурия. Кроме того, его валидировали для применения в условиях первичного звена [25]. Некоторые опросники чувствительны к изменениям, и их можно использовать для оценки эффективности лечения, но в литературе представлена неубедительная информация [26, 27].

В систематическом обзоре 73 исследований оценивали 27 специфических опросников и 6 шкал общей направленности для оценки качества жизни женщин с недержанием мочи. Согласно результатам, наибольшей психометрической достоверностью и специфичностью по заболеванию для англоговорящих женщин с недержанием мочи обладает опросник IQoL. По нему опубликованы наиболее убедительные данные по внутренней согласованности, достоверности при повторном заполнении, ошибкам измерения и проверке гипотезы для валидации. Его также перевели на самое большое число языков. В литературе представлено недостаточно данных по точности неспецифических опросников для оценки качества жизни в данной группе пациентов [28]. Кроме того, отсутствуют данные о том, оказывает ли использование опросников по качеству жизни или специфических по заболеванию шкал влияние на результаты лечения.

Подробное описание различных шкал и PROMs не входит в задачи настоящих рекомендаций. Более подробную информацию можно найти в 6-м обзоре ICI, посвященном оценке эффективности лечения пациентами [29]. Ни один из доступных опросников не соответствует всем требованиям к оценке женщин с СНМ. Врачи должны изучить доступные инструменты и использовать их по отдельности или в сочетании для оценки и мониторинга эффективности лечения [30]. Опросники можно найти на следующих веб-сайтах: www.iciq.net, <https://eprovide.mapi-trust.org>, www.pfizerproa.com, www.ncbi.nlm.nih.gov.

3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по опросникам

Резюме по данным литературы	УД
Валидированные шкалы симптомов, специфические для заболевания, помогают в скрининге и определении типа СНМ	3
Валидированные шкалы симптомов позволяют определить выраженность недержания мочи и СНМ	3
Опросники, специфические для заболевания, и опросники общего состояния позволяют оценить текущее состояние здоровья пациента и изменения после лечения	3
Опросники пациентов не могут заменить подробную консультацию и используются только в рамках полноценного сбора анамнеза	4

Рекомендация	СР
При необходимости стандартизированной оценки женщин с СНМ используйте валидированные и подходящие опросники	Сильная

3.3. Дневники мочеиспускания

Определение частоты мочеиспускания и выраженности СНМ представляет собой важный шаг в диагностике и лечении дисфункции нижних мочевыводящих путей. Дневники мочеиспускания относятся к полубъективному методу количественной оценки симптомов, таких как количество эпизодов недержания мочи, ноктурии и т.д. Они также позволяют определить уродинамические параметры, например объем мочеиспускания, суточный и ночной диурез.

Различия между дневниками мочеиспускания и субъективной оценкой симптомов, например по количеству эпизодов недержания мочи, помогают в консультировании. Прием жидкости и объем мочеиспускания позволяют предположить такие диагнозы, как ГАМП или полиурию, в том числе ночную, и определить тактику лечения. Дневники также можно использовать для оценки эффективности терапии, и они широко применяются в клинических исследованиях. У пациентов с недержанием мочи тяжелой степени дневник мочеиспускания не дает возможности точно оценить 24-часовой диурез.

В настоящее время достигнут убедительный консенсус по терминологии, используемой для описания мочеиспускания [1, 31]. В течение многих лет взаимозаменяемо использовались термины «дневники мочеиспускания», «дневники мочевого пузыря», «дневники объема/частоты», и они включали информацию по потреблению жидкости, времени и объему мочеиспускания, эпизодам недержания мочи, использованию прокладок, степени urgency и недержания мочи за период не менее 24 часов. При обновлении данных рекомендаций включена вся возможная терминология.

В двух исследованиях показана воспроизводимость дневников мочеиспускания у мужчин и женщин [32, 33]. В других двух публикациях подтверждены применимость, достоверность и валидность дневников мочевого пузыря [34, 35 32]. В других исследованиях отмечена вариабельность показателей в течение 24 часов и приведено их сравнение с данными урофлоуметрии [36, 37]. Кроме того, ведение дневника мочеиспускания имеет терапевтический эффект [38].

В различных обсервационных исследованиях выявлена тесная корреляция между данными дневников мочеиспускания и стандартной оценкой симптомов [39–42]. Оптимальное количество дней основано на балансе между точностью и комплаентностью [43, 44]. В литературе обычно используются дневники длительностью от 3 до 7 дней.

3.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по дневникам мочеиспускания

Резюме по данным литературы	УД
Дневники мочеиспускания длительностью 3–7 дней представляют собой достоверный инструмент для объективной оценки среднего объема мочеиспускания, частоты мочеиспускания в дневное и ночное время и количества эпизодов недержания мочи	2b
Дневники мочеиспускания чувствительны к изменениям и представляют собой достоверный критерий эффективности лечения	2b

Рекомендации	СР
При необходимости стандартизированной оценки предлагайте пациентам с недержанием мочи заполнять дневники мочеиспускания	Сильная
Используйте дневники длительностью не менее 3 дней	Сильная

3.4. Общий анализ мочи и инфекция мочевыводящих путей

Тест-полоски с реагентом позволяют диагностировать ИМВП, протеинурию, гематурию и глюкозурию, которые требуют дальнейшего обследования. За информацией о диагностике и лечении ИМВП обратитесь к рекомендациям по урологическим инфекциям [17].

Анализ тест-полоской используют при подозрении на связь симптомов с ИМВП. Общий анализ мочи с отрицательным результатом теста на нитриты и лейкоцитарную эстеразу позволяет исключить бактериурию у женщин с СНМ [45], и его необходимо включать в обследование всех пациентов с СНМ с выполнением при необходимости посева мочи на стерильность. Недержание мочи или усиление выраженности СНМ может быть связано с ИМВП [46]; кроме того, недержание может усиливаться на фоне ИМВП [47]. У больных, получающих уход на дому, лечение бессимптомной бактериурии не влияет на количество эпизодов и выраженность недержания мочи [48].

3.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по общему анализу мочи

Резюме по данным литературы	УД
Общий анализ мочи с отрицательным результатом теста на нитриты и лейкоцитарную эстеразу позволяет достоверно исключить бактериурию у женщин с СНМ	3
Недержание мочи может быть симптомом ИМВП, на фоне которой может усиливаться выраженность СНМ	3
На фоне симптоматической ИМВП может усиливаться выраженность недержания мочи	3
У пожилых пациентов, получающих уход на дому, лечение бессимптомной бактериурии не влияет на выраженность недержания мочи	2

Рекомендации	СР
В рамках первичного обследования пациентов с СНМ показан общий анализ мочи	Сильная
При наличии симптоматической ИМВП у пациентов с СНМ показано повторное обследование после лечения	Сильная
Лечение бессимптомной бактериурии у пожилых пациентов на рутинной основе с целью уменьшения выраженности недержания мочи не показано	Сильная

3.5. Объем остаточной мочи

Объем остаточной мочи (ООМ) определяется как количество мочи, которое остается в мочевом пузыре после мочеиспускания. Появление остаточной мочи отражает плохую эффективность мочеиспускания, связанную с различными факторами. ООМ имеет важное значение, поскольку ее наличие может усугублять симптомы и, реже, приводить к ИМВП, с расширением верхних мочевыводящих путей и развитием почечной недостаточности. К появлению остаточной мочи приводят инфравезикальная обструкция и гипоактивность детрузора. Для измерения ООМ используют катетеризацию или ультразвуковое исследование (УЗИ).

В большинство исследований, в которых оценивали ООМ, не включали пациентов с недержанием мочи. Хотя в ряд исследований вошли женщины с недержанием мочи и пациенты обоих полов с СНМ, в них также участвовали дети и взрослые с нейрогенным недержанием мочи. Таким образом, данные по ООМ можно с осторожностью экстраполировать на взрослых с ненейрогенным недержанием. На основании публикаций, в которых оценивали оптимальный метод оценки ООМ [48-53], достигнут консенсус о предпочтительном использовании УЗИ вместо катетеризации, учитывая хороший профиль риска/эффективности.

Частота выявления остаточной мочи у пациентов с недержанием неизвестна, отчасти из-за отсутствия стандартных пороговых показателей. У 95% женщин перименопаузального возраста без выраженных СНМ или пролапса ОМТ ООМ составляет <100 мл [54]. У 10% женщин с ургентным недержанием мочи ООМ превышает 100 мл [55]. В других исследованиях показано, что большой ООМ коррелирует с пролапсом ОМТ, СНМ и отсутствием стрессового недержания мочи [54, 56–58]. У женщин со стрессовым недержанием мочи средний ООМ при катетеризации составляет 39 мл, а по данным УЗИ – 63 мл. У 16% женщин он превышает 100 мл [59]. Ряд авторов предлагают рассматривать ООМ >100 мл как клинически значимый. Поскольку у многих женщин отсутствуют симптомы, необходимо учитывать клиническую картину [55]. В настоящее время не достигнут консенсус по пороговому показателю ООМ, который считается значимым; рабочая группа предлагает дополнительно оценивать эффективность мочеиспускания. Эффективность мочеиспускания определяется как пропорция объема мочи, который выделяется при мочеиспускании. Ее можно рассчитать по формуле: эффективность мочеиспускания = объем мочеиспускания / (объем мочеиспускания + ООМ) × 100. Данный параметр представляется более достоверным для оценки нарушений мочеиспускания [46].

3.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по объему остаточной мочи

Резюме по данным литературы	УД
У пациенток с СНМ ООМ выше, чем у женщин без симптомов	2

Рекомендации	СР
При первичном обследовании пациентов с СНМ необходимо определять ООМ	Сильная
Для определения ООМ показано УЗИ	Сильная
Необходимо оценивать в динамике ООМ у пациентов, получающих лечение, которое может вызвать или усилить выраженность СНМ	Сильная
Эффективность мочеиспускания является дополнительным параметром при измерении ООМ	Слабая

3.6. Уродинамическое исследование

Уродинамическое исследование широко применяется в дополнение к клинической диагностике, поскольку считается, что оно позволяет установить или подтвердить диагноз, прогнозировать результаты лечения и помогает в консультировании пациентов. Урофлоуметрия является самым простым видом уродинамического исследования, который дает возможность оценить такие важные параметры, как максимальная скорость мочеиспускания (Q_{\max}), объем мочеиспускания и форму кривой, а также ООМ (см. выше) [29]. Поскольку Q_{\max} зависит от объема мочеиспускания, мочевой пузырь должен быть адекватно наполнен [60, 61]. У мужчин рекомендуется, чтобы минимальный объем мочеиспускания составлял не менее 150 мл, но в литературе практически нет данных по пороговому значению у женщин. При этом важно спросить пациента, было ли мочеиспускание типичным для него или нет.

Перед инвазивным лечением недержания мочи часто проводится уродинамическое исследование, включая многоканальную цистометрию, амбулаторный мониторинг и видеоуродинамическое исследование, а также различные методы оценки функции уретры, например измерения профиля уретрального давления и давления точки утечки при пробе Вальсальвы.

Международное общество по удержанию (ICS) и Общество по удержанию Великобритании опубликовали стандарты для оптимизации проведения и описания результатов уродинамического исследования [62, 63]. Показателями хорошего выполнения уродинамического исследования являются воспроизведение симптомов пациента, проверка графиков на контроль качества и интерпретация результатов в контексте клинической картины, с учетом возможных физиологических различий у одного и того же пациента [62]. Неинвазивные альтернативные методы оценки давления детрузора и ИВО включают трансабдоминальную спектроскопию в инфракрасном цвете и измерение толщины детрузора на УЗИ, но эти методы пока не внедрены в рутинную клиническую практику [29].

В настоящих рекомендациях представлена информация о роли уродинамического исследования при ГАМП, стрессовом недержании мочи, ИВО и гипоактивном мочевом пузыре.

3.6.1. *Вариабельность*

Аналогично большинству физиологических тестов уродинамическое исследование дает переменные результаты, что в свою очередь влияет на воспроизводимость, диагностическую точность и прогностическое значение метода. Установлено, что по крайней мере для урофлоуметрии и исследования «давление – поток» достаточно однократного проведения, если удалось воспроизвести симптомы [60]. В ряде случаев необходимо или рекомендуется повторить уродинамическое исследование, при этом учитывая профиль «риск – польза». В литературе представлены противоречивые результаты по воспроизводимости уродинамического исследования [64, 65]. Кроме того, опубликованы неоднозначные данные по воспроизводимости измерения максимального давления закрытия уретры [64, 65]. Один метод записи измерения данного показателя нельзя достоверно сравнить с другим [65, 66]. Измерение давления точки утечки при пробе Вальсальвы также не стандартизировано, и в литературе опубликовано недостаточно данных по его воспроизводимости. Ни в одном из исследований не показано воспроизводимости амбулаторного уродинамического исследования у пациентов без нейрогенной дисфункции [29].

3.6.2. *Диагностическая точность*

Результаты уродинамического исследования часто не коррелируют с клиническим диагнозом [67, 68], и у здоровых лиц могут выявляться уродинамические нарушения. Поскольку уродинамический диагноз, как правило, является ориентиром при диагностике СНМ у женщин, интерпретация результатов других методов оценки функции нижних мочевыводящих путей может быть искаженной. Диагностическая точность измерения профиля уретрального давления [69] и «ретроградного измерения уретральной резистентности» выглядит низкой [29]. Измерение давления точки утечки при пробе Вальсальвы не позволяет достоверно оценить выраженность недержания мочи в когорте женщин, отобранных для хирургического лечения стрессового недержания [70]. Рефлектометрия уретры обладает более высокой точностью, но ее клиническая роль до конца не изучена [71]. Амбулаторное уродинамическое исследование позволяет выявить непрогнозируемые физиологические отклонения чаще, чем стандартная цистометрия, но значение ее результатов не определено [72, 73].

Исследование «давление – поток» позволяет одновременно измерить скорость мочеиспускания и давление детрузора во время микции и определить, связаны ли низкая скорость мочеиспускания и увеличение ООМ с ИВО, плохой сократимостью детрузора (гипоактивностью) или обоими факторами. Кроме того, исследование дает информацию о степени расслабления мышц тазового дна для исключения дисфункционального мочеиспускания. Разработан ряд критериев для диагностики ИВО у женщин, которые основаны на давлении детрузора при $Q_{\text{макс}}$ или максимальном давлении детрузора, а также $Q_{\text{макс}}$ при исследовании «давление – поток» или урофлоуметрии. В ряде случаев результаты объединяют с флюороскопическим изображением (более подробная информация представлена в разделе 4.5.4.8) [74, 75]. В отличие от мужчин для женщин отсутствуют общепринятые критерии или номограммы. Параметры силы сокращения мочевого пузыря оценивают по давлению детрузора или скорости мочеиспускания при исследовании «давление – поток» или тестах с остановкой [75], но они плохо валидированы. Кроме того, хотя эти параметры позволяют определить силу сокращений, они не учитывают их скорость и длительность (более подробная информация представлена в разделе 4.4.3.2) [76]. Видеоуродинамическое исследование позволяет определить локализацию обструкции, которая может быть анатомической или функциональной [77]. Также при видеоуродинамическом исследовании можно диагностировать дивертикул мочевого пузыря в виде резервуара, «забирающего давление».

3.6.3. Прогностическое значение

Выполнение уродинамического исследования целесообразно только в том случае, если его результаты способствуют более эффективному оказанию помощи и улучшению результатов лечения. В Кокрейновском обзоре, включавшем 8 рандомизированных исследований (РКИ), показано, что после уродинамического исследования чаще проводится консервативная терапия или не предлагается операция. Однако в литературе отсутствуют данные о том, что такое изменение тактики влияет на результаты лечения [78]. В большинстве РКИ оценивали влияние уродинамического исследования только у пациенток со стрессовым недержанием мочи, включая женщин с неосложненным стрессовым недержанием. В метаанализ включено четыре РКИ, посвященных сравнению результатов хирургического лечения женщин с субъективно описываемым стрессовым недержанием мочи (или смешанным недержанием с преобладанием стрессового компонента) в зависимости от проведения уродинамического исследования или только амбулаторного обследования. Результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности и частоте осложнений в обеих группах [79]. С другой стороны, в крупном ретроспективном многоцентровом исследовании показано, что всего у 36% женщин недержание мочи соответствовало критериям «неосложненного», используемым в крупных РКИ [80]. У 1276 из 2053 пациенток результаты уродинамического исследования не совпадали с предварительным диагнозом (62,2%). Уродинамические расстройства мочеиспускания диагностированы у 394 женщин (19,2%), а у 304 пациенток по результатам уродинамического исследования операция была отменена или изменен ее характер (19,2%) [81].

Прогностическое значение методов оценки функции уретры до конца не изучено. В обсервационных исследованиях не выявлено корреляции между результатами этих тестов и эффективностью или неэффективностью операций по поводу стрессового недержания мочи [40-42, 82]. Аналогичные данные получены в дополнительном анализе РКИ [83].

Наличие гиперактивности детрузора до операции у женщин со смешанным недержанием и преобладанием стрессового компонента связано с ургентным недержанием мочи в послеоперационном периоде, но оно не коррелирует с общей неэффективностью слинговых операций или кольпосуспензии [83]. По данным исследований по фезотеродину, ботулотоксину типа А и стимуляции крестцового нерва у пациентов с симптомами ГАМП, выявление гиперактивности детрузора на уродинамическом исследовании не имеет прогностического значения в отношении эффективности лечения [84, 85]. Аугментационная цистопластика показана только пациентам с гиперактивностью детрузора с целью повышения податливости и увеличения функционального объема мочевого пузыря, однако в литературе нет данных по прогностическому влиянию уродинамического исследования в этой группе. Большинство врачей считают необходимым выполнять его перед аугментационной цистопластикой.

Исследование «давление – поток» позволяет дифференцировать ИВО от гипоактивности детрузора в качестве причины расстройств мочеиспускания. Следует отметить низкую прогностическую значимость параметров уродинамического исследования при нарушениях мочеиспускания после хирургического лечения стрессового недержания мочи. Низкая скорость мочеиспускания и низкое давление детрузора коррелируют с расстройствами мочеиспускания после установки слинга TVT и аутологичного слинга соответственно [86-88]. Параметры силы сокращения детрузора в сочетании со скоростью мочеиспускания не позволяют достоверно прогнозировать расстройства мочеиспускания после установки аутологичного слинга [89]. В дополнительном анализе двух хорошо спланированных исследований по позадилонному слингу (TVT), кольпосуспензии и установке аутологичного слинга не обнаружено роли уродинамических параметров в прогнозировании СНМ после лечения женщин с исходно низким ООМ [90, 91].

Рабочая группа признает, что результаты уродинамического исследования можно использовать для выбора оптимального метода лечения, но на момент проведения анализа отсутствуют убедительные данные, которые бы показывали прогностическую значимость такого подхода. При расхождении клинических данных (анамнеза и физикального исследования) и результатов уродинамического исследования необходимо повторно оценить симптомы и результаты, чтобы убедиться в правильности диагноза перед проведением инвазивных методов лечения. По мнению экспертов, уродинамическое исследование является наиболее полноценным методом анализа функции мочевыводящих путей. Основная его цель заключается в воспроизведении симптомов пациента. Результаты уродинамического исследования имеют важное значение для обсуждения и прогнозирования эффективности инвазивных методов лечения.

3.6.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по комплексному уродинамическому исследованию

Резюме по данным литературы	УД
Уродинамическое исследование позволяет провести полноценный анализ функции мочевыводящих путей	4
Большинство уродинамических параметров варьируют в течение одной процедуры и со временем, что ограничивает их клиническое значение	3
Различные методы измерения функции уретры имеют хорошую согласованность между исследованиями, но их результаты не коррелируют с другими уродинамическими показателями или выраженностью недержания мочи	3
Результаты уродинамического исследования могут не соответствовать данным анамнеза	3
Выявление при уродинамическом исследовании гиперактивности детрузора не влияет на результаты лечения пациентов с ГАМП	1b
Выполнение уродинамического исследования не повышает эффективности хирургического лечения неосложненного стрессового недержания мочи	1b
Отсутствует достоверная корреляция между результатами методов оценки функции уретры и эффективностью хирургического лечения стрессового недержания мочи	3
Отсутствуют убедительные данные о том, что исходная гиперактивность детрузора у женщин связана с неэффективностью синтетических слингов	3
Наличие гиперактивности детрузора перед операцией может быть связано с сохранением urgency после операции	3

Рекомендации	СР
Врачи, проводящие уродинамическое исследование у пациентов с СНМ, должны соблюдать стандарт «Надлежащая уродинамическая практика», опубликованный ICS	Сильная
Уродинамическое исследование не показано на рутинной основе при планировании лечения неосложненного стрессового недержания мочи	Сильная
Уродинамическое исследование не показано на рутинной основе пациентам с неосложненным ГАМП перед назначением терапии первой линии	Сильная
Уродинамическое исследование показано в том случае, если его результаты могут повлиять на выбор инвазивных методов лечения	Слабая
Определение профиля уретрального давления или давления точки утечки для оценки выраженности недержания мочи или прогнозирования результатов лечения не показано, поскольку данные методы предназначены для оценки функции уретры	Сильная

3.7. Прокладочный тест

Для оценки наличия и выраженности недержания мочи и эффективности лечения проводится измерение потерь мочи с помощью абсорбирующих прокладок за определенный период времени или во время заданной физической нагрузки.

В двух систематических обзорах оценивали клиническую пользу прокладочного теста у пациентов с недержанием мочи [92, 93]. Часовой прокладочный тест с использованием стандартизированного протокола нагрузки с диагностическим порогом 1,4 г имеет хорошую специфичность, но низкую чувствительность в диагностике стрессового и смешанного недержания мочи. 24-часовой прокладочный тест с порогом 4,4 г имеет более высокую воспроизводимость, но его сложнее стандартизировать вследствие различий в уровне активности [94]. Прокладочный тест с пиридием имеет хорошую согласованность с уродинамическим исследованием в диагностике стрессового недержания мочи у женщин с пролапсом ОМТ, особенно при скрытом недержании, развивающимся в 10% случаев [19]. Методика заключается в приеме пиридия по 200 мг 3 р/сут в течение 1 дня. После этого оценивается окрашивание прокладки в оранжевый цвет и определяется тип недержания, стрессовый или ургентный.

Прокладочный тест со специфической дозированной нагрузкой также имеет диагностическое значение, но при отрицательном результате необходимо его повторять с увеличением нагрузки [95]. Значение прокладочного теста в оценке выраженности недержания и прогнозировании результатов лечения не определено [92, 96, 97]. Прокладочный тест обладает чувствительностью к изменениям после эффективного лечения [98]. По данным исследования, включавшего 25 женщин, прокладочный тест с использованием стандартизированного объема мочевого пузыря (50% от цистометрической вместимости) позволяет более точно оценить недержание мочи [99]. К настоящему времени не опубликовано данных о превосходстве одного вида прокладочного теста над другим.

3.7.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по прокладочному тесту

Резюме по данным литературы	УД
Резюме по данным литературы	УД
Прокладочный тест позволяет точно диагностировать недержание мочи	2
Стандартизация объема мочевого пузыря и степени нагрузки повышает воспроизводимость результатов	2
24-часовой тест, проводимый в домашних условиях, обладает хорошим балансом между диагностической точностью и приверженностью пациентов	2
Изменение объема утечки мочи на прокладочном тесте позволяет оценить эффективность лечения	2
Прокладочный тест эффективен в рамках исследований, но его не обязательно применять в клинической практике	4

Рекомендации	СР
При проведении прокладочного теста необходимо соблюдать стандартную длительность и протокол нагрузки	Сильная
При необходимости количественной оценки недержания мочи, особенно для определения эффективности лечения, показан прокладочный тест	Слабая

3.8. Методы визуализации

Методы визуализации дают нам более глубокое понимание анатомических и функциональных изменений, которые могут вызывать недержание мочи. В клинических исследованиях они используются для оценки взаимосвязи между анатомией и функцией. УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ) во многом заменили рентгенографию в оценке функции тазового дна. УЗИ считается предпочтительным методом, поскольку дает возможность получить трех- и четырехмерное (динамическое) изображение при более низкой стоимости и широкой доступности.

При ургентном недержании мочи не рекомендуется проводить инструментальную диагностику, кроме пациенток с подозрением или подтвержденным высоким давлением в мочевом пузыре, тяжелым пролапсом ОМТ или хронической инфекцией, а также в случае изменения показателей функции почек. При подозрении на связь недержания мочи с аномалиями верхних мочевыводящих путей или мочеточниково-влагалищным свищем можно выполнить экскреторную урографию или КТ [100].

3.8.1. Ультразвуковое исследование

УЗИ нижних мочевыводящих путей играет важную роль в дифференциальной диагностике у женщин с СНМ при подозрении на опухоль или камень мочевого пузыря, а также в случае гематурии.

УЗИ применяется при диагностике недержания мочи и патологии тазового дна с 1980-х годов. Описаны различные доступы, включая абдоминальный, трансвагинальный, трансректальный, промежностный и трансуретральный. Шейку мочевого пузыря и уретру легко визуализировать, и измерения можно провести в покое, при натуживании, кашле или сокращении мышц тазового дна. Оцениваемые параметры у женщин со стрессовым недержанием мочи включают подвижность или опущение шейки мочевого пузыря, уетро-пузырного угла и ротацию уретры [101, 102]. УЗИ также используют для оценки анатомии и функции мышц тазового дна. При сокращении тазового дна происходит смещение структур таза, которое можно увидеть на УЗИ. Трехмерное промежностное УЗИ позволяет оценить структурную целостность мышцы, поднимающей задний проход. При УЗИ можно получить информацию по анатомическим изменениям нижних мочевыводящих путей и тазового дна в случае сохранения симптомов после лечения [103]. Роль УЗИ в диагностике отдельных патологий обсуждается в соответствующих разделах настоящих рекомендаций.

3.8.2. Толщина стенки детрузора

Поскольку ГАМП связан с гиперактивностью детрузора, считается, что частые сокращения детрузора способствуют увеличению толщины детрузора/стенки мочевого пузыря. Трансвагинальное УЗИ имеет более высокую точность с меньшими различиями между операторами по сравнению с трансабдоминальным и промежностным доступом [104]. Предложен ряд пороговых показателей, от 4,4 до 6,5 мм. При этом в других исследованиях получены противоречивые результаты и не под-

тверждена данная корреляция. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по взаимосвязи ГАМП и увеличения отношения толщины детрузора к толщине стенки мочевого пузыря [105] и не получено данных о том, что измерение этого показателя позволяет повысить эффективность лечения ГАМП. Кроме того, не достигнуто консенсуса по стандартизированному объему мочевого пузыря при измерении толщины стенки мочевого пузыря.

В ретроспективном исследовании, включавшем 227 женщин с затрудненным мочеиспусканием (задержка в начале мочеиспускания, прерывистая и слабая струя), в 74 случаях выявлены расстройства мочеиспускания по данным урофлоуметрии и ООМ. Кроме того, авторы оценивали взаимосвязь между толщиной детрузора и различными параметрами мочеиспускания при исследовании «давление – поток» после поправки на гиперактивность детрузора. Согласно результатам, толщина детрузора не связана ни с одним из уродинамических параметров, указывающих на ИВО [106].

3.8.3. Магнитно-резонансная томография

Достигнут консенсус о том, что МРТ дает важную информацию о состоянии тазового дна, включая пролапс ОМТ, эвакуаторную функцию кишечника и сохранность тазовой поддержки [107]. При этом наблюдаются большие различия в интерпретации данных МРТ между исследователями [108]. В литературе опубликовано недостаточно данных о роли МРТ в лечении СНМ/недержания мочи. Кроме того, отсутствуют убедительные данные о том, что МРТ более информативна, чем влагалищное исследование. В исследованиях изучали роль методов визуализации в оценке механизма установления синтетических слингов при стрессовом недержании мочи. В одной работе авторы пришли к выводу, что синтетические слинги уменьшают подвижность средней части уретры, но не влияют на подвижность шейки мочевого пузыря [109]. Более широкое расстояние между лобковым симфиозом и слингом после операции (по данным методов визуализации) коррелирует с риском сохранения стрессового недержания мочи [110].

3.8.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации

Резюме по данным литературы	УД
Отсутствуют данные о том, что рутинная визуализация мочевыводящих путей влияет на диагностику или лечение пациентов с СНМ	3
К настоящему времени не получено убедительных данных о роли оценки толщины детрузора/стенки мочевого пузыря в лечении ГАМП	3

Рекомендация	СР
Визуализация нижних или верхних мочевыводящих путей не показана на рутинной основе при диагностике СНМ	Сильная

3.9. Биомаркеры и микробиота мочи

В последние годы появился интерес к роли биомаркеров мочи в диагностике дисфункции нижних мочевыводящих путей. В качестве возможных биомаркеров при ГАМП изучались фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), простагландин E2, аденозинтрифосфат (АТФ) и пуринергические рецепторы (P2X) в ткани мочевого пузыря, а при ноктурии оценивали уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), мочевого 6-сульфатоксимелатонина, С-реактивного белка, мелатонина и вазопрессина. При стрессовом недержании мочи проводился анализ уровня ИЛ 12-70 в моче, фактора роста нервов в моче, N-концевого телопептида коллагена 1-го типа и микробиоты мочи. В настоящее время, исследования по биомаркерам мочи имеют методологические недостатки, часто связанные с отсутствием контроля над искажающими факторами. Кроме того, в них получены противоречивые результаты [111].

Другим направлением исследований является изучение микробиоты мочи для диагностики и дифференциации различных типов недержания мочи и других заболеваний нижних мочевыводящих путей. В систематическом обзоре показаны различия в типах и относительной пропорции таких бактерий, как *Lactobacillus*, *Gardnerella* и *Atopobium vaginae* у женщин с различными типами недержания мочи по сравнению с здоровым контролем. Различия в микробиоте мочи могут быть связаны с эффективностью антимускариновых препаратов [112]. Необходимо провести дальнейшие исследования, прежде чем можно будет определить роль изучения микробиоты мочи в рамках клинической диагностики женщин с СНМ. Дополнительная информация по диагностической роли биомаркеров в диагностике ГАМП представлена в разделе 4.1.3.3.

3.9.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по биомаркерам мочи

Резюме по данным литературы	УД
Опубликовано недостаточно данных по диагностической точности и валидации биомаркеров мочи при заболеваниях нижних мочевыводящих путей у женщин	3
Изменения микробиоты мочи связаны с различными типами дисфункции нижних мочевыводящих путей у женщин, включая недержание мочи, и различной эффективностью лечения	3

Рекомендация	СР
Не использовать биомаркеры мочи или анализ микробиоты для диагностики и лечения заболеваний нижних мочевыводящих путей у женщин на рутинной основе	Сильная

4. Лечение

4.1. Гиперактивный мочевой пузырь

4.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Согласно определению ICS, ГАМП проявляется urgenностью, обычно сопровождающейся учащенным мочеиспусканием и ноктурией, которая может приводить к ургентному недержанию мочи; при этом отсутствуют ИМВП или другая патология [113]. ГАМП представляет собой хроническое состояние и может оказывать крайне негативное влияние на качество жизни. Хотя основным уродинамическим изменением является гиперактивность детрузора, она отсутствует у большей части пациентов, что отчасти связано с невозможностью воспроизведения симптомов во время исследования.

EPidemiology of InContinence (EPIC) стало одним из самых крупных популяционных исследований, в котором оценивали распространенность СНМ и ГАМП [114]. Оно проходило в пяти странах, включая Канаду, Германию, Италию, Швецию и Великобританию, и представляло собой срезовой телефонный опрос взрослых лиц старше 18 лет. В исследование вошло более 19 000 участников. Общая распространенность симптомов ГАМП составила 11,8% (10,8% у мужчин и 12,8% у женщин). В других исследованиях встречаемость достигала 30–40%. Показатели, как правило, увеличиваются с возрастом [5].

Для объяснения патофизиологии ГАМП предложены различные теории, преимущественно связанные с нарушением баланса между ингибиторными и возбуждающими нервными импульсами к мочевому пузырю или чувствительностью рецепторов детрузора. К настоящему времени не выявлено точной причины развития ГАМП.

4.1.2. Классификация

ГАМП обычно классифицируется на «мокрый» и «сухой» тип, в зависимости от наличия недержания мочи.

4.1.3. Диагностика

Обследование пациентов с симптомами ГАМП проводится по тем же принципам, что и всех женщин с СНМ.

4.1.3.1. Дневники мочевого пузыря

Дневники мочевого пузыря позволяют выявить и количественно оценить такие симптомы, как учащенное мочеиспускание, urgenность и недержание мочи, а также динамику с течением времени или эффективность лечения. В различных обсервационных исследованиях показана сильная корреляция между данными дневников мочеиспускания и стандартной оценкой симптомов [39–42]. Оптимальное количество дней основано на балансе между точностью и комплаентностью. В литературе обычно используют дневники длительностью от 3 до 7 дней.

4.1.3.2. Уродинамическое исследование

Уродинамическое исследование проводится для выявления гиперактивности детрузора, но ее отсутствие не исключает диагноза ГАМП, который устанавливается на основании симптомов.

В Кокрейновском обзоре семи РКИ показано, что уродинамическое исследование повышает вероятность назначения препаратов или отказа от операции. При этом отсутствуют данные о том, что это приводит к повышению эффективности лечения [78]. В анализе подгрупп РКИ, посвященном сравнению фезотеродина и плацебо [85], показано, что уродинамический диагноз гиперактивности детрузора не имеет прогностической значимости в отношении эффективности лечения.

4.1.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по сопутствующей патологии

Резюме по данным литературы	УД
Дневники мочевого пузыря длительностью 3–7 дней позволяют количественно оценить симптомы ГАМП и эффективность лечения	3
Уродинамическое исследование не влияет на эффективность лечения ГАМП	1a

Рекомендации	СР
Пациенты должны заполнять дневники мочевого пузыря в течение не менее трех дней при первичной консультации и перед проведением каждого нового метода лечения ГАМП	Сильная
Уродинамическое исследование не показано на рутинной основе перед назначением терапии первой линии пациентам с неосложненным ГАМП	Сильная

4.1.4. Методы лечения

4.1.4.1. Консервативное лечение

В клинической практике принято вначале использовать нехирургические методы лечения, поскольку они обычно несут наименьший вред. Однако это справедливо только для нефармакологических методов (тренировка мышц тазового дна (ТМТД)), поскольку лекарственная терапия, в частности антимиокардиальные препараты, может сопровождаться нежелательными явлениями, особенно когнитивной дисфункцией. Необходимо информировать пациентов об этом риске.

4.1.4.1.1. Сопутствующие заболевания/когнитивные расстройства

СНМ, особенно у пожилых людей, связаны с различными сопутствующими заболеваниями, включая:

- сердечную недостаточность;
- хроническую почечную недостаточность;
- сахарный диабет;
- хроническую обструктивную болезнь легких;
- неврологические заболевания;
- общее когнитивное нарушение;
- расстройства сна, например апноэ во сне;
- депрессию;
- метаболический синдром.

Коррекция сопутствующей патологии, вероятно, позволяет уменьшить выраженность СНМ. Во многих случаях это трудно оценить, поскольку пациенты могут страдать более чем одним заболеванием. Тем не менее, если новый препарат для коррекции сопутствующего заболевания связан (как правило, по мнению пациента или ухаживающего лица) с ухудшением СНМ, рекомендуется проконсультироваться с назначившим его специалистом.

Частота ургентного недержания мочи у женщин среднего возраста с сахарным диабетом 1-го типа составляет 10%. В исследовании не показано уменьшения риска развития недержания мочи при проведении раннего интенсивного лечения сахарного диабета 1-го типа по сравнению со стандартным лечением [113].

4.1.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по сопутствующей патологии

Резюме по данным литературы	УД
В литературе отсутствуют данные о том, что лечение сопутствующей патологии положительно влияет на ГАМП	3

Рекомендация	СР
Пациентам с недержанием мочи и сопутствующей патологией необходимо проводить лечение в соответствии со стандартами	Сильная

4.1.4.1.2. Коррекция приема других препаратов

Хотя СНМ описаны в качестве побочного эффекта многих лекарственных препаратов, эта информация получена преимущественно из неконтролируемых отчетов пациентов и постмаркетинговых наблюдений. В ряде контролируемых исследований основным оцениваемым критерием было развитие СНМ или их статистической мощности хватило для оценки появления СНМ или ухудшения показателей относительно плацебо. В большинстве случаев авторы не были уверены в том, что препарат вызывает недержание ГАМП/СНМ.

В структурированных обзорах литературы авторы не смогли найти исследований по влиянию коррекции приема каких-либо препаратов на выраженность ГАМП.

4.1.4.1.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по коррекции приема других препаратов

Резюме по данным литературы	УД
Опубликовано недостаточно данные о том, что изменение приема препаратов, не используемых для лечения ГАМП, позволяет уменьшить выраженность симптомов или полностью их устранить	3

Рекомендации	СР
У всех пациентов с ГАМП необходимо собирать лекарственный анамнез	Сильная
Следует анализировать, могут ли новые препараты вызывать или усиливать недержание мочи	Слабая

4.1.4.1.3. Устройства для сбора мочи

Сбор мочи имеет важное значение для лиц с «мокрым» типом ГАМП или ургентным недержанием мочи при неэффективности, недоступности лечения или невозможности его проведения. Ряд пациентов отдадут предпочтение устройствам по сбору мочи, а не активному лечению со связанными с ним рисками. Эти устройства включают абсорбирующие прокладки, мочевые катетеры, внешние устройства для сбора мочи и интравагинальные устройства. В руководстве Международной консультативной группы по урологическим заболеваниям [8] и рекомендациях Европейской ассоциации урологов для медсестер представлен подробный анализ литературы [116].

В систематическом обзоре шести РКИ, в которых сравнивали различные типы прокладок, обнаружено, что прокладки с суперабсорбирующим материалом превосходят стандартные. Данные о преимуществе одноразовых прокладок над многоразовыми противоречивы [117]. В серии из трех РКИ с переходом между группами оценивали использование различных типов прокладок в разных популяциях [118, 119]. У женщин с недержанием мочи легкой степени наиболее эффективны одноразовые тампоны (во впитывающих трусах). В исследовании взрослых с недержанием мочи средней/тяжелой степени показано, что для женщин предпочтительнее одноразовые трусы-подгузники.

В Кокрейновском обзоре, включавшем три РКИ, посвященных сравнению различных типов постоянных катетеров, не выявлено превосходства какого-либо материала или типа катетера над другими [120]. В систематическом обзоре нерандомизированных исследований не обнаружено различий в частоте ИМВП или изменениях верхних мочевыводящих путей при использовании надлобкового или уретрального катетера, однако у пациентов с цистостомой реже встречались осложнения со стороны уретры [121].

У женщин может быть выражен дискомфорт, связанный с уретральным катетером. Для профилактики или уменьшения его степени предлагались антимускариновые препараты, но в большинстве исследований оценивали послеоперационный период и в них получены противоречивые результаты [122-125]. В ретроспективном исследовании, включавшем 40 женщин (большинство с нейрогенной дисфункцией) с постоянным уретральным катетером, показана эффективность внутрипузырного введения ботулотоксина в профилактике болевого синдрома и дискомфорта, а также подтекания мочи рядом с катетером. В исследовании описано улучшение качества жизни и снижение подтекания мочи на 83% [126].

Чистая периодическая катетеризация чаще всего применяется при большом ООМ и задержке мочи [116]. Она снижает риск осложнений, включая ИМВП, нарушение функции верхних мочевыводящих путей, камни мочевого пузыря и парадоксальную ишурию. В настоящее время не установлено, влияют ли стерильная или чистая периодическая катетеризация, использование катетеров с покрытием или без или другие стратегии на частоту ИМВП и других осложнений или удовлетворенность пациентов [127]. Применение гидрофильных катетеров позволяет снизить риск инфекционных осложнений, но необходимо получить больше данных, поскольку в литературе представлена информация преимущественно по пациентам с нейрогенной дисфункцией [128]. Рекомендуется проводить самокатетеризацию 4–6 раз в день [129] катетером размером 12–16 Ch. Оптимальная частота асептической периодической катетеризации для снижения риска ИМВП составляет 5 раз [129]. Для профилактики хронического и повторяющегося переполнения мочевого пузыря необходимо определять частоту катетеризации с учетом индивидуальных потребностей и возможностей [130]. Всем пациентам следует представлять полную информацию о технике, частоте, расходных материалах и осложнениях чистой периодической катетеризации в соответствии с надлежащей клинической практикой.

В Кокрейновском обзоре не выявлено преимуществ какого-либо типа катетера или режима чистой периодической самокатетеризации [131]. В описательном обзоре показано, что в определенных группах пациентов одноразовые катетеры позволяют снизить риск травмы уретры и ИМВП [132]. В Кокрейновском обзоре, включавшем пять исследований, посвященных оценке промывания мочевого пузыря у взрослых лиц с постоянными катетерами, получены противоречивые результаты [133].

В другом Кокрейновском обзоре, в который вошли 8 исследований по антибактериальной профилактике у взрослых, проводящих периодическую катетеризацию или использующих постоянный катетер, показано, что она снижает частоту симптоматической ИМВП, хотя при этом не проводился анализ возможного вреда [134]. По данным многоцентрового РКИ в Великобритании, антибактериальная профилактика хорошо переносится, однако при этом вызывает обеспокоенность рост резистентности к антибиотикам [135].

4.1.4.1.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по устройствам для сбора мочи

Резюме по данным литературы	УД
Прокладки эффективны в накоплении мочи	1b
Антибактериальная профилактика позволяет снизить частоту ИМВП у пациентов, проводящих самокатетеризацию или имеющих постоянный катетер, но при этом увеличивается резистентность к антибиотикам	1a

Рекомендации	СР
Прежде чем предлагать устройства для сбора мочи, следует убедиться, что женщины с ГАМП и/или ухаживающие за ними лица информированы о доступных методах лечения	Сильная
Пациенты с «мокрым» типом ГАМП могут использовать прокладки и/или устройства для сбора мочи с целью временного контроля над симптомами или при недоступности других методов лечения	Сильная
Пациентам с рецидивными ИМВП, которые проводят чистую периодическую самокатетеризацию или имеют постоянный катетер, показана антибактериальная профилактика после обсуждения риска развития устойчивости к антибиотикам	Сильная

4.1.4.1.4. Модификация образа жизни

Факторы образа жизни, которые могут влиять на недержание мочи, включают ожирение, курение, уровень физической активности и потребление жиров. Модификация этих факторов может уменьшать выраженность симптомов ГАМП.

4.1.4.1.4.1. Снижение потребления кофеина

Многие напитки содержат кофеин, особенно чай, кофе и кола. Противоречивые эпидемиологические данные об усилении СНМ при избыточном потреблении кофеина привлекли внимание к тому, может ли ограничение его приема уменьшать их выраженность [136, 137]. В обзоре 14 интервенционных и 12 обсервационных исследований показано, что снижение потребления кофеина позволяет уменьшить выраженность симптомов urgency, но из-за значительных различий между публикациями доказательства имеют низкую убедительность [138].

4.1.4.1.4.2. Потребление жидкости

Изменение питьевого режима, в особенности ограничение приема жидкости, представляет собой широко применяемую стратегию для уменьшения выраженности симптомов ГАМП. Рекомендации по питьевому режиму должны быть основаны на показателях 24-часового дневника приема жидкости и мочеиспускания. С точки зрения общего состояния здоровья прием жидкости должен был достаточным для удовлетворения жажды. При этом следует проводить дообследование пациентов с низким или высоким суточным диурезом. В ряде РКИ получены противоречивые данные [139-141]. В большинстве публикаций инструкции по питьевому режиму были индивидуализированы, поэтому трудно оценить соблюдение протокола. Все доступные исследования включали только женщин. В РКИ показано, что уменьшение приема жидкости на 25% позволяет уменьшить выраженность симптомов у пациентов с ГАМП, но не с недержанием мочи [141]. Согласно результатам РКИ, в котором сравнивали монотерапию антиму斯卡риновыми препаратами и ее комбинацию с поведенческой терапией, персонализированные советы по питьевому режиму не влияют на выраженность недержания мочи у пациентов с ГАМП [142]. Пациентов следует предупреждать, что при ограничении потребления жидкости могут усиливаться запоры.

4.1.4.1.4.3. Ожирение и снижение веса

Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что избыточный вес или ожирение представляют собой факторы риска СНМ [143, 144]. Распространенность ургентного и стрессового недержания мочи увеличивается пропорционально индексу массы тела [145]. В литературе опубликованы в основном данные по ожирению и стрессовому недержанию мочи, но не по ургентному недержанию или ГАМП. В этой связи нельзя представить информацию по связи ожирения и распространенности ГАМП.

4.1.4.1.4.4. Курение

В настоящее время отказ от курения представляет собой общую рекомендацию. В литературе показана слабая связь курения с ургентностью, учащенным мочеиспусканием и недержанием мочи [146, 147]. При оценке технологий здравоохранения описано «неубедительное» влияние отказа от курения на СНМ [148].

4.1.4.1.4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по изменению образа жизни

Резюме по данным литературы	УД
Уменьшение приема кофеина позволяет уменьшить симптомы ургентности и учащенного мочеиспускания	2
Добавление индивидуальных рекомендаций по питьевому режиму не приносит дополнительной пользы пациентам с ГАМП	2
Снижение потребления жидкости на 25% позволяет уменьшить выраженность симптомов ГАМП, но не недержания мочи	1b
У женщин ожирение представляет собой фактор риска недержания мочи	1b
В литературе показана слабая связь отказа от курения и уменьшения выраженности симптомов ГАМП	3

Рекомендации	СР
Женщинам с избыточным весом и ожирением и ГАМП/недержанием мочи необходимо снижать и поддерживать вес	Сильная
Следует информировать взрослых с недержанием мочи о том, что снижение приема кофеина положительно влияет на симптомы ургентности и учащенного мочеиспускания, в отличие от недержания мочи	Сильная
У пациентов с ГАМП необходимо оценивать характер и количество принимаемой жидкости	Слабая
Пациентам с недержанием мочи, которые курят, необходимо давать рекомендации по отказу от курения в соответствии со стандартами	Сильная

4.1.4.1.5. Поведенческая терапия и физиотерапия

Виды поведенческой терапии включают тренировку мочевого пузыря и мышц тазового дна. В клинической практике они почти всегда входят в стандартные рекомендации, которые включают изменение образа жизни, обучение пациента и, возможно, некоторые виды когнитивной терапии. Степень мотивации и интенсивность наблюдения могут варьировать, но это считается важным компонентом всего лечения в целом, особенно приверженность к тренировкам.

Авторы систематического обзора по когнитивным компонентам поведенческой терапии при ГАМП пришли к выводу, что они плохо описаны и не имеют убедительного обоснования. Поведенческая терапия, включающая когнитивные компоненты, представляется перспективной, но ее относительное значение не оценивалось должным образом. Когнитивные стратегии включают мысленное отвлечение (чаще всего), расслабление и техники осознанности [149].

4.1.4.1.5.1. Мочеиспускание по времени

Термин подразумевает, что обслуживающий персонал, а не пациент «индуцирует» процесс мочеиспускания для снижения выраженности или устранения недержания мочи. Это в большей степени относится к больным, нуждающимся в уходе.

В систематическом обзоре (9 РКИ) показано положительное влияние режима мочеиспускания на удержание мочи по времени по сравнению с контролем при краткосрочной оценке, однако отдаленное влияние неизвестно [150].

Мочеиспускание по времени определяется как мочеиспускание через фиксированные, заранее определенные интервалы времени, и оно рекомендуется пациентам с когнитивными расстройствами или без них. В Кокрейновском обзоре, включавшем два РКИ по мочеиспусканию по времени у пациентов с когнитивными нарушениями, получены противоречивые данные по уменьшению выраженности недержания мочи по сравнению с контролем [151].

4.1.4.1.5.2. Тренировка мочевого пузыря

Тренировка мочевого пузыря – программа обучения пациента, включающая мочеиспускание по расписанию и постепенное изменение времени между мочеиспусканиями. Специфические цели включают коррекцию неправильной привычки часто мочиться, улучшение контроля над urgenностью, удлинение интервалов между мочеиспусканиями, увеличение вместимости мочевого пузыря, снижение количества эпизодов недержания и восстановление уверенности пациента в контроле над функцией мочевого пузыря. Идеальная форма или интенсивность тренировки мочевого пузыря остается неясной. Также неизвестно, позволяет ли она профилактировать развитие недержания мочи/ГАМП.

В литературе опубликовано три систематических обзора по эффективности тренировки мочевого пузыря по сравнению с контролем [67, 148, 152], в которых подтверждено ее влияние на urgenное недержание мочи. Добавление тренировки мочевого пузыря к приему антимускариновых препаратов не дает дополнительного уменьшения выраженности недержания, но положительно влияет на учащенное мочеиспускание и ноктурию [153]. Данный обзор включал семь РКИ, в которых тренировку мочевого пузыря сравнивали с лекарственной монотерапией. Только для оксibuтина показано преимущество в устранении или уменьшении выраженности urgenного недержания мочи [153].

4.1.4.1.5.3. Тренировка мышц тазового дна

Ранним эффектом сокращения мышц тазового дна является одновременное подавление urgenности, сокращений детрузора и недержания мочи [154]. Интенсивная и регулярная тренировка повышает силу и выносливость мышц тазового дна, а изменения анатомии позволяют эффективнее подавлять сокращения детрузора и стабилизировать проксимальный отдел уретры, улучшая ее функцию. К настоящему времени не опубликовано лабораторных или механистических исследований, в которых подтверждено, что изменение морфологии тазового дна влияет на выраженность симптомов ГАМП.

В систематическом обзоре 11 РКИ [155], включавших женщин с ГАМП, сравнивали ТМТД, стандартное лечение, другие изменения образа жизни или иные методы лечения. По данным описательного анализа, в пяти РКИ показано, что ТМТД уменьшает выраженность симптомов ГАМП (ургенности и urgenного недержания мочи), а в шести РКИ не выявлено различий. Значительные вариации в протоколах не позволяют провести точное сравнение.

4.1.4.1.5.4. Электростимуляция

Технические параметры и методы подведения значительно варьируют. Электростимуляцию тазового дна можно проводить в комбинации с другими формами консервативного лечения, например ТМТД и биологической обратной связью. Электростимуляцию часто используют у женщин, которые не могут вызвать сокращения, чтобы дать им возможность почувствовать мышцы тазового дна. Электростимуляция также проводится пациентам с ГАМП и urgenным недержанием мочи для подавления сокращений детрузора. При этом данная теория не подтверждена в лабораторных или механистических исследованиях.

Опубликованы результаты систематического обзора (51 исследование, 3443 пациента с ГАМП) [156] с убедительностью доказательств от очень низкой до умеренной. Согласно данным умеренного качества, электростимуляция эффективнее плацебо-терапии, отсутствия лечения или плацебо в уменьшении выраженности симптомов ГАМП. Кроме того, она превосходит по эффективности антимускариновые препараты. В литературе не представлено убедительных данных для сравнения ТМТД и различных типов электростимуляции.

4.1.4.1.5.5. Акупунктура

В систематическом обзоре и метаанализе 10 РКИ (n = 794, 590 женщин) показана эффективность акупунктуры в уменьшении выраженности симптомов ГАМП по сравнению с плацебо-терапией [157]. Исследования были низкого качества, и в них сравнивали электроакупунктуру и плацебо-акупунктуру, электрическую стимуляцию в комбинации с толтеродином и монотерапию толтеродином. В 2022 г. планируется публикация результатов Кокрейновского систематического обзора [158].

4.1.4.1.5.6. Стимуляция заднего большеберцового нерва

Электростимуляция заднего большеберцового нерва основана на генерации электрических импульсов, попадающих в крестцовый центр мочеиспускания через S2–S4 нервы крестцового сплетения. Стимуляция проводится тонкой иглой размером 34 G, введенной чрескожно немного выше медиальной поверхности лодыжки. Также эффективна стимуляция накожным электродом. При чрескожной стимуляции используют поверхностные электроды. Цикл лечения обычно включает 12 еженедельных процедур длительностью 30 минут.

4.1.4.1.5.6.1. Чрескожная стимуляция заднего большеберцового нерва

В литературе опубликованы результаты систематического обзора, двух 12-недельных РКИ, в которых сравнивали чрескожную стимуляцию заднего большеберцового нерва с плацебо-терапией [159-161], одно сравнительное исследование с толтероидом и трехлетнее продленное исследование с сохранением протокола у пациентов с ургентным недержанием мочи [162, 163]. В них получены убедительные данные по эффективности чрескожной стимуляции заднего большеберцового нерва у женщин с резистентным ургентным недержанием мочи. При совместном рассмотрении они свидетельствуют об уменьшении выраженности ургентного недержания мочи у пациенток, у которых неэффективны антимускариновые препараты или которые не переносят побочных эффектов терапии. В систематическом обзоре показано уменьшение частоты мочеиспусканий, выраженности ноктурии, ургентности, числа эпизодов недержания, улучшение цистометрической емкости и комплаентности [161]. Основным осложнением является боль в области пункции, которая наблюдается в редких случаях. При этом отсутствуют данные о возможности полного устранения ургентного недержания мочи после чрескожной стимуляции. Кроме того, в лечении ургентного недержания мочи у женщин чрескожная стимуляция не превышает по эффективности толтеродин.

4.1.4.1.5.6.2. Стимуляция заднего большеберцового нерва накожным электродом

В небольшом РКИ оценивали дополнительное влияние стимуляции заднего большеберцового нерва накожным электродом в дополнение к стандартному лечению (ТМТД и тренировка мочевого пузыря) у женщин пожилого возраста [164]. В конце наблюдения в группе комбинированной терапии была выше пропорция пациенток с улучшением симптомов. В систематическом обзоре 13 исследований (10 РКИ и три когортных исследования) сравнивали эффективность стимуляции заднего большеберцового нерва накожным электродом (период лечения 4–12 недель) с плацебо-терапией, антимускариновыми препаратами и физическими упражнениями при симптомах ГАМП у взрослых пациентов [165]. Следует отметить, что в исследования включены женщины и мужчины, а в ряде публикаций также представлены пациенты с нейрогенным ГАМП. В метаанализ включено всего два РКИ, посвященных сравнению стимуляции заднего большеберцового нерва накожным электродом и плацебо-терапии. Результаты свидетельствуют о среднем уменьшении общего показателя шкалы ICIQ-UI SF в группе электростимуляции на -3,79 балла.

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем три РКИ (в двух сравнивали чрескожную стимуляцию заднего большеберцового нерва с солифенацином, а в третьем – накожную стимуляцию с оксibuтинином), показано, что чрескожная стимуляция превосходит по эффективности солифенацин в уменьшении выраженности ургентного недержания у женщин с ГАМП при краткосрочном наблюдении (<12 недель; среднее различие: -0,67; 95% ДИ: -1,31-(-0,02)). Исследования имели низкое или умеренное качество. Тем не менее, в метаанализе не выявлено различий между чрескожной стимуляцией и антимускариновыми препаратами в улучшении среднего показателя валидированных шкал симптомов, уменьшении частоты мочеиспусканий или числа эпизодов ургентности [11]. Добавление антимускариновых препаратов к чрескожной стимуляции заднего большеберцового нерва не приводит к более выраженному улучшению какого-либо из симптомов ГАМП [166].

В небольшом РКИ сравнивали тренировку мочевого пузыря в виде монотерапии, ее комбинацию с чрескожной стимуляцией заднего большеберцового нерва и комбинацию тренировки мочевого пузыря и накожной стимуляции заднего большеберцового нерва у женщин с идиопатическим ГАМП. Оба вида электростимуляции превосходили по эффективности тренировку мочевого пузыря и имели сопоставимую эффективность за исключением небольших различий: при накожной стимуляции меньше время подготовки, уровень дискомфорта и выше удовлетворенность пациентов [166].

4.1.4.1.5.7. Резюме по данным литературы по поведенческой и физиотерапии

Резюме по данным литературы	УД
Тренировка мочевого пузыря позволяет уменьшить выраженность ургентного недержания мочи у женщин	1b
Комбинация тренировки мочевого пузыря с антимускариновыми препаратами не дает дополнительного уменьшения выраженности ургентного недержания мочи, но может положительно влиять на учащенное мочеиспускание и ноктурию	1b
Мочеиспускание по времени, в том числе в рамках поведенческой терапии, позволяет улучшить удержание мочи у лиц пожилого возраста, нуждающихся в уходе	1b
На фоне ТМТД уменьшаются количество мочеиспусканий и выраженность недержания мочи	1b
Электростимуляция позволяет уменьшить выраженность симптомов ГАМП у ряда женщин, но тип и методы подведения значительно варьируют и плохо стандартизированы	1a
Чрескожная стимуляция заднего большеберцового нерва эффективна при ургентном недержании мочи у женщин, которым не помогают антимускариновые препараты	2b
Программа чрескожной стимуляции заднего большеберцового нерва сохраняет свою эффективность в течение трех лет	1b
Чрескожная стимуляция заднего большеберцового нерва имеет сравнимую эффективность с толтероидом при ургентном недержании мочи у женщин	1b
Стимуляция заднего большеберцового нерва накожным электродом не имеет серьезных нежелательных явлений у пациентов с ургентным недержанием мочи	3
Чрескожная стимуляция заднего большеберцового нерва позволяет уменьшить выраженность симптомов ГАМП по сравнению с плацебо-терапией	2

Рекомендации	СР
Взрослым с недержанием мочи, у которых есть когнитивные нарушения, показано мочеиспускание по времени	Сильная
Взрослым с ГАМП и ургентным недержанием мочи в качестве терапии первой линии показана тренировка мочевого пузыря	Сильная
Программа ТМТД должна быть максимально интенсивной	Сильная
Женщинам с ГАМП/ургентным недержанием мочи, у которых неэффективны антимускариновые препараты, показана чрескожная стимуляция заднего большеберцового нерва	Сильная

4.1.4.2. Фармакологическое лечение

4.1.4.2.1. Антимускариновые препараты

В настоящее время антимускариновые (антихолинергические) препараты считаются краеугольным камнем лечения ургентного недержания мочи. Они различаются по фармакологическому профилю, например аффинности к мускариновым рецепторам и режиму действия, фармакокинетическим свойствам, включая растворимость в липидах и период полувыведения.

Отсутствие стандартизированных критериев затрудняет оценку устранения или уменьшения выраженности недержания мочи. В систематических обзорах показан небольшой общий эффект от лечения, хотя он превосходит плацебо. Кроме того, в ряде РКИ в качестве оцениваемого критерия было недержание мочи, а не ургентное недержание мочи. Самым частым побочным эффектом считается сухость во рту, но иногда встречаются запоры, нечеткое зрение, усталость и когнитивные расстройства [152].

Антимускариновые препараты быстрого высвобождения имеют максимальную вариабельность дозы, включая режим «по требованию», не указанный в инструкции. Форма быстрого высвобождения чаще вызывает побочные эффекты, чем форма с замедленным высвобождением, вследствие различий в фармакокинетике. К альтернативным формам дозирования относятся трансдермальная система доставки и гель с оксibuтинином.

В этом разделе приводятся результаты семи систематических обзоров, в которых сравнивали отдельные антимускариновые препараты и плацебо [152, 167-172]. В большинстве публикаций средний возраст пациентов составил 55–60 лет. При анализе получены убедительные данные о том, что формы дозирования замедленного и быстрого высвобождения дают клинически значимое краткосрочное уменьшение выраженности симптомов ГАМП по сравнению с плацебо. При этом форма дозирования быстрого высвобождения чаще вызывает побочные эффекты, чем форма замедленного высвобождения [171].

В сетевом метаанализе 128 РКИ, посвященных сравнению антимускариновых препаратов с плацебо или между собой, показана эффективность всех препаратов данной группы, кроме имидафенацина, в устранении или уменьшении выраженности симптомов ГАМП у женщин и мужчин [173].

Наиболее важным оцениваемым критерием считается устранение недержания мочи. В таблице 1 представлены результаты систематических обзоров [152]. Вкратце, по каждому препарату, для которого оценивалось устранение недержания мочи, показано превосходство над плацебо, хотя абсолютный размер эффекта был небольшим. В литературе опубликовано недостаточно данных по влиянию повышения дозы или перехода на другой аналогичный препарат в случае неэффективности антимускариновых препаратов в качестве терапии первой линии [174, 175]. Риск нежелательных явлений лучше всего отражается выходом из исследования по данной причине, хотя это не в полной мере отражает клиническую практику. В обзор Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) не включены показатели устранения недержания мочи для дарифенацина. Частота удержания мочи в группе дарифенацина составила 29–33% по сравнению с 17–18% в группе плацебо [152]. Оксибутирин в трансдермальной форме вызывает уменьшение количества эпизодов недержания мочи и мочеиспусканий за сутки по сравнению с плацебо и другими пероральными формами, но в исследованиях недержание мочи не было основным оцениваемым критерием [152].

Гель с оксибутирином для топического применения превосходит плацебо в уменьшении выраженности ургентного недержания мочи с более высокой пропорцией пациентов с устранением симптомов [152, 176].

Таблица 1. Показатели устранения недержания мочи и частота прекращения приема антимускариновых препаратов в РКИ, в которых описывались эти показатели [152]

Препарат	Число исследований	Пациенты	Относительный риск полного устранения недержания мочи (95% ДИ)	Число пациентов, которых необходимо пролечить для полного устранения недержания мочи у одного пациента (95% ДИ)
Излечение недержания мочи				
Фезотеродин	2	2465	1,3 (1,1–1,5)	8 (5–17)
Оксибутирин (включая форму быстрого высвобождения)	4	992	1,7 (1,3–2,1)	9 (6–16)
Пропиверин (включая форму быстрого высвобождения)	2	691	1,4 (1,2–1,7)	6 (4–12)
Солифенацин	5	6304	1,5 (1,4–1,6)	9 (6–17)
Толтеродин (включая форму быстрого высвобождения)	4	3404	1,2 (1,1–1,4)	12 (8–25)
Троспий (включая форму быстрого высвобождения)	4	2677	1,7 (1,5–2,0)	9 (7–12)
Частота прекращения приема из-за нежелательных эффектов				
			Относительный риск прекращения приема (95% ДИ)	Число пациентов, которых необходимо пролечить для прекращения приема одним пациентом (95% ДИ)
Дарифенацин	7	3138	1,2 (0,8–1,8)	
Фезотеродин	4	4433	2,0 (1,3–3,1)	33 (18–102)
Оксибутирин (включая форму быстрого высвобождения)	5	1483	1,7 (1,1–2,5)	16 (8–86)
Пропиверин (включая форму быстрого высвобождения)	2	1401	2,6 (1,4–5)	29 (16–27)
Солифенацин	7	9080	1,3 (1,1–1,7)	78 (39–823)
Толтеродин (включая форму быстрого высвобождения)	10	4466	1,0 (0,6–1,7)	
Троспий (включая форму быстрого высвобождения)	6	3936	1,5 (1,1–1,9)	56 (30–228)

4.1.4.2.1.1. Сравнение антимускариновых препаратов

Для клинической практики представляет интерес прямое сравнение эффективности и побочных эффектов различных антимускариновых препаратов. В сетевом метаанализе не показано превосходства какого-либо из антимускариновых препаратов для устранения или уменьшения выраженности симптомов [173]. Наиболее эффективными при непрямом сравнении выглядят дарифенацин (40%), толтеродин быстрого высвобождения и оксибутинин замедленного высвобождения (оба по 13%). Фезотеродин и оксибутинин быстрого высвобождения превосходят по эффективности трансдермальный оксибутинин и толтеродин замедленного высвобождения. При этом не выявлено клинически значимых различий между препаратами в улучшении параметров мочеиспускания и уменьшении выраженности ургентного недержания мочи.

В сетевом метаанализе, включавшем 53 РКИ, посвященных сравнению эффективности и переносимости солифенацина 5 мг и других антимускариновых препаратов у взрослых с ГАМП [177], показана его более высокая эффективность по сравнению с толтеродином 4 мг/сут в уменьшении числа эпизодов ургентного недержания мочи, однако солифенацин 10 мг/сут превосходил его по уменьшению количества мочеиспусканий. Солифенацин 5 мг/сут реже всего вызывает сухость во рту по сравнению с другими антимускариновыми препаратами. Различий в частоте нечеткости зрения или запоров не выявлено.

Важно отметить, что почти все первичные исследования по данной группе пациентов спонсировали фармакологические компании. В протоколе часто допускалось повышение дозы изучаемого препарата, без титрации дозы препарата сравнения. В целом исследования были спланированы для одобрения препаратов. Они имели короткую длительность (12 недель), а основным оцениваемым критерием было изменение выраженности симптомов ГАМП, а не устранение или уменьшение выраженности ургентного недержания мочи, которые обычно служили дополнительными критериями. Применимость результатов этих исследований в реальной клинической практике вызывает сомнение. Большинство исследований имели низкое или умеренное качество [169]. В обзор AHRQ 2012 г. был включен отдельный раздел по сравнению антимускариновых препаратов (табл. 1).

Ни один из антимускариновых препаратов не превосходит другие препараты по улучшению качества жизни [169]. Самым частым побочным эффектом является сухость во рту. Данные литературы убедительно показывают, что при повышении дозы препарата увеличивается частота побочных эффектов. Формы препаратов короткого действия с замедленным высвобождением и препараты более длительного действия обычно реже вызывают сухость во рту по сравнению с формами быстрого высвобождения [169, 178]. Оксибутинин быстрого высвобождения чаще вызывает сухость во рту, чем толтеродин быстрого высвобождения и троспий быстрого высвобождения, но реже, чем дарифенацин в дозе 15 мг/сут [169, 178]. Оксибутинин замедленного высвобождения чаще вызывает сухость, чем толтеродин замедленного высвобождения, хотя частота сухости умеренной или тяжелой степени сопоставима. При использовании оксибутина в трансдермальной форме сухость наблюдается реже, чем для оксибутина быстрого высвобождения и толтеродина замедленного высвобождения, но при этом выше общая частота отказа от лечения из-за кожных реакций [169]. Солифенацин в дозе 10 мг/сут чаще вызывает сухость во рту, чем толтеродин с замедленным высвобождением [169], а фезотеродин в дозе 8 мг/сут – чем толтеродин в дозе 4 мг/сут [179–181]. Частота отказа от приема препарата сопоставима и не зависит от развития сухости во рту.

4.1.4.2.1.2. Антимускариновые препараты и консервативная терапия

Важное значение имеет выбор между лекарственной и нелекарственной терапией. Опубликованы результаты более 100 РКИ и обзоров высокого качества [153, 169, 170, 182–184]. Большинство из этих исследований проводились независимо. В отчете US HTA [182] показано, что исследования имеют низкое и среднее качество.

Комбинация тренировки мочевого пузыря и солифенацина у женщин с ГАМП не повышает эффективность лечения в отношении удержания мочи [185]. Авторы Кокрейновского обзора, посвященного оценке дополнительной пользы ТМТД к другим активным методам лечения ургентного недержания мочи у женщин, пришли к выводу о недостаточной эффективности такой комбинации [186].

В РКИ показано сопоставимое улучшение субъективных параметров на фоне электростимуляции заднего большеберцового нерва (чрескожной и накожным электродом) и приема оксибутина [187]. В другом исследовании, в котором сравнивали толтеродин замедленного высвобождения с трансвагинальной/анальной электростимуляцией, не выявлено различий в показателях недержания мочи [188].

В систематическом обзоре и метаанализе проанализировали РКИ, посвященные комбинации антимускариновых препаратов с различными видами терапии, в том числе прегабалином, топическими эстрогенами и физиотерапией. Согласно результатам, комбинированная терапия приводит к более выраженному улучшению среднего показателя валидированной шкалы симптомов

(шесть РКИ, среднее различие: 0,55; 95% ДИ: 0,16-0,95), числа эпизодов ургентности (четыре РКИ, среднее различие: 0,68; 95% ДИ: 0,04–1,32) и ургентного недержания мочи (пять РКИ, среднее различие: 1,18; 95% ДИ 0,18–2,17). Исследования были низкого или умеренного качества [11].

В другом систематическом обзоре и метаанализе проанализировали 57 РКИ, в которых оценивали роль плацебо у пациентов с ГАМП. Результаты свидетельствуют о статистически значимом и зависимом от возраста улучшении симптомов ГАМП, включая число эпизодов ургентности за сутки (среднее различие: -0,51; 95% ДИ: -0,60-(-0,43)) и ургентного недержания мочи (среднее различие: -0,05; 95% ДИ: -0,61-(-0,39)) [189]. Авторы пришли к выводу, что нельзя игнорировать эффект плацебо, и он имеет важное значение в контрольных группах РКИ. В другом систематическом обзоре и метаанализе этих же авторов, включавших 57 РКИ, изучали эффект ноцебо для лекарственной терапии у пациентов в ГАМП (пропорция женщин составила до 80%). Самым частым нежелательным эффектом была сухость во рту (в среднем у 4,9% пациентов; 95% ДИ: 0,042-(-0,057)), на втором месте – запоры (2,6%; 95% ДИ: 0,022-0,031). Авторы пришли к выводу, что врачам следует учитывать возможные положительные и отрицательные ожидания пациента в отношении лекарственной терапии ГАМП для оптимизации результатов лечения [190].

4.1.4.2.1.3. Антимускариновые препараты: приверженность к лечению и постоянство приема
Большинство исследований по антимускариновым препаратам были краткосрочными (12 недель). Приверженность к терапии в клинических исследованиях обычно намного выше, чем в клинической практике [191]. Эта тема была повторно проанализирована для написания предыдущей версии рекомендаций [192]. В двух продленных РКИ с открытым приемом по фезотеродину 8 мг показатели приверженности через два года составили 49–84% [193, 194].

В пяти статьях приводится показатель «медиана дней до прекращения приема», который составил от <30 дней и 50 дней [195–199]. В системе военного здравоохранения, в которой препараты предоставлялись бесплатно, медиана времени до прекращения приема возрастает до 273 дней [196].

Данные по приверженности/постоянству из продленных исследований с открытым приемом можно оспорить, поскольку пациенты самостоятельно подтверждали свою приверженность. В анализе базы данных Longitudinal Disease Analyser показано повышение частоты отказа от лечения с 74,8% через год до 87% через три года [200].

В ряде РКИ авторы попытались определить факторы, связанные с низкой/более низкой приверженностью или постоянством приема антимускариновых препаратов. К ним относят следующее:

- низкая эффективность (41,3%);
- нежелательные явления (22,4%);
- стоимость (18,7%): более высокие показатели приверженности в исследованиях, в которых препарат предоставлялся бесплатно [196].

Другие причины низкой приверженности включали:

- формы быстрого высвобождения по сравнению с замедленным высвобождением;
- возраст (более низкая приверженность в молодом возрасте);
- нереалистичные ожидания от лечения;
- половые различия (более высокая приверженность у женщин);
- этническая группа (лица афроамериканской расы и малых народностей чаще прекращали прием препаратов или переходили на другой вид лечения).

4.1.4.2.1.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по антимускариновым препаратам

Резюме по данным литературы	УД
Отсутствуют убедительные данные о более высокой эффективности какого-либо антимускаринового препарата в устранении или уменьшении выраженности симптомов ГАМП/ургентного недержания мочи	1a
Более высокие дозы антимускариновых препаратов эффективнее в устранении или уменьшении выраженности ургентного недержания мочи, но при этом повышается частота побочных эффектов	1a
Формы дозирования с замедленным высвобождением и для приема один раз в сутки обычно реже вызывают сухость во рту по сравнению с формами быстрого высвобождения, хотя в исследованиях показана сопоставимая частота прекращения приема	1b
В отдельных случаях для улучшения клинического эффекта можно повышать дозу антимускариновых препаратов, ожидая при этом увеличение частоты нежелательных явлений	1b
Оксибутинин в трансдермальной форме (пластырь) реже вызывает сухость во рту, чем пероральные антимускариновые препараты, но пациенты чаще отказываются от лечения из-за кожных реакций	1b

Отсутствуют убедительные данные по превосходству лекарственной терапии над поведенческой в лечении ГАМП	1b
Поведенческая терапия дает более высокую удовлетворенность, чем лекарственная.	1b
Добавление ТМТД не повышает эффективности лекарственной терапии ГАМП	1b
Пациенты имеют низкую приверженность к терапии антимускариновыми препаратами, и она снижается со временем из-за отсутствия эффекта, нежелательных явлений и/или стоимости	2a
Большинство пациентов прекращают прием антимускариновых препаратов в течение первых трех месяцев	2a

Рекомендации	СР
При неэффективности консервативной терапии у взрослых пациентов с ургентным недержанием мочи показаны антимускариновые препараты.	Сильная
По возможности следует назначать формы антимускариновых препаратов с замедленным высвобождением	Сильная
При неэффективности антимускаринового препарата можно увеличить дозу, предложить альтернативный антимускариновый препарат, мирабегрон или комбинированную терапию	Сильная
Следует предлагать и стимулировать раннюю оценку эффективности и побочных эффектов у пациентов, принимающих антимускариновые препараты для лечения ургентного недержания мочи	Сильная

4.1.4.2.2. Бета-3-агонисты

Мирабегрон стал первым клинически доступным агонистом бета-3-адренорецепторов, которые представляют собой основной тип адренорецепторов, экспрессируемых в гладких мышечных клетках детрузора. Их стимуляция, как считается, вызывает расслабление детрузора. Другим агонистом бета-3-адренорецепторов является вибегрон, который зарегистрирован в ряде стран.

Применение мирабегрона изучали в спонсируемых исследованиях II и III фазы [201–204]. В трех систематических обзорах исследований, посвященных оценке клинической эффективности мирабегрона в дозе 25, 50 и 100 мг [201, 202, 205], показано его преимущество перед плацебо в уменьшении количества эпизодов недержания мочи, ургентности и учащенного мочеиспускания за сутки при сопоставимой частоте побочных эффектов [202]. Показатели сухости во рту в большинстве исследований в группе плацебо составили 35–40%, в группе мирабегрона – 43–50%. Во всех исследованиях наблюдалось изменение только выраженности симптомов, но не устранения недержания мочи. Уменьшение количества эпизодов недержания мочи и учащенного мочеиспускания за сутки было сопоставимым вне зависимости от предыдущего приема антимускариновых препаратов. В систематическом обзоре показана сопоставимая с большинством антимускариновых препаратов эффективность мирабегрона в уменьшении числа эпизодов ургентного недержания мочи [206]. В систематическом обзоре [207] оценивали эффективность мирабегрона у женщин с ГАМП. Всего включено семь РКИ, три нерандомизированных и 11 обсервационных исследований. Результаты свидетельствуют об отсутствии различий между мирабегроном и антимускариновыми препаратами в уменьшении выраженности симптомов ГАМП по данным дневников мочеиспускания и опросников при краткосрочном наблюдении (до 12 недель). Тем не менее, через год наблюдения отмечалось уменьшение выраженности симптомов ГАМП в пользу мирабегрона (среднее различие: -0,35; 95% ДИ: -0,51-(-0,19)).

Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе мирабегрона были артериальная гипертензия (7,3%), назофарингит (3,4%) и ИМВП (3%) [201, 204, 208].

В систематическом обзоре и метаанализе результатов трех РКИ, посвященных сравнению вибегрона (75 или 100 мг) с плацебо у 2120 пациентов с ГАМП, выявлено уменьшение числа эпизодов ургентности (среднее различие: -0,77; 95% ДИ: -1,03-(-0,52)) и эпизодов ургентного недержания мочи (среднее различие: -0,45; 95% ДИ: -0,64-(-0,34)), а также увеличение среднего объема мочеиспусканий (среднее различие: 22,2; 95% ДИ: 17,36–27,7) в группе вибегрона [209]. В обзоре также описан благоприятный профиль безопасности. В другом систематическом обзоре, включавшем три РКИ высокого качества, сравнивали вибегрон с монотерапией антимускариновыми препаратами (имидафенацин и толтеродин). Авторы пришли к выводу о сопоставимой эффективности в уменьшении числа мочеиспусканий, эпизодов ургентности и ургентного недержания мочи, но более низкой частоте сухости во рту в группе вибегрона [210].

В 12-месячном РКИ с активным контролем, в котором сравнивали мирабегрон в дозе 50/100 мг и толтеродин с замедленным высвобождением в дозе 4 мг, эффективность, достигнутая через 12 недель, сохранялась во всех группах на протяжении 12 месяцев. Описанная частота сухости во рту через 12 месяцев составила 43, 45 и 45% для мирабегрона в дозе 50 мг, 100 мг и толтеролина в дозе 4 мг соответственно [208]. В дополнительном анализе РКИ показано, что уменьшение тяжести ГАМП сопровождается улучшением качества жизни, связанного со здоровьем, а эффективность терапии сохраняется даже при более высокой выраженности недержания мочи [211, 212].

У пациентов, получавших мирабегрон в дозе до 100 мг, не наблюдалось удлинения интервала QT на электрокардиограмме [213] или повышения внутриглазного давления [214], хотя из исследований были исключены больные с неконтролируемой артериальной гипертензией или нарушениями ритма сердца. Частота побочных эффектов при приеме различных доз мирабегрона сопоставима [208]. Необходимо информировать пациентов, принимающих другие препараты (например, метопролол), об общих путях метаболизма и возможной необходимости коррекции дозы. При одновременном приеме метопролола следует контролировать артериальное давление после назначения мирабегрона с возможной коррекцией дозы метопролола.

Через 12 месяцев в группе толтеролина и мирабегрона показатели приверженности сопоставимы (5,5 и 3,6%), хотя сухость во рту чаще встречается в группе толтеролина [208]. У пациентов, получавших мирабегрон, улучшение объективных параметров напрямую коррелирует с показателями опросников, включающих вопросы, особенно беспокоящие пациента (шкалы OAB-q и PPBC) [211, 215]. По данным анализа крупной базы данных Canadian Private Drug Plan, у мирабегрона выше приверженность к лечению, чем у антимускариновых препаратов [216].

В РКИ показана эффективность комбинации мирабегрона в дозе 50 мг и солифенацина при недостаточном ответе на монотерапию солифенацином в дозе 5 мг. При этом показатели клинически значимого уменьшения выраженности недержания мочи были выше, чем при повышении дозы солифенацина [217].

4.1.4.2.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по мирабегрону

Резюме по данным литературы	УД
Мирабегрон превосходит плацебо в уменьшении выраженности симптомов ГАМП/ургентного недержания мочи.	1a
Частота нежелательных явлений при приеме мирабегрона сопоставима с плацебо	1a
При недостаточной эффективности солифенацина в дозе 5 мг вместо повышения дозы можно дополнительно назначить мирабегрон	1b

Рекомендация	СР
Бета-3-агонисты показаны пациентам с ГАМП в качестве альтернативы антимускариновым препаратам при недостаточной эффективности консервативного лечения	Сильная

4.1.4.2.3. Антимускариновые препараты, пожилые пациенты и когнитивные функции

В литературе опубликовано недостаточно данных по лечению пожилых людей с недержанием мочи. Проблемы в данной подгруппе включают многофакторную этиологию недержания мочи, сопутствующие заболевания, включая когнитивные нарушения, влияние приема других препаратов и риск нежелательных явлений. Влияние антимускариновых препаратов на когнитивную функцию изучалось более подробно.

В систематических обзорах отдельно представлена оценка безопасности и эффективности антимускариновых препаратов у лиц пожилого возраста [152, 169]. В систематическом обзоре, проведенном в 2012 г., не получено убедительных данных по влиянию антимускариновых препаратов на когнитивную функцию [218].

В двух продольных когортных исследованиях пациентов, получавших антимускариновые препараты, выявлено нарушение когнитивной функции, изменение метаболизма в ЦНС и связь с атрофией головного мозга [219, 220]. В целом к настоящему времени плохо изучено отдаленное влияние антимускариновых препаратов, одобренных для лечения ГАМП, в этой специфической когорте [221–224].

- Оксибутирин: получены данные о том, что оксибутирин быстрого высвобождения может вызывать/усиливать когнитивную дисфункцию [221, 223, 225, 226]. В РКИ, посвященном оценке когнитивной и психомоторных функций, не выявлено влияния геля с оксибутирином на кратковременную память и другие когнитивные функции у пожилых лиц без тяже-

лых сопутствующих заболеваний через неделю терапии [226]. В другом ретроспективном исследовании не наблюдалось когнитивных нарушений после 4 недель терапии трансдермальным оксibuтинином [223]. В проспективном когортном исследовании показано кумулятивное влияние на когнитивную функцию при длительном применении антихолинэргических препаратов, включая оксibuтинин (средний период наблюдения 7,3 года) [219]. В другом проспективном когортном исследовании, включавшем 376 пациентов возрастом ≥ 65 лет, получающих уход и принимающих оксibuтинин и толтеродин, показано снижение активности повседневной жизни при медиане наблюдения 141 день, несмотря на одновременный прием ингибиторов холинэстеразы [227].

- Солифенацин: по данным объединенного анализа [228], солифенацин не усиливает когнитивную дисфункцию у пожилых людей. Также не выявлено возрастных различий в фармакокинетических свойствах солифенацина, хотя частота нежелательных явлений выше у пациентов старше 80 лет. Препарат не влияет на когнитивную функцию у здоровых добровольцев пожилого возраста [229]. В анализе подгрупп крупного исследования показано, что солифенацин в дозе 5–10 мг улучшает симптомы и качество жизни у пациентов ≥ 75 лет, у которых был неэффективен толтеродин [230]. У пациентов ≥ 65 лет с легким когнитивным расстройством отсутствуют дополнительные возрастные различия в эффективности, а частота большинства побочных эффектов ниже по сравнению с приемом оксibuтинина быстрого высвобождения [226, 231].
- Толтеродин: в литературе не описано возрастных различий в эффективности, хотя у пожилых пациентов выше частота отказа от приема препарата как для толтеродина, так и для плацебо [221]. В двух РКИ, которые включали пожилых людей, эффективность и профиль побочных эффектов сопоставимы с таковыми у молодых пациентов [232–235]. В дополнительном анализе показано незначительное влияние на когнитивную функцию. В нерандомизированном сравнительном исследовании частота депрессии у пожилых пациентов, получавших толтеродин с замедленным высвобождением, была ниже по сравнению с оксibuтинином быстрого высвобождения [236]. Длительность наблюдения в РКИ составила 12 недель.
- Дарифенацин: в двух РКИ у пожилых пациентов (первое у лиц с ургентным недержанием мочи, второе у здоровых добровольцев) показана эффективность дарифенацина и отсутствие риска когнитивных нарушений по сравнению с плацебо, согласно результатам тестов для оценки памяти [237, 238]. В другом исследовании, в котором дарифенацин сравнивали с оксibuтинином быстрого высвобождения, эффективность препаратов была сопоставимой, но нарушение когнитивной функции чаще наблюдалось в группе оксibuтинина с замедленным высвобождением [223].
- Троспия хлорид: считается, что препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер у здоровых лиц из-за характеристик молекулы (четвертичный амин с гидрофильными свойствами). В двух исследованиях у здоровых добровольцев не обнаружено негативного влияния препарата по данным электроэнцефалографии в отличие от редких побочных эффектов у лиц, принимавших толтеродин, и более частых побочных эффектов на фоне приема оксibuтинина [239, 240]. В литературе не представлено данных по сравнительной эффективности и профилю побочных эффектов троспия в различных возрастных группах. В ряде публикаций показано, что троспий не влияет на когнитивную функцию при болезни Альцгеймера, если пациенты принимают его в комбинации с ингибиторами холинэстеразы в течение 6 месяцев [224], как и у больных без когнитивной дисфункции в течение более короткого периода времени (12 недель) [241]. Кроме того, результаты свидетельствуют о превосходстве троспия хлорида по эффективности над плацебо у пожилых пациентов [242].
- Фезотеродин: в объединенном анализе результатов РКИ по фезотеродину у пациентов старше 75 лет подтверждена эффективность только дозы 8 мг [193]. У больных этой возрастной группы ниже приверженность к лечению, но влияние препарата на психическое состояние не оценивалось [181, 193, 243]. В РКИ показано, что у здоровых лиц пожилого возраста влияние фезотеродина на когнитивную функцию через 12 недель сопоставимо с плацебо [244].
- Мирабегрон: при объединенном анализе результатов трех РКИ показана эффективность и безопасность мирабегрона у пожилых пациентов [245].

4.1.4.2.3.1. Применимость данных к общей популяции пожилых пациентов

Пока неизвестно, насколько можно экстраполировать данные объединенных анализов и анализов подгрупп на общую популяцию пожилых пациентов. Наиболее информативные данные по частоте антимидакарбиновых побочных эффектов могут быть получены в исследованиях по группам населения

[246]. При назначении антихолинергических препаратов пожилым пациентам необходимо объективно оценить когнитивную функцию и наблюдать за ее изменением [247]. В настоящее время не достигнуто консенсуса по оптимальному методу определения изменений когнитивной функции [227, 248].

4.1.4.2.3.2. Антихолинергическая нагрузка

Поскольку различные лекарства могут обладать антихолинергическим эффектом, при назначении нового препарата необходимо учитывать кумулятивное влияние на когнитивную функцию. В ряде источников представлен список препаратов с антихолинергическими свойствами [249].

К настоящему времени не проводилось исследований конкретно у пожилых пациентов с недержанием мочи, но доступны результаты обсервационных когортных исследований по риску побочных эффектов в общей популяции пожилых лиц.

В двух систематических обзорах крупных ретроспективных когортных исследований показана связь между длительным приемом антихолинергических препаратов и когнитивной дисфункцией [250, 251]. В продольных исследованиях пожилых пациентов длительностью от 2 до 4 лет частота снижения когнитивной функции была выше у лиц, принимавших истинные антихолинергические препараты и препараты с их свойствами [219, 220, 252, 253]. Неясно, имеется ли прямая корреляция между когнитивной дисфункцией, вызванной препаратами, и отдаленным риском развития деменции.

4.1.4.2.3.3. Резюме по данным литературы и дополнительные рекомендации по применению антихолинергических препаратов у пожилых пациентов

Резюме по данным литературы	УД
Антимускариновые препараты эффективны у пожилых пациентов с ГАМП/ургентным недержанием мочи	1b
Мирабегрон эффективен и безопасен у пожилых женщин с ГАМП	1b
У пожилых пациентов влияние препаратов с антихолинергическими свойствами на когнитивную функцию носит кумулятивный характер и усиливается при длительном применении	2
Оксибутирин может ухудшать когнитивную функцию у пожилых пациентов	2
Согласно исследованиям с краткосрочным наблюдением, дарифенацин, фезотеродин, солифенацин и тропий не вызывают ухудшения когнитивной функции у пожилых пациентов	1b

Рекомендации	СР
Необходимо с осторожностью назначать антимускариновые препараты на длительное время женщинам пожилого возраста, особенно с когнитивной дисфункцией или риском ее развития	Сильная
Перед назначением антимускариновых препаратов пациентам с ГАМП необходимо оценивать антихолинергическую нагрузку и сопутствующие заболевания	Слабая

4.1.4.2.4. Эстрогены

Для заместительной гормональной терапии у женщин с возрастной или хирургической менопаузой применяются эстрогенные препараты, включая конъюгированные эстрогены, эстрадиол, тиболон и ралоксифен.

В исследованиях оценивали пероральные, трансдермальные и вагинальные формы дозирования эстрогенов для лечения недержания мочи. Местная (вагинальная) терапия используется преимущественно при симптомах атрофии влагалища у женщин постменопаузального возраста. В литературе представлены в основном публикации по стрессовому недержанию мочи, и, хотя в ряд обзоров включены лица с ургентным недержанием мочи, сложно экстраполировать результаты на женщин с преобладанием симптомов ГАМП/ургентного недержания мочи.

Следует учитывать связь СНМ с мочеполовым синдромом менопаузы [254], который является относительно новым понятием и включает различные менопаузальные симптомы и признаки, связанные с физическими изменениями вульвы, влагалища и нижних мочевыводящих путей. К ним относятся побледнение/эритема слизистой, отсутствие складок влагалища, хрупкость/трещины слизистых, петехии влагалища, пролапс слизистой уретры, сужение интритуса и сухость влагалища. В систематическом обзоре получены данные об эффективности вагинальной терапии эстрогенами при мочеполовом синдроме менопаузы [255]. Все вагинальные эстрогены были эф-

фактивнее плацебо по объективным и субъективным критериям. В ряде исследований показано превосходство эстрогенов над плацебо по урогенитальным симптомам (недержание мочи, рецидивные ИМВП, ургентность, учащенное мочеиспускание). При этом не выявлено различий между различными дозами и формами дозирования вагинальных эстрогенов. Вагинальные эстрогены превосходят лубриканты и увлажняющие средства по объективным, но не субъективным критериям вульвовагинальной атрофии [255].

В отличие от системной терапии вагинальный путь введения эстрогенов, например эстрадиола и эстриола, не повышает риск тромboэмболии, гипертрофии эндометрия и рака молочной железы [256–258].

4.1.4.2.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по терапии эстрогенами

Резюме по данным литературы	УД
Вагинальная терапия эстрогенами позволяет уменьшить выраженность симптомов мочеполювого синдрома менопаузы, к которым может относиться ГАМП	1a

Рекомендация	СР
Женщинам постменопаузального возраста с СНМ и сопутствующими симптомами мочеполювого синдрома менопаузы показана вагинальная терапия эстрогенами	Слабая

4.1.4.2.5. Плацебо

Плацебо имеет значительное влияние на уменьшение выраженности симптомов и признаков ГАМП, и общий эффект плацебо для различных изучаемых показателей достигает статистической, а в ряде случаев и клинической значимости. В систематическом обзоре, включавшем 57 исследований ($n = 12\,901$), стандартизированное среднее различие составило $-0,45$ для частоты мочеиспусканий (95% ДИ: $-0,51$ – $(-0,40)$; $p < 0,001$), $-0,33$ для эпизодов ноктурии (95% ДИ: $-0,42$ – $(-0,24)$; $p < 0,001$), $-0,46$ для эпизодов ургентного недержания мочи (95% ДИ: $-0,55$ – $(-0,37)$; $p < 0,001$), $-0,50$ для эпизодов ургентности (95% ДИ: $-0,61$ – $(-0,39)$; $p < 0,001$), $-0,51$ для эпизодов недержания мочи (95% ДИ: $-0,60$ – $(-0,43)$; $p < 0,001$) и $0,25$ для объем порции мочи (95% ДИ: $0,211$ – $0,290$; $p < 0,001$) [189]. Поскольку при ГАМП нельзя пренебречь эффектом плацебо, необходимо использовать плацебо-контроль в РКИ, посвященных новым препаратам.

4.1.4.3. Хирургическое лечение резистентной гиперактивности детрузора

4.1.4.3.1. Введение ботулинического токсина типа А в стенку мочевого пузыря

Онаботулотоксин типа А (БОТОХ) одобрен в Европе для лечения ГАМП с сохраняющимся или резистентным ургентным недержанием мочи у взрослых обоих полов [259, 260]. Хирурги должны понимать, что другие дозы формы дозирования ботулинического токсина типа А, аботулотоксин типа А и инкоботулотоксин типа А не одобрены к применению при ГАМП/ургентном недержании мочи. Дозы онаботулотоксина типа А нельзя соотносить с другими торговыми марками ботулотоксина типа А. Как правило, препарат сохраняет свою эффективность при повторном введении, хотя отмечается высокая частота отказа от лечения [261, 262]. По данным регистрационных исследований, наиболее важные нежелательные явления при введении 100 Ед ботулотоксина включают ИМВП и увеличение ООМ, по поводу чего может потребоваться чистая периодическая катетеризация [263].

После исследования с титрованием дозы, в котором была установлена идеальная доза 100 Ед, проведено РКИ III фазы (1: 1), включавшее ту же группу из 557 пациентов с «мокрым» типом ГАМП, у которых были недостаточно эффективны антихолинергические препараты. Участников распределили в группу введения онаботулотоксина (100 Ед) или физиологического раствора в стенку мочевого пузыря. Исходно у пациентов в среднем отмечалось более 5 эпизодов ургентного недержания мочи, около 12 мочеиспусканий в день и небольшой ООМ. Через 12 недель у больных в группе ботулотоксина количество эпизодов ургентного недержания мочи в день сократилось вдвое, а мочеиспусканий – более чем в два раза. Всего в группе ботулотоксина 22,9% пациентов полностью удерживали мочу по сравнению с 6,5% в группе физиологического раствора [263]. В систематических обзорах не описана частота задержки мочи, и в Кокрейновском обзоре не показано различий в ООМ между группой ботулотоксина типа А и плацебо [264].

В группе ботулотоксина наблюдалось длительное улучшение качества жизни по сравнению с исходным уровнем, которое оценивали по данным опросника I-QOL (более чем в 2,5 раза). В когортных исследованиях показана эффективность введения ботулотоксина в стенку мочевого пузы-

ря у пожилых и ослабленных пожилых пациентов [265], хотя она может быть ниже в этой группе, наряду с более высоким ООМ (>150 мл).

В объединенном анализе двух РКИ медиана времени до необходимости в повторном введении составила 24 недели [260, 263]. При наблюдении более 3,5 лет показано сохранение или увеличение длительности эффекта при каждом последующем введении с медианой 7,5 месяца. В дополнительном анализе выявлены значительные различия между пациентами [266].

В РКИ, в котором сравнивали введение 100 Ед онаботулотоксина и прием солифенацина (с возможностью повышения дозы или переходом на троспий в группе солифенацина), показатели уменьшения выраженности ургентного недержания мочи через 6 месяцев были сопоставимы [267]. При этом в группе ботулотоксина чаще наблюдалось устранение недержания мочи (27 и 13%, $p = 0,003$), но была выше частота задержки мочи (5 и 0%) и ИМВП (33 и 13%) в течение первых двух месяцев. В группе антимускариновых препаратов пациенты чаще отмечали сухость во рту. Эти результаты подтверждены в систематическом обзоре и метаанализе 2017 г., в котором сравнивали ботулотоксин типа А и пероральные препараты (антимускариновые и мирабегрон) у пациентов с ГАМП с длительностью наблюдения 12 недель [268]. Авторы подчеркивают, что в группе ботулотоксина снижение количества эпизодов ургентного недержания мочи и частоты мочеиспусканий было более выраженным, как и вероятность удержания мочи, а также уменьшение числа эпизодов недержания мочи в день $\geq 50\%$ (тип недержания не указан). В этом сетевом метаанализе не описаны нежелательные явления.

Выявление гиперактивности детрузора на уродинамическом исследовании не влияет на эффективность введения онаботулотоксина у пациентов с ургентным недержанием мочи [269].

4.1.4.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по введению ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Одно введение онаботулотоксина типа А (100 Ед) в стенку мочевого пузыря превосходит по эффективности плацебо в устранении или уменьшении выраженности симптомов ГАМП/ургентного недержания мочи и улучшении качества жизни	1a
Отсутствуют данные о том, что эффективность онаботулотоксина типа А снижается при повторном введении, несмотря на высокую частоту отказа от лечения	2a
Введение онаботулотоксина (100 Ед) сопровождается риском ИМВП и увеличения ООМ	2
Введение онаботулотоксина (100 Ед) сопровождается высоким риском бактериурии, но ее клиническое значение до конца не определено	1b
Онаботулотоксин типа А (100 Ед) превосходит антимускариновые препараты и мирабегрон в устранении ургентного недержания мочи, но уменьшение выраженности симптомов ГАМП выглядит сопоставимым	1a

Рекомендации	СР
Пациентам с ГАМП/ургентным недержанием мочи, у которых неэффективна консервативная терапия (ТМТД и/или лекарственная терапия), показано введение онаботулотоксина типа А (100 Ед) в стенку мочевого пузыря	Сильная
Следует предупреждать пациентов об ограниченной длительности эффекта, риске ИМВП и возможной необходимости длительной самокатетеризации (убедитесь в том, что они хотят и могут ее проводить)	Сильная

4.1.4.3.2. Стимуляция крестцового нерва

Для стимуляции крестцового нерва устанавливают электроды, через которые в область корешков крестцового нерва подводится электрический ток с помощью батарейки, имплантированной в ягодицу. Система обеспечивает низкоамплитудную стимуляцию, обеспечивающую модуляцию активности нервов и стабилизацию электрической активности мочевого пузыря, хотя точные механизмы до конца не изучены. В большинстве клиник для оценки эффективности вначале проводится тестовая стимуляция с помощью временного или постоянного электрода, после чего устанавливается перманентный стимулятор. В настоящее время единственным достоверным прогностическим фактором эффективности стимуляции крестцового нерва является тестовая стимуляция. В систематическом обзоре не найдено других прогностических факторов из-за низкого уровня доказательности включенных исследований (ретроспективные, с небольшой выборкой и смешанной популяцией) [270].

Все РКИ имеют недостаток в том, что врачи, оценивающие эффект, и пациенты не были маскированы в отношении проводимого лечения, поскольку все больные перед рандомизацией успешно прошли тестовую фазу. В Кокрейновский обзор [271] включено три РКИ, проведенных до марта 2008 г., в которых изучали стимуляцию крестцового нерва у пациентов с резистентным ургентным недержанием мочи. В большей части исследований оценивали стратегию ранней и отсроченной имплантации.

Имплантацию сравнивали с контрольной группой, в которой пациенты продолжили лекарственную терапию с отсроченной имплантацией через 6 месяцев. У 50% больных с немедленной имплантацией через 6 месяцев отмечалось уменьшение выраженности ургентного недержания мочи более чем на 90% по сравнению с 1,6% в контрольной группе [272]. Влияние на общее качество жизни, оцениваемое по опроснику SF-36, было неопределенным, поскольку показатели между двумя группами отличались только по одному из восьми доменов. В другом РКИ получены аналогичные результаты, хотя эти пациенты уже были включены в первую публикацию [273].

Опубликован анализ результатов 17 серий случаев, включавших пациентов с ургентным недержанием мочи, которым проводилось лечение в начале применения сакральной нейромодуляции [274]. При длительности наблюдения от одного до трех лет примерно у 50% больных отмечалось уменьшение выраженности недержания мочи более чем на 90%, у 25% – на 50–90% и еще у 25% – менее чем на 50%. В двух сериях, в которых описаны результаты сакральной нейромодуляции при среднем периоде наблюдения или его медиане не менее 4 лет [275, 276], показано сохранение эффективности (>50% улучшение по сравнению с исходными показателями) у пациентов, доступных для наблюдения. В 15% случаев достигнуто устранение ургентного недержания мочи [276].

В РКИ сравнивали введение 200 Ед ботулотоксина типа А (при необходимости допускалось повторное введение) и тестовую и, при необходимости, постоянную сакральную нейромодуляцию. Результат – более низкие показатели устранения ургентного недержания мочи в группе нейромодуляции через 6 месяцев: 4% по сравнению с 20% в группе онаботулотоксина [277]. У 46% больных в группе ботулотоксина и 26% в группе нейромодуляции отмечалось уменьшение количества эпизодов недержания как минимум на 75% ($p < 0,001$) [278]. При двухлетнем наблюдении 87% пациентов из данного исследования не выявлено снижения эффективности лечения, хотя показатели удовлетворенности и согласия с лечением выше в группе ботулотоксина. Примечательно, что через два года показатели устранения недержания мочи (5% в обеих группах) были сопоставимы, как и уменьшения выраженности ургентного недержания на $\geq 75\%$ (22% в группе ботулотоксина и 21% в группе нейромодуляции) [279]. При этом в 3 и 9% случаев проводилась ревизия или удаление устройства для стимуляции крестцового нерва.

В обзоре исследований по нейромодуляции 2018 г. с длительностью наблюдения не менее 6 месяцев показатели удержания мочи составили от 43 до 56% [280]. Частота нежелательных явлений при имплантации составляет 50%, а в 33–41% случаев требуется хирургическая ревизия [276, 277]. При анализе подгрупп РКИ показана сопоставимая эффективность в уменьшении выраженности ургентного недержания мочи вне зависимости от наличия гиперактивности детрузора перед имплантацией [281].

4.1.4.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по сакральной нейромодуляции

Резюме по данным литературы	УД
Сакральная нейромодуляция превосходит по эффективности продолжение неэффективной консервативной терапии в устранении ургентного недержания мочи, но в исследованиях не использовали плацебо-контроль	1b
Через 24 месяца наблюдения сакральная нейромодуляция не превосходит по эффективности введение 200 Ед ботулотоксина	3
В течение 4 лет наблюдения не менее чем у 50% пациентов с имплантированным нейромодулятором сохраняется уменьшение выраженности ургентного недержания мочи на 50%, а у 15% достигается полное устранение недержания	3
Поэтапное использование тонких постоянных электродов позволяет осуществить полную имплантацию у большего числа пациентов, чем временная тестовая стимуляция	4

Рекомендация	СР
Пациентам с ГАМП/ургентным недержанием мочи, резистентным к антимускариновой терапии, показана сакральная нейромодуляция	Сильная

4.1.4.3.3. Лазерная терапия

В систематическом обзоре изучали вагинальную лазерную терапию в лечении ГАМП. В исследованиях с коротким периодом наблюдения показано минимальное улучшение симптомов [282]. Качество исследований было низким, и не опубликовано отдаленных результатов. Перед внедрением лазерной терапии в лечении стрессового недержания мочи и ГАМП в рутинную клиническую практику необходимо провести исследования хорошего качества с длительным наблюдением, систематическим описанием нежелательных явлений и объективной оценкой показателей (уродинамическое исследование, прокладочный тест за 24 часа, дневники мочеиспускания).

4.1.4.3.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лазерной терапии

Резюме по данным литературы	УД
Лазерная терапия имеет минимальную эффективность у женщин с ГАМП при краткосрочном наблюдении и сопровождается минимальными осложнениями. Тем не менее, отсутствуют данные по отдаленной эффективности и безопасности	3

Рекомендация	СР
Для лечения ГАМП не показана вагинальная лазерная терапия вне рамок хорошо спланированных клинических исследований	Сильная

4.1.4.3.4. Цистопластика/деривация мочи

4.1.4.3.4.1. Аугментационная цистопластика

Аугментационная цистопластика (также носит название кламовой цистопластики) представляет собой подшивание детубуляризованного сегмента кишечника к раскрытой стенке мочевого пузыря. Чаще всего для этого используют дистальный отдел подвздошной кишки, но при соответствующей длине брыжейки можно использовать любую часть кишечника. Большинство публикаций по цистопластике относятся к пациентам с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Рассечение стенки мочевого пузыря в сагиттальной или фронтальной плоскости имеет сопоставимую эффективность [283, 284]. Операция может выполняться открытым или робот-ассистированным доступом, однако второй вариант занимает намного больше времени, при аналогичных результатах [285].

К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы сравнивали аугментацию мочевого пузыря и другие методы лечения ГАМП/ургентного недержания мочи. Чаще всего аугментация проводится для коррекции нейрогенной гиперактивности детрузора или при небольшой вместимости мочевого пузыря с низкой податливостью стенки, связанной с фиброзом, туберкулезом, лучевой терапией или хроническим воспалением при интерстициальном цистите.

В самую крупную серию по аугментации мочевого пузыря включена 51 женщина с идиопатическим и нейрогенным ургентным недержанием мочи [286]. При среднем периоде наблюдения 74,5 месяца только в 53% случаев было достигнуто удержание мочи, и пациенты были удовлетворены результатами операции; в 25% случаев отмечалось недержание мочи легкой степени, еще в 18% случаев – инвалидизирующее ургентное недержание мочи. Эффективность лечения пациентов с идиопатической гиперактивностью детрузора (58%) была ниже, чем больных с нейрогенным ургентным недержанием мочи (90%). В этих публикациях не описана малигнизация, однако ее изучали в других исследованиях и систематическом обзоре [287–289]. По всему миру описано менее 60 случаев, и почти все они развились в сроки более 10 лет после цистопластики [290].

При длительности наблюдения 5–17 лет отмечается высокая частота нежелательных явлений, которые описаны в анализе более 267 пациентов, в том числе 61 больного с ненейрогенным ургентным недержанием мочи [291]. Многие пациенты для адекватного опорожнения мочевого пузыря проводят чистую периодическую катетеризацию (табл. 2). Остается неясным, уменьшают ли муколитические средства выработку слизи. В единственном РКИ, в котором сравнивали муколитические препараты, не выявлено различий между N-ацетилцистеином, аспирином или ранитидином. В небольшом исследовании (n = 40) описано уменьшение выработки слизи, необходимости промывания мочевого пузыря из-за неработающего катетера и сокращение сроков госпитализации при подкожном введении октреотида непосредственно перед операцией и в течение 15 дней после нее [292]. Перед цистопластикой следует обсудить все возможные осложнения. Рекомендуется привлекать до и после операции медсестер, специализирующихся по стомам/удержанию мочи.

В зависимости от относительной стоимости ботулотоксина типа А и аугментационной цистопластики второй вариант выглядит экономически более привлекательным при наблюдении в течение 5 лет, низкой частоте осложнений и сохранении эффекта ботулотоксина <5 месяцев [293].

Таблица 2. Осложнения аугментации мочевого пузыря

Краткосрочные осложнения	Частота, %
Кишечная непроходимость	2
Инфекция	1,5
Тромбоэмболия	1
Кровотечение	0,75
Свищ	0,4
Отдаленные осложнения	Частота, %
Чистая периодическая катетеризация	38
ИМВП	70% бессимптомные; 20% симптоматические
Мочекаменная болезнь	13
Метаболические нарушения	16
Нарушение функции почек	2
Перфорация мочевого пузыря	0,75
Изменение функции кишечника	25

4.1.4.3.3.2. Миэктомия детрузора (аутоаугментация мочевого пузыря)

Миэктомия проводится для увеличения вместимости мочевого пузыря и снижения давления накопления путем рассечения или иссечения части детрузора и создания выпячивания слизистой или псевдодивертикула. Изначально она была описана для аугментации мочевого пузыря у детей [294].

В двух сериях, включавших взрослых пациентов с идиопатической и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, показаны плохие отдаленные результаты, связанные с фиброзом псевдодивертикула [295, 296]. В настоящее время эта техника применяется редко или не применяется вообще.

4.1.4.3.3.3. Деривация мочи

Деривация мочи остается вариантом реконструктивной операции для пациентов с сохраняющимся недержанием мочи после многочисленных операций, лучевой терапии или патологии органов малого таза, которые привели к необратимой несостоятельности сфинктера или развитию свища. В таких случаях показано выполнение необратимой деривации мочи. Варианты включают создание подвздошного кондуита, ортотопического неobladders и гетеротопического неobladders с катетерируемой стомой Митрофанова. В литературе представлено недостаточно сравнительных данных по влиянию этих операций на качество жизни.

В небольшом исследовании, в котором сравнивали подвздошный и толстокишечный конduit, не выявлено различий в частоте ИМВП и стенозе кишечного-мочеточникового анастомоза. Однако в литературе нет информации по применению этих операций при некупируемых симптомах ГАМП/ургентном недержании мочи [283]. По этой причине выбор метода лечения зависит от индивидуальных особенностей и информированного согласия пациента.

4.1.4.3.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по цистопластике/деривации мочи

Резюме по данным литературы	УД
Получено недостаточно данных по эффективности аугментационной цистопластики и деривации мочи в лечении идиопатического ГАМП	3
Аугментационная цистопластика и деривация мочи связаны с высоким риском краткосрочных и отдаленных осложнений.	3
После аугментационной цистопластики часто требуется чистая периодическая катетеризация	3
Отсутствуют сравнительные данные по эффективности или осложнениям аугментационной цистопластики и деривации мочи	3
У взрослых с ургентным недержанием мочи неэффективна миэктомия детрузора	3

Рекомендации	СР
До и после объемных операций по поводу ГАМП необходимо тщательно информировать пациентов, поскольку им требуется пожизненное наблюдение	Сильная
Аугментационная цистопластика показана пациентам с ГАМП/ургентным недержанием мочи, у которых неэффективны другие методы лечения и которые предупреждены о небольшом риске развития злокачественных опухолей	Слабая
Следует предупреждать пациентов, которым планируется аугментационная цистопластика, о необходимости пожизненного наблюдения и частой потребности в чистой периодической самокатетеризации; убедитесь, что они хотят и могут ее проводить	Сильная
Миэктомия детрузора не показана в качестве метода лечения ургентного недержания мочи	Слабая
Деривация мочи показана только пациентам, у которых неэффективны менее инвазивные методы лечения ГАМП/ургентного недержания мочи и которые согласны жить со стомой. Следует предупреждать их о небольшом риске развития злокачественных опухолей	Слабая

4.1.5. Наблюдение

Наблюдение женщин с ГАМП зависит от типа проводимого лечения и возможностей клиники. Трудно провести стандартизацию схемы наблюдения, поэтому мы представляем рекомендации на основании наилучшей практики и стандартов клинических исследований.

Рекомендации	СР
Женщинам, которые получают антимускариновые препараты или бета-3-агонисты, показано раннее наблюдение	Сильная
Повторные инъекции ботулотоксина показаны в тех случаях, если было эффективно первое введение (обращайтесь к инструкции производителя по минимальному интервалу времени перед повторным введением)	Сильная
После имплантации устройства для сакральной нейромодуляции показано пожизненное наблюдение для исключения миграции, неправильной работы или выхода из строя аккумулятора	Сильная
После аугментационной цистопластики периодически необходимо выполнять цистоскопию, учитывая небольшой риск развития злокачественной опухоли	Слабая

4.2. Стрессовое недержание мочи

4.2.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Стрессовое недержание мочи, определяемое как «непроизвольная потеря мочи при напряжении или физической нагрузке», является серьезной проблемой по всему миру, которая оказывает социальное и экономическое влияние на женщин и общество. Установлено, что число женщин в США с недержанием мочи возрастет с 18,3 млн в 2010 г. до 28,4 млн в 2050 г. [297]. Распространенность стрессового недержания мочи достигает максимальных значений в возрасте 45–59 лет [298].

В литературе представлены противоречивые данные по связи недержания мочи с этнической принадлежностью. В ряде исследований показано, что стрессовое недержание мочи чаще развивается у женщин европеоидной расы, чем лиц афроамериканского или азиато-американского происхождения [299, 300]. Другие факторы риска включают роды, ожирение, гистерэктомию в анамнезе или операции на органах таза, сахарный диабет [301] и заболевания легких [302]. Уровень физической активности представляет собой еще один важный фактор, положительно коррелирующий с тяжестью недержания мочи [303].

Описано два механизма развития стрессового недержания мочи, часто сочетающихся друг с другом: 1) гипермобильность уретры вследствие отсутствия поддержки шейки мочевого пузыря и уретры и 2) слабость сфинктера уретры (внутренняя недостаточность), которая может быть связана с травмой, лучевой терапией, операциями на органах таза или урогинекологическими вмешательствами, неврологическими заболеваниями или возрастом.

Механизм формирования гипермобильности уретры как причины стрессового недержания мочи основан на гипотезе «гамака влагалища» [304]. Внутритазовая фасция, прикрепленная к верхней (абдоминальной) стороне мышц тазового дна, связана с влагалищем и представляет собой гамак, который сдавливает уретру в покое и при нагрузке. Эта компрессия, наряду с давлением самого сфинктера, поддерживает уретру в правильном положении с закрытым просветом, препятствуя непроизвольным потерям мочи, несмотря на повышение внутрипузырного давления. Повреждение окружающих тканей (центральной части тазовой фасции – сухожильной дуги)

может привести к гипермобильности уретры. Как следствие, вместо сдавления при повышении внутрибрюшного давления уретра смещается каудально с формированием воронки шейки мочевого пузыря. Поскольку при этом не происходит компрессии, развивается стрессовое недержание мочи [304, 305]. Почти все методы лечения применяются для обоих подтипов стрессового недержания мочи, но большинство из них эффективнее у женщин с выраженной в некоторой степени гипермобильностью уретры, чем изолированной слабостью сфинктера [306].

4.2.2. Классификация

Стрессовое недержание мочи у женщин можно классифицировать как неосложненное и осложненное [307]. Рабочая группа достигла консенсуса по критериям, используемым в настоящих рекомендациях.

- Женщины с неосложненным стрессовым недержанием мочи – это пациентки, ранее не переносившие хирургического лечения недержания мочи или заболеваний органов малого таза, лучевой терапии, а также не имеющие нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей и симптоматического пролапса органов малого таза. У них не выявляются сопутствующие заболевания, вызывающие СНМ. В случае выраженных накопительных симптомов, особенно ГАМП, целесообразно рассмотреть диагноз «смешанное недержание мочи» (см. раздел 4.3).
- Женщины с осложненным стрессовым недержанием мочи – это пациентки, ранее переносившие хирургическое лечение недержания мочи или заболевания органов малого таза, лучевую терапию, а также имеющие нейрогенную дисфункцию нижних мочевыводящих путей или передний или апикальный пролапс ОМТ. У них могут выявляться СНМ или выраженные симптомы ГАМП/ургентного недержания мочи. Нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей посвящены рекомендации ЕАУ по нейроурологии, и она не описывается в настоящих рекомендациях [9]. Лечение СНМ, связанных с пролапсом ОМТ, обсуждается в разделе 4.7.

4.2.3. Диагностика

4.2.3.1. Анамнез и физикальное исследование

Достигнут консенсус в том, что сбор анамнеза представляет собой первый шаг в обследовании каждого пациента с недержанием мочи. При сборе анамнеза необходимо определить тип недержания мочи и классифицировать стрессовое недержание как осложненное и неосложненное. Также следует выявлять пациентов, которых необходимо направлять к другим специалистам.

В исследованиях получено недостаточно данных о том, что клиническое обследование способствует более эффективному лечению, но достигнут консенсус, что оно остается важной частью диагностики у пациентов со стрессовым недержанием мочи. Клиническое обследование должно включать осмотр живота, влагалищное исследование, а также тщательную оценку на предмет сопутствующего пролапса ОМТ, исследование промежности и определение силы мышц тазового дна, а также нейроурологическое исследование. При осмотре следует постараться воспроизвести стрессовое недержание. Чувствительность кашлевого теста в диагностике стрессового недержания мочи выше в положении стоя, чем лежа [308]. Несмотря на это, ICS предлагает проводить стандартизированный кашлевой тест у женщин в положении лежа на спине/литотомическом положении при наполнении мочевого пузыря на 200–400 мл с 1–4 покашливаниями [309].

4.2.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию

Резюме по данным литературы	УД
Чувствительность кашлевого теста выше в положении стоя, чем лежа	1b

Рекомендация	СР
При обследовании женщин со стрессовым недержанием мочи необходимо собирать анамнез, а также проводить прицельное физикальное исследование	Сильная

4.2.3.2. Опросники пациентов

Хотя во многих исследованиях проводили валидацию и оценивали достоверность опросников по симптомам и PROMs, большинство из них не включали только женщин со стрессовым недержанием мочи. Это ограничивает степень, с которой мы можем экстраполировать их результаты

на данную подгруппу. Ряд опросников чувствительны к изменениям, и их можно использовать для оценки эффективности лечения, но информация по их чувствительности неубедительна [26, 27]. В литературе нет данных о том, что использование опросников по качеству жизни или специфических шкал оказывает влияние на результаты лечения. К настоящему времени нет ни одного опросника, который бы соответствовал всем требованиям для оценки женщин со стрессовым недержанием мочи.

4.2.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по опросникам

Резюме по данным литературы	УД
Валидированные шкалы симптомов, специфические для заболевания, помогают в скрининге и определении типа недержания мочи	3
Валидированные шкалы симптомов позволяют определить выраженность и степень обеспокоенности стрессовым недержанием мочи	3
Опросники, специфические для заболевания, и опросники общего состояния позволяют оценить текущее состояние здоровья пациента и изменения после лечения	3

Рекомендация	СР
При необходимости стандартизированной оценки женщин со стрессовым недержанием мочи следует использовать валидированные опросники	Сильная

4.2.3.3. Объем остаточной мочи

У женщин со стрессовым недержанием мочи важно оценивать ООМ, особенно при наличии СНМ или пролапса ОМТ. В литературе отсутствуют данные по частоте увеличения ООМ у женщин со стрессовым недержанием, возможно из-за отсутствия стандартных критериев. В большинство исследований, в которых оценивали ООМ, не включали пациентов со стрессовым недержанием мочи. В целом, можно с осторожностью экстраполировать данные по ООМ на взрослых с ненейрогенным стрессовым недержанием мочи. В когортном исследовании, включавшем более 900 женщин со стрессовым недержанием мочи, показана хорошая корреляция между ООМ, определенным по УЗИ и при катетеризации. Средний ООМ при катетеризации составил 39 мл, а по данным УЗИ – 63 мл, и у 16% женщин он превышал 100 мл [59].

4.2.3.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по объему остаточной мочи

Резюме по данным литературы	УД
У большинства женщин со стрессовым недержанием мочи ООМ клинически незначим	2
Показана хорошая корреляция между ООМ, определенным на УЗИ и при катетеризации	

Рекомендации	СР
Пациентам с СНМ или осложненным стрессовым недержанием мочи следует определять ООМ	Сильная
Для определения ООМ предпочтительнее использовать УЗИ, чем катетеризацию	Сильная
Необходимо в динамике оценивать ООМ у пациентов, получающих лечение, которое может вызвать или усилить выраженность СНМ, например операции по поводу стрессового недержания мочи	Сильная

4.2.3.4. Уродинамическое исследование

Уродинамическое исследование широко применяется в дополнение к клинической диагностике, поскольку считается, что оно позволяет установить или подтвердить диагноз, прогнозировать результаты лечения и помогает в консультировании пациентов. Роль уродинамического исследования в диагностике стрессового недержания мочи до конца не изучена и остается противоречивой.

Уродинамическое исследование часто проводится перед инвазивным лечением недержания мочи. Результаты уродинамического исследования часто не коррелируют с клиническим диагнозом [67, 68]. Диагностическая точность измерения профиля уретрального давления [69] и давления точки утечки при пробе Вальсальвы выглядит низкой [310]. Измерение максимального давления закрытия уретры слабо коррелирует с тяжестью недержания мочи [69]. В литературе представлены противоречивые данные по его воспроизводимости [64, 65]. Один метод записи максимального давления закрытия уретры нельзя достоверно сравнить с другим [66]. Измерение давления точки

утечки при пробе Вальсальвы не стандартизировано, и в литературе недостаточно данных по его воспроизводимости. Измерение давления точки утечки при пробе Вальсальвы не позволяет достоверно оценить выраженность недержания мочи в когорте женщин, отобранных для хирургического лечения стрессового недержания [70]. Прогностическая значимость тестов в отношении результатов лечения неизвестна.

В Кокрейновском обзоре, включавшем семь РКИ, показано, что после уродинамического исследования чаще проводится консервативная терапия или не предлагается операция. Однако в литературе отсутствуют данные о том, что такое изменение тактики влияет на результаты лечения [78].

В хорошо спланированном РКИ ($n = 630$) сравнивали амбулаторное обследование и его комбинацию с уродинамическим исследованием у женщин с клиническим диагнозом стрессового недержания мочи, которым планировалось оперативное лечение. Хотя после уродинамического исследования в 56% случаев был изменен диагноз [311], через 12 месяцев после операции не определялось различий в частоте недержания мочи или других показателях [80]. В аналогичном исследовании показано, что отказ от уродинамического исследования не приводит к ухудшению результатов лечения [312]. Пациенток, у которых результаты уродинамического исследования отличались от клинического диагноза ($n = 109$), рандомизировали в группу ранней операции и группу индивидуального выбора лечения на основании данных уродинамического исследования. Раннее выполнение операции без учета данных уродинамического исследования не приводило к более низким результатам [313]. Авторы РКИ, в котором 145 женщин рандомизировали в группу позадилоного или трансобтураторного слинга, пришли к выводу, что стратификация пациентов в зависимости от исходного давления точки утечки при пробе Вальсальвы (\leq или >60 см H_2O) не влияет на эффективность обеих операций [314].

Тем не менее в другом исследовании получены противоположные результаты – давление точки утечки при пробе Вальсальвы или максимальное давление закрытия уретры в самом нижнем квартиле было прогностическим фактором неэффективности через 12 месяцев [83].

Рабочая группа признает, что результаты уродинамического исследования можно использовать для выбора оптимального метода лечения, но представленные выше данные показывают, что при неосложненном стрессовом недержании мочи, которое можно диагностировать по данным анамнеза и физикального исследования, необязательно выполнять уродинамическое исследование. Его роль при осложненном стрессовом недержании мочи по-прежнему противоречива [315]. Рабочая группа достигла консенсуса, что уродинамическое исследование показано при стрессовом недержании мочи и сопутствующих накопительных симптомах, неопределенном типе недержания, подозрении на расстройства мочеиспускания, сопутствующем пролапсе ОМТ или антистрессовых операциях в анамнезе. Такая позиция соответствует рекомендациям других ассоциаций [67].

4.2.3.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по комплексному уродинамическому исследованию

Резюме по данным литературы	УД
Выполнение уродинамического исследования не повышает эффективности хирургического лечения неосложненного стрессового недержания мочи	1b
Отсутствует достоверная корреляция между результатами оценки функции уретры и последующей эффективностью хирургического лечения стрессового недержания мочи	3
Отсутствуют убедительные данные о том, что гиперактивность детрузора перед операцией связана с неэффективностью установки синтетических слингов у женщин	3

Рекомендации	СР
При планировании лечения неосложненного стрессового недержания мочи не показано уродинамическое исследование на рутинной основе	Сильная
Уродинамическое исследование показано при стрессовом недержании мочи и сопутствующих накопительных симптомах, неопределенном типе недержания, подозрении на расстройства мочеиспускания, сопутствующем пролапсе или антистрессовых операциях в анамнезе	Слабая
Уродинамическое исследование показано, если его результаты могут повлиять на тактику инвазивного лечения	Слабая
Определение профиля уретрального давления или давления точки утечки для оценки выраженности недержания мочи или прогнозирования результатов лечения не показано, поскольку данные методы предназначены для оценки функции уретры	Сильная

4.2.3.5. Прокладочный тест

Для оценки наличия и выраженности недержания мочи и эффективности лечения проводится измерение потерь мочи с помощью абсорбирующих прокладок за определенный период времени или во время заданной физической нагрузки.

В двух систематических обзорах оценивали клиническую пользу прокладочного теста у пациентов с недержанием мочи [92, 93]. Часовой прокладочный тест с использованием стандартизированного протокола нагрузки с диагностическим порогом 1,4 г имеет хорошую специфичность, но низкую чувствительность в диагностике стрессового и смешанного недержания мочи. 24-часовой прокладочный тест с порогом 4,4 г имеет более высокую воспроизводимость, но его сложнее стандартизировать вследствие различий в уровне активности [94]. Прокладочный тест со специфической дозированной нагрузкой также имеет диагностическое значение, но при отрицательном результате необходимо его повторять с увеличением нагрузки [95]. Значение прокладочного теста в оценке выраженности недержания и прогнозировании результатов лечения не определено [92, 97]. Прокладочный тест обладает чувствительностью к изменениям после эффективного лечения [98]. По данным исследования, включавшего 25 женщин, прокладочный тест с использованием стандартизированного объема мочевого пузыря (50% от цистометрической вместимости) позволяет более точно оценить недержание мочи [99]. К настоящему времени не опубликовано данных о превосходстве одного вида прокладочного теста над другим.

4.2.3.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по прокладочному тесту

Резюме по данным литературы	УД
Прокладочный тест позволяет точно диагностировать недержание мочи	2
Стандартизация объема мочевого пузыря и степени нагрузки повышает воспроизводимость результатов	2
24-часовой тест, проводимый в домашних условиях, обладает хорошим балансом между диагностической точностью и приверженностью пациентов	2
Изменение объема утечки мочи на прокладочном тесте позволяет оценить эффективность лечения	2

Рекомендации	СР
При проведении прокладочного теста необходимо соблюдать стандартную длительность и протокол нагрузки	Сильная
При необходимости количественной оценки недержания мочи, особенно для определения эффективности лечения, показан прокладочный тест	Слабая

4.2.3.6. Методы визуализации

При стрессовом недержании мочи методы визуализации играют ограниченную роль. Во многих исследованиях оценивали визуализацию подвижности шейки мочевого пузыря на УЗИ и МРТ, и авторы пришли к выводу, что характер уретровезикальной подвижности не позволяет диагностировать стрессовое недержание мочи [316]. Кроме того, увеличение подвижности уретры после родов не коррелирует с развитием стрессового недержания [317]. В исследованиях изучали роль методов визуализации в оценке механизма установки синтетических слингов при стрессовом недержании мочи. В одной работе авторы пришли к выводу, что синтетические слинги уменьшают подвижность средней части уретры, но не влияют на подвижность шейки мочевого пузыря [198]. Более широкое расстояние между лобковым симфизом и слингом после операции (по данным методов визуализации) коррелирует с риском сохранения стрессового недержания мочи [110]. В исследовании, включавшем 72 женщины, изучали эффективность транслабиального УЗИ для оценки функциональности синтетического субуретрального слинга. Авторы оценивали различные параметры, включая расстояние от слинга до уретры, положение и форму во время приема Вальсальвы, и пришли к выводу, что положение слинга относительно уретры может влиять на эффективность [318]. Тем не менее роль УЗИ в диагностике и наблюдении женщин со стрессовым недержанием мочи до конца не определена, поэтому необходимо провести дальнейшие исследования для оценки его места в клинической практике.

В ряде исследований изучали взаимосвязь между объемом и функцией сфинктера у женщин [319] и объемом сфинктера и результатами лечения у женщин [320]. При этом ни один из методов визуализации не позволяет прогнозировать результаты лечения стрессового недержания мочи. Визуализация тазового дна дает возможность определить положение мышцы, поднимающей задний проход, и размер половой щели, хотя в литературе опубликовано недостаточно данных по их влиянию на эффективность лечения стрессового недержания мочи.

4.2.3.6.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации

Резюме по данным литературы	УД
Методы визуализации используют для определения подвижности шейки мочевого пузыря и уретры, хотя в литературе не опубликованы данные по их влиянию на результаты лечения недержания мочи	2b

Рекомендация	СР
Визуализация нижних или верхних мочевыводящих путей при диагностике стрессового недержания мочи не показана	Сильная

4.2.4. Лечение

4.2.4.1. Консервативное лечение

4.2.4.1.1. Ожирение и снижение веса

Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что избыточный вес или ожирение представляют собой факторы риска недержания мочи [144, 145]. По данным литературы, распространенность ургентного и стрессового недержания мочи растет пропорционально увеличению индекса массы тела [321]. Пропорция пациентов с избыточным весом или ожирением, которым проводится хирургическая коррекция недержания мочи, превышает показатели в общей популяции [145].

Все опубликованные исследования включали только женщин. Авторы трех систематических обзоров и двух крупных РКИ пришли к выводу, что снижение веса позволяет уменьшить выраженность недержания мочи [143, 144, 322]. В пяти других РКИ подтверждено положительное влияние хирургического снижения веса на недержание мочи [323–327]. В двух крупных исследованиях у женщин с сахарным диабетом, у которых основным изменением образа жизни было снижение веса, не показано уменьшения выраженности недержания мочи, хотя оно развивалось реже у пациенток, которые снизили свой вес [323, 328]. Влияние снижения веса, включая операции при морбидном ожирении, подтверждено в других когортных исследованиях и исследованиях типа «случай – контроль» [329–333].

В проспективном исследовании 160 последовательных пациенток, перенесших бариатрические операции, снижение веса было связано с уменьшением выраженности тазовых расстройств, включая недержание мочи [334]. Аналогичные результаты получены в проспективных одноцентровых исследованиях, посвященных изучению влияния снижения веса после бариатрических операций. Хирургическое лечение способствует значительному уменьшению частоты недержания мочи через 11 месяцев и 3 года [335, 336].

4.2.4.1.1.1. Резюме по данным литературы по ожирению и снижению веса

Резюме по данным литературы	УД
Ожирение представляет собой фактор риска СНМ и недержания мочи у женщин	3
Нехирургические методы снижения веса у женщин с избыточным весом и ожирением уменьшают выраженность недержания мочи	1a
Хирургическая коррекция веса уменьшает выраженность недержания мочи у женщин с ожирением	1b

Рекомендация	СР
Женщинам с избыточным весом и ожирением и ГАМП/недержанием мочи необходимо снижать и поддерживать вес	Сильная

4.2.4.1.2. Устройства для сбора мочи

Данные по устройствам для сбора мочи получены в тех же публикациях, что и для пациенток с «мокрым» типом ГАМП. Информация представлена в разделе 4.1.4.1.3.

4.2.4.1.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по устройствам для сбора мочи

Резюме по данным литературы	УД
Прокладки эффективны в накоплении мочи	1b

Рекомендации	СР
Прежде чем предлагать устройства для сбора мочи, следует убедиться, что женщины с ГАМП и/или ухаживающие за ними лица информированы о доступных методах лечения	Сильная
Пациенты со стрессовым недержанием мочи могут использовать прокладки и/или устройства для сбора мочи с целью временного контроля над симптомами или при недоступности других методов лечения	Сильная

4.2.4.1.3. Тренировка мышц тазового дна

ТМТД используют для улучшения функции мышц тазового дна и стабильности уретры. Раннее влияние сокращения мышц тазового дна заключается в сужении щели мышцы, поднимающей задний проход, увеличении давления закрытия уретры и подъеме мочевого пузыря и прямой кишки, что препятствует развитию недержания мочи [337-339]. В РКИ, посвященном сравнению интенсивных ТМТД в течение 6 месяцев и отсутствия лечения, отмечалось увеличение силы и выносливости мышц, сужение щели мышцы, поднимающей задний проход, и подъем шейки мочевого пузыря и ампулы прямой кишки [340]. ТМТД можно использовать для профилактики недержания мочи, например во время беременности перед родами или в рамках плановой программы восстановления после родов или хирургического лечения. Чаще всего ТМТД применяют для лечения стрессового недержания мочи, и ее можно дополнять наблюдением и/или пальпацией мышц при сокращении специалистом по биологической обратной связи (с помощью аппарата, измеряющего силу сокращений посредством электромиографии (ЭМГ), манометрии, динамометрии, УЗИ или МРТ). Для лечения стрессового недержания мочи также применяются электрическая стимуляция или влагалщные конусы, поскольку в теории они имеют аналогичный принцип действия.

4.2.4.1.3.1. Эффективность тренировок мышц тазового дна при стрессовом недержании мочи

Согласно результатам Кокрейновского систематического обзора, в котором сравнивали ТМТД с отсутствием лечения или неактивным контролем, у женщин со стрессовым недержанием мочи в группе ТМТД в 8 раз чаще наблюдалось устранение симптомов (56 и 6%; 4 исследования включали 165 женщин; высокая убедительность доказательств) [341]. В обзоре также показано уменьшение выраженности недержания мочи (7 исследований, $n = 376$; умеренная убедительность доказательств) и улучшение качества жизни (6 исследований, $n = 348$; низкая убедительность доказательств). ТМТД способствует уменьшению количества эпизодов недержания на один в день у женщин со стрессовым недержанием мочи (7 исследований, $n = 432$; умеренная убедительность доказательств). Пациентки со стрессовым недержанием мочи в группе ТМТД теряли значительно меньше мочи при коротком прокладочном тесте (до часа). При сравнении результатов коротких прокладочных тестов выявлены значительные различия, но по данным модели случайного эффекта сохраняется эффективность ТМТД (среднее различие 9,71 г в четырех исследованиях, включавших 185 пациенток; умеренная убедительность доказательств). Женщины в группе ТМТД также были сильнее удовлетворены лечением, и у них были выше показатели сексуальной функции. Нежелательные явления встречались редко и имели легкую степень.

Авторы Кокрейновского обзора пришли к выводу, что добавление биологической обратной связи к ТМТД может принести дополнительную пользу. Эти данные получены в РКИ с дозированными тренировками и вниманием к биологической обратной связи [342]. При этом в РКИ (у 61,3% пациенток было смешанное недержание мочи), посвященном сравнению аналогичных по интенсивности и вниманию тренировок, не выявлено дополнительного преимущества биологической обратной связи [343]. Групповые тренировки в лечении стрессового недержания мочи или недержания мочи в целом экономически более целесообразны по сравнению с индивидуальными тренировками [344]. Авторы Кокрейновского обзора пришли к выводу, что добавление групповых тренировок не повышает эффективности индивидуальных тренировок/обучения, но интенсивность и внимание отличались между группами [345]. В РКИ с аналогичными по интенсивности и вниманию индивидуальными и групповыми тренировками показано, что групповые тренировки не уступают по эффективности индивидуальным [344]. Следует отметить, что во всех обзорах перед началом ТМТД проводились индивидуальная оценка и обучение и в большинстве случаев применялся какой-либо из инструментов оценки (биологическая петля обратной связи).

Авторы Кокрейновского обзора и ICI пришли к выводу, что применение вагинальных конусов для развития мышц тазового дна эффективнее, чем отсутствие лечения, но данные не позволяют сравнить их со структурированной ТМТД [341, 346, 347]. Часть женщин не могут удерживать конус внутри, другие испытывают дискомфорт и проблемы с мотивацией, поэтому приверженность выглядит низкой [346].

Авторы Кокрейновского обзора [341], публикаций ICI [347] и рекомендаций Национального института здоровья и клинического совершенства (NICE) (2019) [67] считают, что ТМТД менее эффективна в исследованиях, включавших женщин со смешанным и ургентным недержанием мочи, и более эффективна при проведении интенсивных тренировок под наблюдением. В соответствии с литературным обзором в рекомендациях NICE, примерно у половины женщин со стрессовым недержанием мочи ТМТД сопоставима по эффективности с хирургическим лечением. Учитывая послеоперационные риски и отсутствие побочных эффектов, в качестве метода первой линии женщинам со стрессовым и смешанным недержанием мочи рекомендуется проводить ТМТД под наблюдением в течение 3 месяцев [67].

В РКИ, включавшем 460 женщин со стрессовым недержанием мочи умеренной/тяжелой степени, сравнивали ТМТД с установкой мидуретральных слингов [348]. В исследовании допускался переход между группами, и 49,0% женщин в группе физиотерапии и 11,2% в группе слингов перешли на другой вариант лечения. Через 12 месяцев частота субъективного уменьшения выраженности симптомов составила 90,8% в группе слингов и 64,4% в группе физиотерапии.

4.2.4.1.3.2. Эффективность электростимуляции

В настоящее время отсутствует консенсус по применению электростимуляции для лечения стрессового недержания мочи. В Кокрейновском обзоре показано, что электростимуляция, возможно, эффективнее, чем отсутствие лечения, в субъективном устранении стрессового недержания мочи (умеренная убедительность доказательств, отношение риска 2,31) [349]. Аналогичные результаты получены для устранения или уменьшения выраженности стрессового недержания мочи (отношение риска 1,73), но доказательства имеют умеренную убедительность. При этом неизвестно, имеется ли различие между электростимуляцией и плацебо-терапией в отношении субъективного устранения недержания мочи, поскольку доказательства имеют очень низкую убедительность (отношение риска 2,21). Электростимуляция превосходит плацебо-терапию по субъективному устранению или уменьшению выраженности недержания (отношение риска 2,03). Из-за низкого качества данных трудно провести какое-либо сравнение электростимуляции и ТМТД. Побочные эффекты электростимуляции включают боль и дискомфорт, и не все женщины ее хорошо переносят [349].

В РКИ рандомизировали 132 пациенток, у которых при вагинальном исследовании установлена неспособность сокращать мышцы тазового дна (0–1 балл по модифицированной шкале Оксфорда), в группы 8-недельного вмешательства – обучения сокращению мышц посредством пальпации, пальпации с наклоном таза, вагинальной электростимуляции или вербальных инструкций [350]. Через 8 недель у 63,6, 69,7, 33,3 и 18,2% пациенток сила сокращений составила 2 балла. Пальпация была эффективнее электростимуляции, но 1/3 пациенток в группе электростимуляции научились правильно сокращать мышцы тазового дна [350]. Кроме того, в группе пальпации отмечалось более выраженное влияние на недержание мочи, оцениваемое по шкале ICIQ-UI-SF.

4.2.4.1.3.3. Отдаленная эффективность тренировки мышц тазового дна

В систематическом обзоре, включавшем 19 исследований, оценивали отдаленную эффективность ТМТД (от 1 до 15 лет) у 1141 женщины со стрессовым недержанием мочи [351]. Метаанализ не был выполнен из-за сильных различий в критериях оценки и параметрах тренировки (частота, интенсивность, длительность и приверженность). Только в двух исследованиях описаны методы лечения в течение периода наблюдения. Следует отметить, что от 0 до 39% пациенток вышли из-под наблюдения. Приверженность к ТМТД при длительном наблюдении варьирует от 10 до 70%. В пяти исследованиях показано, что первичная эффективность при стрессовом и смешанном недержании мочи сохраняется в течение длительного времени. Отдаленная эффективность у пациенток, у которых тренировки изначально были эффективны, составляет от 41 до 85%. При этом 4,9–58% женщин выполнено хирургическое лечение. Авторы пришли к выводу, что краткосрочный эффект ТМТД сохраняется при длительном наблюдении без мотивирования продолжению занятий, однако в исследованиях как с краткосрочным, так и с длительным наблюдением наблюдаются сильные различия в методологии и характере оцениваемого вмешательства [351].

4.2.4.1.3.4. Эффективность тренировки мышц тазового дна у беременных женщин

В литературе оценивали ТМТД для профилактики стрессового недержания мочи при беременности и в послеродовом периоде, но в исследованиях не представлено отдельных данных по стрессовому и другим видам недержания мочи. Авторы Кокрейновского обзора пришли к выводу, что тренировка мышц ТМТД у женщин с и без недержания мочи (комбинация первичной и вторичной профилактики) во время беременности позволяет снизить риск ургентного недержания во время беременности и постнатальном периоде на 26% [352]. Кроме того, ТМТД у беременных женщин без недержания мочи (первичная профилактика) позволяет снизить риск ургентности недержания на поздних сроках на 62%, а через 3–6 месяцев после родов – на 29%. К настоящему времени не получено отдаленных результатов антенатальной ТМТД через 6–12 месяцев после родов. В исследованиях, посвященных сравнению ТМТД со стандартным оказанием помощи, не показано эффективности тренировок у женщин с недержанием мочи в уменьшении выраженности недержания на поздних сроках (очень низкая убедительность доказательств) или позднем постнатальном периоде (очень низкая убедительность доказательств).

В литературе опубликовано меньше РКИ по послеродовому периоду, чем по беременности [352]. К настоящему времени не проводилось исследований по первичной профилактике после родов. При начале ТМТД после родов в смешанной группе женщин с недержанием мочи и без него имеется неопределенность во влиянии на риск недержания в позднем постнатальном периоде (три исследования, $n = 826$; умеренная убедительность доказательств), и отсутствуют данные, что ТМТД влияет на показатели недержания в сроки более чем 6–12 месяцев, если ее начинают пациентки с недержанием мочи в послеродовом периоде (три исследования; $n = 696$; низкая убедительность доказательств).

В другом РКИ показано, что недержание мочи встречается реже в группе ТМТД и симптомы сохраняются у 57% женщин по сравнению с 82% в контрольной группе. Обеспокоенность состоянием мочевого пузыря присутствует у 27 и 60% пациенток соответственно [353]. Необходимо провести РКИ с высоким качеством методологии и техники вмешательства, включающие женщин в послеродовом периоде.

4.2.4.1.3.5 Тренировка мышц тазового дна у пожилых пациентов

Опубликован ряд РКИ по консервативному лечению стрессового недержания мочи у пожилых женщин (>65 лет). Во многих исследованиях использовали несколько методов, например тренировку мочевого пузыря, изменения образа жизни и ТМТД [354]. В некоторые исследования по ТМТД и стрессовому недержанию мочи в общей популяции включали женщин старше 65 лет, и эффективность ТМТД у них выглядела сопоставимой. В систематический обзор по консервативному лечению включено 23 исследования, 9 из которых имеют умеренное или высокое методологическое качество. Авторы пришли к выводу, что ТМТД в комбинации с физическими упражнениями эффективна в уменьшении выраженности недержания мочи и улучшении качества жизни [355]. Мочеиспускание по времени и помощь при мочеиспускании с функциональными упражнениями также позволяют уменьшить выраженность недержания. Другие поведенческие мероприятия, например своевременное мочеиспускание в ночное время и привычка просыпаться, не оказывают влияния на недержание. В последней публикации консенсуса ICI отмечается, что, несмотря на небольшое число исследований по ТМТД у пожилых и ослабленных пациенток с недержанием мочи, возраст и сопутствующая патология не должны исключать назначение ТМТД женщинам с достаточной когнитивной функцией [354]. Необходимо провести больше РКИ высокого качества, включающих ослабленных и здоровых пациенток пожилого возраста (>80 лет).

В Кокрейновском систематическом обзоре не найдено достаточно информации о том, приносит ли ТМТД дополнительную пользу в комбинации с другими методами, включая вагинальные конусы, электромагнитную стимуляцию, пессарии или лекарственную терапию у женщин со стрессовым или смешанным недержанием мочи. К этим результатам необходимо подходить критически, поскольку сравнение проводилось в единичных и небольших исследованиях. Кроме того, ни в одной из публикаций не описаны нежелательные явления, связанные с режимом ТМТД, что затрудняет оценку безопасности метода [356].

4.2.4.1.3.6. Резюме по данным литературы по тренировке мышц тазового дна

Резюме по данным литературы	УД
ТМТД лучше, чем отсутствие лечения, у женщин со стрессовым и смешанным недержанием мочи в улучшении качества жизни и по другим различным критериям, включая устранение, уменьшение выраженности недержания, число и объем эпизодов недержания и удовлетворенность лечением	1a
ТМТД связана с низкой частотой осложнений	1a
Более интенсивная тренировка под контролем специалиста и по определенной схеме дополнительно повышает эффективность ТМТД у женщин	1a
Биологическая петля обратной связи не повышает эффективности ТМТД	1b
При длительном наблюдении сохраняется краткосрочная эффективность интенсивной ТМТД	1a
ТМТД во время беременности позволяет уменьшить риск недержания мочи на поздних сроках и в раннем послеродовом периоде	1a
ТМТД эффективна у женщин с сохранением недержания мочи в послеродовом периоде	1b
В исследованиях по смешанной популяции женщин (с недержанием мочи и без него) не показано эффективности ТМТД в послеродовом периоде	1b
Установка синтетического слинга превосходит по эффективности ТМТД у женщин со стрессовым недержанием мочи умеренной/тяжелой степени	1b
ТМТД в раннем послеродовом периоде улучшает показатели удержания мочи через 6 месяцев	1b
Получены противоречивые данные о том, что электростимуляция повышает эффективность ТМТД	2a

Рекомендации	СР
В качестве терапии первой линии у женщин со стрессовым или смешанным недержанием мочи (включая лиц пожилого возраста и в послеродовом периоде) показана интенсивная ТМТД под наблюдением длительностью не менее трех месяцев	Сильная
Программа ТМТД должна быть максимально интенсивной	Сильная
Необходимо взвешивать эффективность и отсутствие нежелательных явлений ТМТД и предполагаемую эффективность и осложнения инвазивных методов лечения стрессового недержания мочи	Сильная
Электростимуляция поверхностными электродами (кожными, влагалищными, анальными) в виде монотерапии стрессового недержания мочи не показана	Сильная

4.2.4.1.4. Электромагнитная стимуляция

В литературе оценивали роль электромагнитной стимуляции в лечении стрессового недержания мочи. В двойном слепом РКИ, включавшем 70 женщин, не выявлено преимуществ электромагнитной стимуляции перед плацебо-терапией ни по одному из критериев эффективности [357].

4.2.4.1.5. Электроакупунктура

В систематическом обзоре, включавшем 15 РКИ, показана эффективность электроакупунктуры у женщин со стрессовым недержанием мочи (ОШ: 5,64; 95% ДИ: 4,19-7,59; I²: 22%). По сравнению с плацебо-терапией, физическими упражнениями или лекарственными препаратами в группе акупунктуры наблюдалось увеличение показателя шкалы ICIQ-SF (стандартизированное среднее различие: -0,48; 95% ДИ: -0,62-(-0,33); I²: 32%) и снижение объема непроизвольного выделения мочи за 1 час (ОШ: -4,14; 95% ДИ: -4,69-(-3,33; I²: 78%) [358].

4.2.4.2. Фармакологическое лечение

4.2.4.2.1. Эстрогены

Эстрогенные препараты, включая конъюгированные эстрогены, эстрадиол, тиболон и ралоксифен, используются для заместительной гормональной терапии у женщин с возрастной или хирургической менопаузой.

Для лечения стрессового недержания мочи применяют пероральные, трансдермальные и вагинальные формы дозирования эстрогенов. Данные литературы свидетельствуют о том, что в отличие от системной терапии вагинальный путь введения эстрогенов, например эстрадиола и эстриола, не повышает риск тромбозов, гипертрофии эндометрия и рака молочной железы [256-258]. Местная терапия используется преимущественно для лечения симптомов атрофии влагалища у женщин постменопаузального возраста.

В систематическом Кокрейновском обзоре проанализировали местную терапию эстрогенами у женщин постменопаузального возраста. В 17 исследований вошли женщины со стрессовым недержанием мочи [256]. Позднее был опубликован описательный обзор эстрогенной терапии при заболеваниях мочеполовой системы [359]. В Кокрейновском обзоре показано уменьшение выраженности стрессового недержания мочи при вагинальном введении эстрогенов и краткосрочном наблюдении [256]. В обзор включены небольшие исследования низкого качества, в которых сравнивали вагинальную терапию с фенилпропаноламином, ТМТД, электростимуляцией и ее комбинацию с хирургическим лечением стрессового недержания мочи. Местная терапия уступает по уменьшению выраженности недержания мочи ТМТД, но по другим показателям различий не наблюдалось. В исследовании местной терапии эстрогенами, в котором сравнивали вагинальные кольца и пессарии, не обнаружено различий в показателях недержания мочи, хотя женщины отдавали предпочтение вагинальным кольцам. В другом исследовании не наблюдалось нежелательных явлений при вагинальном введении эстрадиола при вульвовагинальной атрофии в течение более двух лет [360].

Для вагинального введения эстрогенов можно использовать конъюгированные лошадиные эстрогены, эстриол или эстрадиол в вагинальных пессариях, кольцах или кремах. Идеальная длительность лечения и отдаленные эффекты до конца не определены. При анализе местной терапии эстрогенами показано уменьшение выраженности недержания мочи при использовании вагинальных колец по сравнению с плацебо и субъективное преимущество перед пессарием [361].

В РКИ, включавшем женщин постменопаузального возраста, отмечена эффективность добавления вагинального эстриола к электростимуляции и ТМТД [362].

В дополнительном анализе исследований по заместительной гормональной терапии с основными оцениваемыми показателями, не относящимися к мочеполовой системе, определяли изменение выраженности недержания мочи. В крупных исследованиях по применению конъюгированных лошадиных эстрогенов частота развития или ухудшения недержания мочи была выше по сравнению с пла-

цебо [363–368], однако в РКИ не подтверждено, что ралоксифен способствует развитию или усилению недержания мочи [369]. В трех небольших РКИ, посвященных оценке перорального приема эстриола или эстрадиола в качестве заместительной гормональной терапии при вульвовагинальной атрофии, показано уменьшение выраженности недержания мочи, хотя результаты противоречивы [67, 370, 371].

4.2.4.2.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по терапии эстрогенами

Резюме по данным литературы	УД
Вагинальная терапия эстрогенами уменьшает выраженность недержания мочи у женщин постменопаузального возраста на короткий период времени	1a
Неоадъювантная или адъювантная местная терапия эстрогенами не повышает эффективности хирургического лечения стрессового недержания мочи	2b
Системная заместительная гормональная терапия с применением конъюгированных лошадиных эстрогенов повышает риск развития недержания мочи у женщин, удерживающих мочу, и усиливает имеющееся недержание	1a

Рекомендации	СР
Женщинам постменопаузального возраста с недержанием мочи показана вагинальная терапия эстрогенами, особенно при наличии других симптомов вульвовагинальной атрофии.	Сильная
При развитии или усилении стрессового недержания мочи у женщин, принимающих пероральные конъюгированные лошадиные эстрогены в качестве заместительной гормональной терапии, необходимо обсудить альтернативные виды лечения	Сильная

4.2.4.2.2. Дулоксетин

Дулоксетин ингибирует обратный захват нейротрансмиттеров, серотонина (5-НТ) и норадреналина на пресинаптическом уровне. Увеличение концентрации медиаторов в синаптической щели в нейронах крестцового отдела спинного мозга повышает стимуляцию рецепторов срамных двигательных нейронов, которые в свою очередь увеличивают тонус покоя и силу сокращений поперечнополосатого сфинктера уретры.

В трех систематических обзорах оценивали эффективность дулоксетина в лечении стрессового или смешанного недержания мочи у женщин [170, 372, 373]. Результаты свидетельствуют об уменьшении выраженности недержания мочи по сравнению с плацебо без четкого различия между стрессовым и смешанным типом. Авторы другой публикации отметили устранение недержания мочи примерно у 10% пациентов, хотя не наблюдалось изменений показателя опросника I-QoL, который был основным оцениваемым критерием. В другом исследовании, в котором сравнивали дулоксетин в дозе 80 мг/сут, ТМТД, их комбинацию и плацебо [374], дулоксетин превосходил упражнения и плацебо по уменьшению выраженности недержания. Общее улучшение и качество жизни были выше в группе комбинированного лечения по сравнению с отсутствием лечения. Авторы не выявили различий между группой ТМТД и отсутствием лечения.

В двух исследованиях с открытым приемом и длительностью наблюдения один год и более оценивали отдаленное влияние дулоксетина на уменьшение выраженности стрессового недержания [375, 376]. В обоих исследованиях отмечалась высокая частота прекращения приема препарата в связи с отсутствием эффективности и высокой частотой побочных эффектов, например тошноты и рвоты (40% и более), сухости во рту, запоров, головокружения, нарушения сна, сонливости и усталости.

В систематическом обзоре показано превосходство дулоксетина над плацебо у женщин с ургентным недержанием мочи, а также более высокий риск нежелательных явлений [373], например психических нарушений и суицидальных идей. В метаанализе четырех РКИ, включавших 1910 женщин со стрессовым недержанием мочи, не описано суицидальных мыслей, насилия или акатизии, но примерно одна из семи пациенток отказалась от лечения из-за нежелательных явлений, поэтому вред превышает пользу [377]. По данным метаанализа 12 плацебоконтролируемых исследований, включавших почти 3000 пациентов, наличие больших депрессивных расстройств не влияет на частоту суицидальных событий при приеме дулоксетина по сравнению с плацебо [378].

4.2.4.2.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по дулоксетину

Резюме по данным литературы	УД
Дулоксетин уменьшает выраженность стрессового недержания мочи у женщин, но устранение симптомов наблюдается редко	1a
Дулоксетин вызывает серьезные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и ЦНС, что приводит к высокой частоте отказа от приема, хотя эти симптомы наблюдаются только в первые недели приема	1a

Рекомендации	СР
Дулоксетин показан (если зарегистрирован) отдельным пациентам со стрессовым недержанием мочи, если они отказываются от хирургического лечения. Необходимо информировать больных о риске нежелательных явлений	Сильная
При назначении и отмене дулоксетина следует титровать дозу из-за высокой частоты побочных эффектов	Сильная

4.2.4.3. Хирургическое лечение

4.2.4.3.1. Общие аспекты

В последние годы использование полипропиленовых сеток для лечения стрессового недержания мочи стало предметом активного обсуждения в связи с риском отдаленных осложнений. В ряде европейских стран, например Великобритании, прекратили устанавливать синтетические слинги и данный вопрос стал предметом парламентского обзора, опубликованного в июле 2020 г. [380]. Авторы обзора пришли к выводу, что во многих случаях установка слинга не вызывает осложнений и позволяет улучшить состояние. Тем не менее так происходит не всегда. Отсутствует достоверная информация по истинному числу женщин с осложнениями. И хотя их может быть меньшая часть, это не уменьшает характер их страдания или важность поддержки и изучения того, что с ними происходит.

Во время парламентского обзора описаны следующие осложнения [380]:

- боль;
- рецидивные инфекции;
- ограничение подвижности;
- рецидив недержания мочи/увеличение числа мочеиспусканий;
- рецидив или появление пролапса;
- кровотечение;
- нарушение функции кишечника;
- эрозия сетки во влагалище и/или другие органы;
- нарушения сексуальной функции, включая боль при половом акте и отсутствие половой активности;
- аутоиммунные нарушения;
- психологическое влияние.

При выборе метода хирургического лечения стрессового недержания мочи рабочая группа рекомендует соблюдать национальные или местные правила в отношении установки слингов. Кроме того, важно подчеркнуть нехватку отдаленных результатов установки слингов при стрессовом недержании мочи и сделать акцент на представленных выше осложнениях.

На основании рекомендаций NICE [67] и Научного комитета по вопросам возникающих и вновь выявляемых рисков для здоровья (SCENIHR) [381] рабочая группа считает, что хирурги и центры, в которых проводится хирургическое лечение, должны:

- проходить обучение по лечению недержания мочи и каждой операции, которую они выполняют/предлагают;
- выполнять достаточное число операций для поддержания опыта хирурга и бригады;
- если необходимо, предлагать альтернативные методы хирургического лечения;
- при необходимости заниматься осложнениями хирургического лечения;
- если необходимо, подбирать удобную схему отдаленного наблюдения.

Кроме того, рекомендуется создавать точные и полные базы данных по методам лечения, характеристикам пациентов и осложнениям или всем хирургическим методам лечения стрессового недержания мочи, чтобы получить убедительные отдаленные данные.

Для лечения неосложненного стрессового недержания мочи применяют различные виды операций. Рабочая группа проанализировала клиническую эффективность, безопасность и экономическую целесообразность на основании систематического обзора ESTER и экономической оценки [382], а также ранее опубликованных систематических обзоров, включая Кокрейновские [383-387]. Параметры, по которым оценивают эффективность хирургического лечения стрессового недержания мочи, включают:

- показатели удержания мочи;
- описанные пациентами показатели эффективности;
- общие и специфические осложнения;
- общее, специфическое (недержание мочи) и связанное с сексуальной функцией и функцией кишечника качество жизни.

В этой связи следует учитывать, что многие коммерческие продукты больше не доступны, вследствие чего нельзя применить рекомендации к современным вариантам. Рабочая группа добавила сильную рекомендацию о том, что новые методы можно использовать только в рамках структурированной исследовательской программы с оценкой их эффективности в реестре, пока не будут получены убедительные данные по их безопасности и эффективности.

4.2.4.3.1.1. Рекомендации по хирургическому лечению стрессового недержания мочи

Рекомендации	СР
При неэффективности консервативного лечения необходимо предлагать различные варианты хирургических вмешательств с обсуждением преимуществ и недостатков каждого из них	Сильная
Новые устройства для лечения стрессового недержания мочи можно использовать только в рамках структурированной исследовательской программы. Результаты лечения необходимо анализировать в реестре или в хорошо спланированных исследованиях	Сильная

4.2.4.3.1.2. Совместное определение тактики лечения

Рабочая группа признает, что совместное определение тактики лечения имеет первостепенное значение, когда предлагаются различные вмешательства. При этом особое внимание следует уделить области хирургического лечения недержания мочи. Существуют различные варианты лечения, которые отличаются как по эффективности, так и по безопасности. Следовательно, пациентам, рассматривающим хирургическое лечение стрессового недержания мочи, необходимо предоставить большой объем информации. Рабочая группа настоятельно рекомендует придерживаться основополагающих принципов совместного определения тактики лечения, включая:

- полное участие пациента;
- предоставление фактической информации о преимуществах и рисках различных методов лечения, по возможности адаптированной к обстоятельствам пациента;
- предоставление информации об опыте и знаниях медицинского работника/клиники, особенно в отношении высокоспециализированных методов лечения, например при осложненном стрессовом недержании мочи и операциях по удалению сетки;
- подтверждение того, что пациент понимает предоставленную ему информацию;
- оценка и понимание врачом индивидуальных предпочтений пациента;
- содействие обсуждению и первичному принятию решения;
- предоставление возможности пациенту обдумать и подтвердить любое принятое решение;
- помощь врача в принятии окончательного решения.

4.2.4.3.2. Хирургическое лечение женщин с неосложненным стрессовым недержанием мочи

Основные виды операций включают:

- открытую и лапароскопическую кольпосуспенсию;
- аутологичные «стандартные» слинги;
- объемообразующие вещества;
- синтетические слинги.

4.2.4.3.2.1. Открытая и лапароскопическая кольпосуспензия

Золотым стандартом хирургического лечения стрессового недержания мочи ранее считалась открытая кольпосуспензия, и ее использовали в качестве метода сравнения в РКИ более новых и менее инвазивных вмешательств, включая лапароскопические, в результате чего стало возможным проводить малоинвазивную кольпосуспенсию.

Открытая кольпосуспензия

В литературе представлено несколько систематических обзоров, посвященных открытым операциям в лечении стрессового недержания мочи, и большое количество РКИ [382, 384–387]. Кокрейновский обзор [387] включал 55 исследований, в которых участвовало 5417 женщин, перенесших открытую кольпосуспенсию. В большинстве исследований в качестве метода сравнения использовали открытую кольпосуспенсию. В течение первого года после открытой кольпосуспензии частота полного удержания мочи составила 85–90%. Показатели сохранения недержания

ния мочи при сроке наблюдения до 5 лет достигают 17%, а при более длительном наблюдении – 21%. Риск повторной операции после кольпосуспензии по Берчу составляет 6% в течение 5 лет [78] и 10,8% в течение 9 лет [388]. Повторная операция проводилась в 2% случаев. Через 5 лет после кольпосуспензии частота энтероцеле/пролапса свода/шейки матки (42%) и ректоцеле (49%) была выше, чем в группе TVT (23 и 32% соответственно). Частота цистоцеле после кольпосуспензии (37%) была аналогична показателям после TVT (41%). Авторы Кокрейновского обзора пришли к выводу о том, что открытая кольпосуспензия является эффективным методом лечения стрессового недержания мочи у женщин и примерно в 70% случаев удержание мочи сохраняется в течение 5 лет.

Лапароскопическая кольпосуспензия

В Кокрейновский обзор включено 12 РКИ, в которых сравнивали лапароскопическую и открытую кольпосуспензию [385]. Хотя эти операции имеют сопоставимые показатели субъективного улучшения, к настоящему моменту доступны отдельные публикации, свидетельствующие о более низких объективных результатах лапароскопической кольпосуспензии. В систематическом обзоре ESTER [382] показано, что по данным сетевого метаанализа открытая кольпосуспензия превосходит по эффективности лапароскопическую (9 исследований, ОШ 0,68, $p = 0,009$), но убедительность этих доказательств низкая. Поверхность под кумулятивной кривой распределения (SUCRA), которая представляет собой числовое выражение общего показателя и одно число, связанное с каждым вмешательством, для открытой кольпосуспензии составила 76,7%, а для лапароскопической кольпосуспензии – 48,9% (максимальный показатель – 100%). Лапароскопическая кольпосуспензия связана с более низким риском осложнений и коротким сроком госпитализации и может быть несколько эффективнее экономически по сравнению с открытой кольпосуспензией через 24 месяца наблюдения. В качестве альтернативы описана однопортовая лапароскопическая операция по Берчу, хотя в литературе представлено недостаточно данных по ее эффективности [389].

Осложнения

Затрудненное мочеиспускание чаще наблюдается после лапароскопической кольпосуспензии, чем после установки позадилоного слинга (7,5 и 5,1%) [382]. В литературе не представлено сравнительных данных по открытой кольпосуспензии и позадилоными слингам (7,8 и 7,5%; ОР 0,87) [382]. При сравнении новых симптомов (ургентность или ургентное недержание мочи) не выявлено различий между открытой кольпосуспензией и позадилоными слингами (11 и 8%, ОШ 1,49) и получены широкие доверительные интервалы [382]. Частота повреждения мочевого пузыря или уретры выше при лапароскопической, чем при открытой кольпосуспензии (3,7 и 0,7%; ОШ 4,65) [382].

4.2.4.3.2.1.1. Резюме по данным литературы по открытому и лапароскопическому лечению пациентов со стрессовым недержанием мочи

Резюме по данным литературы	УД
После открытой и лапароскопической кольпосуспензии наблюдаются высокие субъективные показатели устранения недержания мочи у женщин со стрессовым недержанием мочи	1a
Объективные показатели устранения недержания мочи выше для открытой кольпосуспензии, чем лапароскопической	1a
При длительном наблюдении риск пролапса ОМТ выше после кольпосуспензии, чем установки синтетических слингов	1a
После лапароскопической кольпосуспензии меньше срок госпитализации, и она более экономически целесообразна, чем открытая кольпосуспензия	1a
При лапароскопической кольпосуспензии выше риск повреждения мочевого пузыря и нарушений мочеиспускания, чем при открытой кольпосуспензии	1a
Частота развития ургентности после кольпосуспензии сопоставима с показателями для других методов лечения стрессового недержания мочи	1a

Рекомендация	СР
Открытая или лапароскопическая кольпосуспензия показана женщинам, которые обращаются за хирургическим лечением стрессового недержания мочи, после подробного обсуждения рисков и преимуществ других методов лечения	Сильная

4.2.4.3.2.2. Аутологичные фасциальные слинги

В прошлом в качестве пубовагинального слинга для шейки мочевого пузыря использовали аутологичные, кадаверные, синтетические материалы и ксенографты. В настоящее время наиболее убедительные данные получены по аутологичным веществам, включая влагалище прямой мышцы живота или широкую фасцию [390]. В систематический обзор ESTER включено три исследования, посвященных сравнению аутологичных слингов и открытой кольпосуспензии, шесть исследований по аутологичным и позадилоном синтетическим слингам и одно исследование по аутологичным и трансобтураторным слингам. Убедительность доказательств очень низкая. В объединенном анализе показано, что фасциальный слинг превосходит по частоте устранения недержания мочи открытую кольпосуспензию (ОШ 1,24), позадилоновые (ОШ 1,06) и трансобтураторные слинги (ОШ 1,44), хотя различие не было статистически значимым. Показатель SUCRA для женщин с отсутствием недержания мочи после установки аутологичного слинга составил 89,4%.

В анализе подгрупп Кокрейновского обзора показано, что аутологичные слинги превосходят по эффективности кольпосуспензию при длительности наблюдения 1–5 лет [387]. По данным РКИ, показатели удержания мочи после кольпосуспензии по Берчу и установки аутологичных слингов снижаются с течением времени и составляют через 5 лет 24,1 и 30,8% соответственно. Более высокая удовлетворенность в группе слингов (83 и 73%) напрямую связана с сохранением удержания мочи [391].

Осложнения

Показатели осложнений для двух методов лечения сопоставимы (кольпосуспензия по Берчу – 10%, слинги – 9%), хотя обструктивные симптомы наблюдались только после установки слингов. Нарушения мочеиспускания чаще развиваются после установки аутологичных, чем позадилоновых синтетических слингов (15,4 и 10,2%; ОШ 1,46). По сравнению с открытой кольпосуспензией после установки аутологичного слинга ниже частота перфорации мочевого пузыря или уретры (0,6 и 3,0%; ОШ 0,20) [382].

4.2.4.3.2.2.1. Резюме по данным литературы по аутологичным слингам

Резюме по данным литературы	УД
Установка аутологичного фасциального слинга дает высокие показатели устранения стрессового недержания мочи	1a
Аутологичный фасциальный слинг превосходит кольпосуспензию в устранении стрессового недержания мочи	1a
При установке аутологичного фасциального слинга частота осложнений сопоставима с открытой кольпосуспензией, но чаще наблюдается затрудненное мочеиспускание и ИМВП, хотя при кольпосуспензии выше риск перфорации мочевого пузыря или уретры	1a
Рекомендация	СР
Аутологичные слинги показаны женщинам, которые обращаются за хирургическим лечением стрессового недержания мочи, после подробного обсуждения рисков и преимуществ других методов лечения	Сильная

4.2.4.3.2.3. Объемообразующие вещества

Концепция этой операции состоит в том, что после интра- или периуретрального введения препаратов, обладающих способностью к затвердеванию под подслизистым слоем или вокруг уретры соответственно, может формироваться искусственная манжета, которая повысит сопротивление в мочеиспускательном канале и улучшит удержание мочи.

В два Кокрейновских обзора (2012 г. и обновление в 2017 г.) включено 14 рандомизированных или квазирандомизированных исследований, в которых как минимум в одной группе оценивали пери- или трансуретральное введение объемообразующих веществ [392, 393]. После этого опубликовано пять дополнительных обзоров, посвященных эффективности объемообразующих веществ при стрессовом недержании мочи у женщин [394–398], вне зависимости от вводимого вещества. В один обзор включены только результаты РКИ [398]. В последний Кокрейновский обзор вошло 1814 пациентов из 14 исследований интрауретральных инъекций 17 различных веществ; коллаген с поперечной сшивкой глутаровым альдегидом (Contigent®), свиной дермальный коллаген (Permacol®), твердый силиконовый эластомер (Macroplastique®), аутологичный жир, пиролитический углерод (Durasphere®), кальция гидроксипатит (Coaptite®), гидрогель (Bulkamid®) и полимер декстрана (Zuidex®). Авторы пришли к выводу, что опубликованных данных недостаточно, чтобы дать рекомендации [393].

По данным систематического обзора 23 исследований по веществу Macroplastique® (n = 958), у 75% пациентов наблюдалось уменьшение выраженности, а у 43% – устранение недержания мочи при наблюдении

<6 месяцев, с сохранением полного удержания мочи через 18 месяцев в 36% случаев [395]. В обзоре, включавшем результаты лечения 514 пожилых пациенток со стрессовым недержанием мочи, которым вводили разные вещества, показано снижение веса прокладок через год наблюдения в 73% случаев, вне зависимости от вводимого препарата [399]. Различия в популяциях, используемых материалах и отсутствие отдаленных результатов не позволяют дать рекомендации для клинической практики. В большинстве исследований показана тенденция к краткосрочному уменьшению выраженности недержания мочи, за исключением одного РКИ, в котором не выявлено различий между введением физиологического раствора и жира [400].

В исследовании, включавшем 30 пациенток, показано небольшое (но клинически незначимое) преимущество по удовлетворенности пациентов после введения веществ в среднюю треть уретры по сравнению с введением в шейку мочевого пузыря, однако между группами не было различий в показателях удержания [393]. В двух исследованиях обнаружено, что периуретральное введение связано с более высоким риском задержки мочи по сравнению с трансуретральным введением, хотя при втором варианте выше риск транзиторной задержки мочи [392, 401]. В небольшом РКИ показана сопоставимая эффективность слингов и введения коллагена в шейку мочевого пузыря [402]. В исследовании, включавшем женщин после лучевой терапии, которым вводили Bulkamid®, показатели краткосрочного устранения недержания составили 25% [403].

Введение объемообразующих веществ выглядит безопасным методом, а самым частым осложнением является ИМВП. При этом не следует использовать аутологичный жир или гиалуроновую кислоту из-за риска летальной эмболии и развития абсцесса соответственно [392, 400].

Сравнение с другими методами

В двух РКИ сравнивали введение коллагена и стандартное хирургическое лечение стрессового недержания мочи (частицы силикона vs аутологичные слинги и коллаген vs другие методы). В исследованиях показана более высокая эффективность и частота осложнений в группах открытых операций [404, 405].

В исследовании не меньшей эффективности рандомизировали женщин с первичным стрессовым недержанием мочи в группу TVT или введения полиакриламида гидрогеля (Bulkamid®) [406]. Удовлетворенность пациенток и показатели устранения стрессового недержания мочи были выше после установки слинга. Кашлевой тест (объективное устранение недержания) был отрицательным в 95,0 и 66,4% случаев соответственно.

В систематическом обзоре, посвященном оценке относительной эффективности объемообразующих веществ [407], в количественный синтез включено шесть исследований (n = 710). Согласно результатам, объемообразующие вещества уступают по эффективности другим хирургическим методам по субъективному улучшению после лечения (относительный риск [ОР]: 0,70; 95% ДИ: 0,53-0,92, p=0,01). Тем не менее, основным ограничением систематического обзора и метаанализа было отсутствие единого объективного критерия для оценки эффективности.

4.2.4.3.2.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по объемообразующим веществам

Резюме по данным литературы	УД
Введение объемообразующих веществ позволяет уменьшить выраженность и устранить стрессовое недержание мочи при краткосрочном наблюдении	1b
Объемообразующие препараты обладают более низкой эффективностью в устранении стрессового недержания мочи, чем кольпосуспензия, синтетические или аутологичные слинги. Для достижения стойкого эффекта может потребоваться повторное введение	1b
При использовании в качестве объемообразующих веществ аутологичного жира и гиалуроновой кислоты чаще развиваются осложнения	1a
Частота осложнений ниже, чем после открытых операций	2a
Отсутствуют данные о превосходстве одного типа объемообразующих веществ над другими.	1b
Периуретральное введение чаще вызывает задержку мочи по сравнению с трансуретральным	2b

Рекомендации	СР
Объемообразующие вещества показаны женщинам, которые обращаются за хирургическим лечением стрессового недержания мочи, после подробного обсуждения рисков и преимуществ других методов лечения	Сильная
Объемообразующие препараты показаны женщинам со стрессовым недержанием мочи, которым необходима малотравматичная операция и которые понимают возможную необходимость повторного введения и отсутствие данных по отдаленной эффективности	Сильная
Не рекомендуется использовать аутологичный жир и гиалуроновую кислоту в качестве объемообразующих веществ из-за высокого риска осложнений	Сильная

4.2.4.3.2.4. Лазерная терапия

Эффективность лазерной терапии изучалась в систематическом обзоре 16 исследований, включавших 899 пациенток со стрессовым недержанием мочи. Изменение показателя шкалы ICIQ-SF через 1, 2 и 6 месяцев составило -5,49 (95% ДИ: -6,74-(-4,24); I²: 91%; $p < 0,01$), -4,97 (95% ДИ: -6,24-(-3,71)) и -5,48 (95% ДИ: -6,15-(-4,81)) соответственно. Изменение количества потерянной мочи по данным часового прокладочного теста составило -5,59 мл (95% ДИ: -6,93-(-4,25)), -4,96 (95% ДИ: -6,73-(-3,20)) и -5,82 (95% ДИ: -6,77-(-4,87)) соответственно. Показатель шкалы PISQ-12 после лечения увеличился на 5,39 балла (95% ДИ: 1,20-9,58). При анализе подгрупп показано, что причиной различий в эффективности может быть тип и выраженность недержания мочи. В 6 из 16 исследований описаны нежелательные явления, и они встречались у небольшого числа пациенток. Большая часть из них были легкой или умеренной степени и не требовали дополнительного лечения, или проходили в течение нескольких дней. Согласно результатам данного систематического обзора, вагинальная лазерная терапия представляется безопасным, эффективным и малоинвазивным методом лечения стрессового недержания мочи, который хорошо переносится пациентами [408].

В другом систематическом обзоре 27 исследований сравнивали эффективность Ег: YAG и фракционного CO₂ лазера. Общее качество исследований было низким, а 23 из 27 представляли собой серии наблюдений (УД: 4). Результаты свидетельствуют о незначительной эффективности Ег: YAG лазера у женщин со стрессовым недержанием мочи легкой степени. Эффект сохраняется в течение максимум 13-16 месяцев. В ряде исследований показано уменьшение выраженности стрессового недержания мочи легкой степени после терапии фракционным CO₂ лазером. Тем не менее, в них не опубликовано отдаленных результатов. Нежелательные явления имели легкую степень, однако их описание не носило систематического характера [282].

В целом, в систематических обзорах литературы по вагинальной лазерной терапии в лечении стрессового недержания мочи показан ряд недостатков, включая различные настройки и протоколы лазерной терапии, короткий период наблюдения, отсутствие результатов уродинамического исследования и плохое описание объективных критериев и нежелательных явлений. На основании опубликованных данных в настоящее время нельзя рекомендовать лазерную терапию в качестве метода лечения стрессового недержания мочи.

4.2.4.3.2.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лазерной терапии

Резюме по данным литературы	УД
При анализе литературы показан ряд недостатков в исследованиях по вагинальной лазерной терапии в лечении стрессового недержания мочи, включая различные настройки и протоколы лазерной терапии, короткий период наблюдения, отсутствие результатов уродинамического исследования и плохое описание объективных критериев и нежелательных явлений	1b

Рекомендация	СР
Вагинальная лазерная терапия не показана для лечения стрессового недержания мочи вне рамок клинических исследований	Сильная

4.2.4.3.2.5. Синтетические слинги

В ранних исследованиях показано, что слинги должны быть сделаны из монофиламентного нерассасывающегося материала, обычно полипропилена, и сконструированы в виде сетки шириной 1–2 см с относительно большим размером пор (макропористая). Слинги окрашены, чтобы их было легче удалить [409]. В настоящее время синтетические слинги представляют собой самый частый метод хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин в Европе.

Трансбугураторные и позадилонные слинги

В 2017 г. проведен Кокрейновский обзор и метаанализ, посвященный установке слингов женщинам со стрессовым недержанием мочи, охватывающий период с января 1947 г. по июнь 2014 г. [410]. В 55 исследованиях получены доказательства умеренной убедительности о том, что позадилонные и трансбугураторные слинги обладают сопоставимой субъективной эффективностью (71–97 и 62–98% соответственно) при наблюдении до года. Различий в частоте объективного устранения недержания мочи не выявлено. Однако в систематическом обзоре ESTER [382], по данным сетевого метаанализа, включающего 36 исследований (в целом умеренного качества), показано, что слинги TVT более эффективны, чем слинги TOT (ОШ 0,74). Показатель SUCRA для женщин, у которых

отсутствовало недержание мочи, составил 89,1 и 64,1% соответственно. При этом между группами не наблюдалось различий по частоте устранения недержания мочи ($p = 0,4$). Аналогично, при анализе 40 исследований умеренного качества показана более высокая эффективность слингов TVT, чем TOT, в уменьшении выраженности симптомов (ОШ 0,76), но различие не достигло статистической значимости ($p = 0,16$).

При анализе РКИ, посвященных изучению эквивалентности операций TVT и TOT в лечении стрессового недержания мочи у женщин, получены аналогичные данные. Эффективность через 12 месяцев была сопоставимой, но через 24 месяца показатели объективного устранения недержания составили 77,3 и 72,3%. Субъективные и объективные показатели эффективности снижаются со временем, и две операции не эквивалентны через 24 и 60 месяцев, с небольшим преимуществом позадилонового доступа, несмотря на высокую удовлетворенность в обеих группах [411]. После операции TVT объективные показатели эффективности через 5 лет на 7,9% выше, чем в группе TOT (51,3 и 43,4%), что не соответствует заранее определенным критериям эквивалентности. Удовлетворенность пациенток снизилась через 5 лет, но оставалась на высоком уровне и была сопоставимой между группами (79 и 85% в группах TVT и TOT соответственно, $p = 0,15$) [412].

В течение 10 лет у 14% пациентов развиваются симптомы ГАМП, вне зависимости от доступа (TOT или TVT) [413]. По данным многоцентрового проспективного исследования, единственным прогностическим фактором рецидива стрессового недержания мочи была неэффективность ранее проводимой антистрессовой операции [413].

В когортном исследовании показатели объективного устранения недержания мочи через 10 лет после операции TVT составили 89,9%, а субъективного – 76,1%. В целом 82,6% пациентов остались высоко удовлетворены результатами лечения [414]. По данным проспективного исследования трансобтураторных слингов с длительным наблюдением, показатели объективного и субъективного устранения недержания мочи через 145 месяцев составили 78,9 и 62,6% соответственно; при этом показатели не ухудшались с течением времени [415]. При отдаленном наблюдении пациентов после операции TVT показатели уменьшения выраженности или устранения недержания мочи через 5, 7, 11 и 17 лет составили 95,3, 97,6, 97,0 и 87,2% соответственно [416]. В сетевом метаанализе ESTER оценивали показатели устранения и уменьшения выраженности недержания мочи. При сравнении различных методов показано, что позадилоновые, трансобтураторные и стандартные слинги имеют самую высокую эффективность, хотя при этом не учитывался профиль осложнений. В литературе недостаточно данных по кратко- и среднесрочным осложнениям [382]. В метаанализе сравнивали 9 операций; в табл. 3 представлены соответствующие показатели SUCRA.

Таблица 3. Показатели кривой SUCRA по результатам лечения – пропорция женщин без недержания мочи*

Операция*	Пропорция женщин без недержания мочи, %
Стандартные слинги	89,4
Позадилоновые синтетические слинги	89,1
Открытая кольпосуспензия	76,7
Трансобтураторные слинги	64,1
Лапароскопическая кольпосуспензия	48,9
Слинги одного разреза	39,8
Игольчатая суспензия шейки мочевого пузыря	26,9
Передняя пластика влагалища	12,5
ТМТД	2,6

* Изменено из ESTER [363].

В литературе опубликован ряд экономических анализов слинговых операций, в которых получены противоречивые результаты. В обзоре 26 публикаций и на основании экономического анализа и ценности информации за десятилетний период авторы пришли к выводу, что мидуретральные слинги остаются одним из наиболее экономически целесообразных методов [383]. Первичная экономическая оценка слингов TVT и TOT за пятилетний период показала, что второй метод является более целесообразным [417]. Напротив, в сетевом метаанализе ESTER установлено, что в течение жизни позадилоновые слинги представляют собой наиболее выгодный и эффективный метод хирургического лечения, однако следует отметить высокий уровень неопределенности в анализах.

Установка в направлении от кожи к влагалищу по сравнению с направлением от влагалища к коже

В Кокрейновском обзоре по синтетическим слингам у женщин со стрессовым недержанием мочи на основании доказательств умеренной убедительности не выявлено различий в кратко- и среднесрочных показателях субъективного устранения недержания мочи между установкой слинга в медиально-латеральном и латерально-медиальном направлении [418]. Расстройства мочеиспускания чаще встречались при установке слинга в медиально-латеральном направлении, но она сопровождалась более низкой частотой перфорации влагалища (ОР 0,25). Из-за низкой убедительности доказательств остается непонятным, обуславливает ли низкая частота перфорации влагалища более низкую частоту эрозии слинга.

В метаанализе РКИ не выявлено различий по эффективности между двумя подходами, но при установке слинга в медиально-латеральном направлении реже происходит перфорация влагалища (2,6 и 11,8%, ОР 0,21, $p = 0,0002$) [419]. В проспективном нерандомизированном исследовании двух техник при пятилетнем наблюдении получены очень высокие объективные показатели эффективности (82,6 и 82,5% соответственно) без различий между группами [420].

При дополнительном анализе исследования E-TOT (посвященного операции TOT в лечении женщин со смешанным недержанием мочи с контролем уродинамического исследования) не выявлено различий в субъективных показателях эффективности между установкой слинга изнутри кнаружи и снаружи внутрь (63,2 и 65,5% соответственно; ОР 1,11, 95% ДИ 0,33–3,70, $p > 0,999$) через 9 лет наблюдения [421].

Осложнения синтетических слингов

В сетевом метаанализе ESTER показано, что не всегда можно провести сравнительную оценку осложнений различных методов из-за отсутствия необходимых данных [382]. Прямое сравнение с использованием прямых метаанализов проводилось преимущественно для слингов TVT, TOT и слингов одного разреза. Авторы подчеркивают, что по другим вмешательствам опубликовано мало исследований, что приводит к широкому доверительному интервалу. Тем не менее имеются данные о том, что перфорация мочевого пузыря чаще происходит при операции TVT, чем TOT, открытой кольпосуспензии или установке аутологичного слинга. Позадилонный доступ для установки мидуретрального слинга связан с более высокой частотой перфорации мочевого пузыря, чем слинг TOT (5 и 0,2%). Что касается развития дисфункции мочеиспускания, в 36 исследованиях, в которых сравнивали слинги TVT и TOT, показано преимущество трансобтураторных слингов (ОШ 0,51). Следует отметить, что в разных исследованиях и Кокрейновских систематических обзорах болевой синдром оценивали и измеряли различными способами. Например, боль могли классифицировать по локализации (например, в надлонной области) или времени (в ближайшем или отдаленном периоде). Эти различия затрудняют объединение данных из различных исследований. Сравнительные данные доступны в основном для операции TVT и TOT и других операций. Боль в паховой области чаще развивается после установки слингов TOT (6,3 и 1,3% для слингов TVT; ОШ 3,80). Противоположные данные получены для боли в надлонной области, которая чаще встречается после операции TVT (1,2 и 4,0%; ОШ 0,37). Установка слинга TOT дает преимущество перед слингом TVT по частоте повреждения соседних органов (0,5 и 2,4%; ОШ 0,36), среднему времени операции, объему кровопотери и сроку госпитализации. Общий риск эрозии влагалища остается низким и сопоставим для двух методов [382].

Эрозия и выпадение слинга встречаются редко после обеих операций (2,1% для TVT и 2,4% для TOT; ОШ 1,10). В Кокрейновских систематических обзорах не представлены точные временные интервалы, после которых проводилась оценка, но в большинстве исследований описаны результаты краткосрочного наблюдения (≤ 12 месяцев), и лишь в ряде публикаций период наблюдения составил ≥ 2 лет [382]. Частота повторных операций выше после установки слинга TOT (ОР = 8,79), однако данные имеют низкое качество.

В популяционном исследовании, проведенном в Шотландии ($> 16\,000$ женщин со стрессовым недержанием мочи), показана сопоставимая частота осложнений слинговых и других операций [422]. Однако по данным исследования, в которое вошло более 92 000 женщин из базы Национальной системы здравоохранения, при использовании более свободных критериев и длительном наблюдении частота осложнений оказалась значительно выше (9,8%) [423]. В данной публикации плохо описаны данные по точному характеру осложнений. Таким образом, как и другие операции для коррекции стрессового недержания мочи, установка синтетических слингов может сопровождаться осложнениями, поэтому требуется заполнять подробное информированное согласие.

Согласно опубликованным данным, установка слинга не превышает по травматичности и осложнениям другие методы хирургического лечения стрессового недержания мочи, напри-

мер открытую позадилоновую кольпосуспензию. После кольпосуспензии чаще развивается пролапс ОМТ, а после установки слинга – затруднения мочеиспускания [387]. Авторы обзора ESTER прокомментировали, что для всех антистрессовых операций получены данные плохого качества по кратко- и среднесрочным осложнениям [382]. Рабочая группа осведомлена о последних результатах обзора Independent Medicines and Medical Devices Safety Review в Великобритании, в котором предположено, что частота осложнений синтетических слингов может быть выше, чем описано в литературе [380].

В систематический обзор ESTER включено семь исследований, посвященных сравнению повторных операций после установки слинга TOT и TVT [382]. В объединенном анализе показаны широкий доверительный интервал и значительные неточности в установлении ОШ (в течение 12 месяцев: ОШ 1,37). Через 12–60 месяцев частота повторной операции была значительно выше в группе TOT (18,3%), чем в группе TVT (0,5%), хотя в анализ включено всего два исследования. Аналогичная тенденция наблюдалась при более длительном наблюдении (>60 месяцев), но в объединенном анализе получены широкие доверительные интервалы. При установке слинга TVT в направлении снизу вверх показатели субъективного устранения недержания мочи на 10% выше, чем в направлении сверху вниз; кроме того, такой подход реже сопровождается расстройствами мочеиспускания, перфорацией мочевого пузыря и эрозией влагалища [382].

Слинги одного разреза

Хотя опубликовано много исследований по слингам одного разреза, следует отметить значительные различия в техническом дизайне устройств, поэтому некорректно делать общие выводы по этим слингам как классу операций. Также необходимо подчеркнуть, что некоторые слинги больше не представлены на рынке (например, TVT Secur, Minitape, MiniArc), но данные по ним могут быть включены в современные метаанализы. По данным анализа литературы, установка слингов одного разреза занимает меньше времени и вызывает менее интенсивную послеоперационную боль в бедре, хотя показатели хронической боли сопоставимы. К настоящему времени опубликовано недостаточно прямых сравнительных данных, чтобы сделать выводы по различиям между различными слингами одного разреза.

В систематическом обзоре ESTER на основании данных доказательств низкой убедительности показано, что через 12 месяцев позадилоновые и трансобтураторные синтетические слинги эффективнее слингов одного разреза (TVT: ОШ 0,50, $p = 0,01$; TOT: ОШ 0,68). Показатель SUCRA после установки слингов одного разреза составил 39,8%. Поскольку не все слинги одного разреза сравнивали в РКИ, нельзя считать, что все они технически похожи и имеют сопоставимую эффективность.

Опубликовано недостаточно систематизированных данных по осложнениям слингов. Основными ограничениями остаются различия в когортах пациенток, короткий период наблюдения и отсутствие данных по эффективному лечению осложнений после установки слингов [424]. Для получения необходимой информации и помощи в лечении пациенток с осложнениями требуется создание проспективного реестра.

Осложнения слингов одного разреза

В метаанализе сравнительных результатов слингов одного разреза и операции TOT получены сопоставимые показатели эрозии или выпадения сетки (4,8 и 3,7%; ОШ 1,23). Интенсивность послеоперационной боли была выше после установки позадилоновых слингов, чем слингов одного разреза (19,2 и 6,8%, ОШ 0,21), а частота неспецифической боли выше в группе TOT, чем слингов одного разреза, через 12 месяцев (1,0 и 5,2%, ОШ 0,24) и 24 месяца (1,4 и 10,4%, ОШ 0,16). Повторная операция чаще требуется после установки слингов одного разреза, чем слингов TOT (5,1 и 2,9%, ОШ 1,57). Через 36 месяцев показатели составили 10,3 и 7,6% соответственно (ОШ 1,42) [382].

Сексуальная функция после установки синтетических слингов

В систематическом обзоре, посвященном изменению сексуальной функции после установки синтетических слингов, получены противоречивые результаты. В публикациях, как правило, описано улучшение или отсутствие изменений сексуальной функции вследствие уменьшения коитального недержания мочи, тревожности и избегания полового акта. Самой частой причиной ухудшения сексуальной жизни является диспареуния, точную встречаемость которой трудно оценить, поскольку во многих исследованиях ее не описывали [425]. Результаты метаанализа, включавшего исследования по установке слингов, свидетельствуют о более выраженном улучшении сексуальной функции после установки слингов одного разреза по сравнению со стандартными слингами [426].

4.2.4.3.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по мидуретральным слингам

Резюме по данным литературы	УД
Субъективные показатели, описываемые пациентами, и объективные показатели устранения стрессового недержания мочи через 5 лет после установки позадилоновых синтетических слингов сопоставимы с кольпосуспензией	1a
По данным, описываемым пациентами, эффективность синтетических слингов, установленных трансобтураторным или позадилоновым доступом, через год наблюдения эквивалентна	1a
Синтетические слинги, установленные позадилоновым доступом, дают более высокие показатели субъективного устранения недержания мочи при длительном наблюдении	1b
При анализе отдаленных результатов синтетических слингов показано сохранение эффективности в течение более 10 лет	2b
При позадилоновой установке слингов выше риск перфорации мочевого пузыря и появления СНМ, чем при трансобтураторном доступе	1a
Трансобтураторный доступ связан с более высоким риском хронической боли в паховой области, чем позадилоновый доступ	1a
При анализе отдаленных результатов (до 9 лет) не выявлено различий в эффективности слингов, установленных в направлении от кожи к влагалищу или от влагалища к коже	2a
Направление установки слинга сверху вниз при позадилоновом доступе связано с более высоким риском появления расстройств мочеиспускания в послеоперационном периоде	1b
Сравнительная эффективность слингов одного разреза и традиционных слингов остается неясной	1a
Установка слингов одного разреза занимает меньше времени, чем стандартных позадилоновых слингов	1b
После установки слингов одного разреза реже наблюдаются кровопотеря и боль в раннем послеоперационном периоде по сравнению с традиционными слингами	1b
Отсутствуют сравнительные данные по частоте других хирургических осложнений после установки слингов одного разреза и традиционных слингов	1b
После хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин может уменьшиться выраженность коитального недержания мочи	3
Влияние хирургического лечения стрессового недержания мочи на сексуальную функцию противоречиво	2a
Слинги одного разреза лучше влияют на сексуальную функцию, чем стандартные слинги	1a

ВН: Большинство данных по слингам одного разреза получено в исследованиях по стабилизирующим поддерживающим петлям (TVT-S), и, хотя их больше не используют, они по-прежнему включены во многие систематические обзоры и метаанализы.

Рекомендации	СР
Синтетические слинги показаны женщинам, которые обращаются за хирургическим лечением стрессового недержания мочи, после подробного обсуждения рисков и преимуществ других методов лечения	Сильная
Информируйте пациенток о более высокой отдаленной эффективности позадилоновых слингов по сравнению с трансобтураторными слингами	Сильная
Информируйте пациенток о всех осложнениях синтетических слингов и обсуждайте альтернативные варианты лечения, учитывая последнюю информацию	Сильная
Предупреждайте женщин, которым планируется установка слингов одного разреза, об отсутствии отдаленных результатов.	Сильная

4.2.4.3.2.6. Другие методы лечения неосложненного стрессового недержания мочи

У женщин со стрессовым недержанием мочи оценивали установку внутрипузырного баллона. Наполненный газом баллон Vesair® отличается от других методов лечения, поскольку целью его установки является не увеличение инфравезикального сопротивления или минимизация гипермобильности уретры, а устранение колебаний внутрипузырного давления при увеличении внутрибрюшного [427, 428]. К настоящему времени опубликованы результаты двух РКИ с плацебо-контролем, в которых изучали баллон Vesair® [427, 429], свидетельствующие о снижении выраженности симптомов и веса прокладок, хотя качество жизни между исследуемыми группами не отличалось. В обеих публикациях показана высокая частота осложнений, а также отказа от лечения/удаления устройства. Самые частые побочные эффекты включали дизурию, urgency, макрогематурию и ИМВП.

В течение нескольких столетий для лечения стрессового недержания мочи используют механические устройства. В настоящее время доступно несколько устройств, действие которых заключается в поддержке шейки мочевого пузыря или уретры для коррекции гипермобильности уретры или в окклюзии просвета уретры. В Кокрейновском систематическом обзоре 2014 г., включавшем 8 РКИ, в том числе три небольших исследования, посвященных сравнению механических устройств с отсутствием лечения, не получено убедительных данных по их эффективности [430]. Авторы другого обзора 2014 г. пришли к выводу об отсутствии достаточного количества публикаций, чтобы можно было рекомендовать их применение [431]. Место механических устройств в лечении стрессового недержания мочи по-прежнему до конца не изучено. В настоящее время опубликованы лишь отдельные исследования, что не позволяет говорить об их превосходстве над отсутствием лечения, поэтому необходимо провести крупные хорошо спланированные исследования. Кроме того, получено недостаточно сравнительных данных по эффективности механических устройств и других видов лечения [430].

В систематических обзорах, посвященных компрессионным устройствам, например регулируемым компрессионным устройствам (АСТ©) или искусственному мочевого сфинктеру, показана их эффективность [432, 433]. Хотя эти операции применяются в основном при рецидивном или осложненном стрессовом недержании мочи (см. раздел 4.2.4.3.3.3 «Наружные компрессионные устройства»), в последних публикациях также изучали установку компрессионных устройств при неосложненном стрессовом недержании.

4.2.4.3.2.6.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по другим методам лечения неосложненного стрессового недержания мочи

Резюме по данным литературы	УД
Внутрипузырный баллон Vesair® позволяет уменьшить выраженность стрессового недержания мочи через 3 месяца по сравнению с плацебо-терапией.	1b
После установки внутрипузырного баллона Vesair® часто развиваются осложнения	1b
Имплантация искусственного сфинктера позволяет уменьшить выраженность или устранить недержание мочи у женщин с неосложненным стрессовым недержанием мочи.	3
Имплантация регулируемых компрессионных устройств (АСТ©) позволяет уменьшить выраженность неосложненного стрессового недержания мочи	3
После установки искусственного сфинктера и регулируемых компрессионных устройств (АСТ©) могут развиваться осложнения, механические поломки или потребоваться удаление устройств	3

Рекомендации	СР
При неэффективности консервативного лечения женщинам со стрессовым недержанием мочи легкой/умеренной степени можно предложить установку внутрипузырного баллона Vesair® в рамках хорошо спланированных исследований	Слабая
При неэффективности консервативного лечения женщинам со стрессовым недержанием мочи легкой/умеренной степени можно предложить установку механических устройств в рамках хорошо спланированных исследований	Сильная
Информируйте женщин, которым планируется установка искусственного мочевого сфинктера или регулируемых компрессионных устройств (АСТ©), что, несмотря на возможность устранения недержания мочи, даже в экспертных центрах сохраняется высокий риск осложнений, механической поломки или необходимости удаления	Сильная

4.2.4.3.3. Хирургическое лечение осложненного стрессового недержания мочи у женщин

В данном разделе представлены варианты хирургического лечения женщин с осложненным стрессовым недержанием мочи, согласно классификации, представленной в разделе 4.2.2. В разделе 4.7 «Пролапс органов малого таза и симптомы нарушенного мочеиспускания» также описано лечение женщин с пролапсом ОМТ. Основные операции включают:

- кольпосуспензию или установку слингов (синтетических или аутологичных) при неэффективности первичной антистрессовой операции;
- наружные компрессионные устройства: регулируемые компрессионные устройства (АСТ©) и искусственный мочевого сфинктер;
- регулируемые слинги.

4.2.4.3.3.1. Кольпосуспензия или установка слинга после неэффективного хирургического лечения

Стрессовое недержание мочи может сохраняться или рецидивировать после хирургического лечения; также может развиваться ургентное или смешанное недержание мочи. Это определяет важность тщательного обследования данной группы больных, включая уродинамическое исследование.

Большая часть данных по хирургическому лечению стрессового недержания мочи относится к первичным операциям. Даже при включении в исследования пациентов с повторными операциями их результаты редко описывались отдельно, а если и проводился такой анализ, количества больных обычно было недостаточно для проведения достоверного сравнения. Как следствие, нельзя дать убедительных рекомендаций по оптимальному методу лечения рецидивного стрессового недержания мочи. Авторы ранее проведенных систематических обзоров пришли к выводу, что, учитывая отсутствие данных, при консультировании пациенток относительно методов лечения врачи должны полагаться в основном на экспертное мнение или личный опыт [434].

В сетевом метаанализе ESTER показано, что риск повторной операции выше после установки трансобтураторного слинга по сравнению с позадилоном слингом. Кроме того, частота повторных операций в группе позадилоновых слингов была ниже, чем для других методов [382]. В последнем обновлении двух исследований Urinary Incontinence Treatment Network [435] сравнивали показатели отсутствия необходимости в повторной операции после различных вмешательств. Пятилетние показатели (и стандартная ошибка) для кольпосуспензии по Берчу, установки аутологичного слинга, трансобтураторного и позадилонового слинга составили 87% (3%), 96% (2%), 97% (1%) и 99% (0,7%) соответственно ($p < 0,0001$). Повторные операции включали аутологичный слинг (19), объемообразующие вещества (18) и синтетические слинги (1). Согласно результатам, мидуретральные слинги не выглядят предпочтительными для лечения рецидивного стрессового недержания мочи [435]. В этих когортах 6% пациенток после стандартных антистрессовых операций проведено повторное лечение в течение 5 лет, преимущественно инъекции объемообразующих веществ или установка аутологичного слинга. При этом не все женщины с рецидивным стрессовым недержанием мочи выбирают повторное хирургическое лечение.

В Кокрейновском обзоре 2019 г. авторы попытались суммировать данные по различным типам мидуретральных слингов при рецидивном стрессовом недержании мочи в случае неэффективности первичной операции [436]. При литературном поиске найдено 58 публикаций, но все они исключены из анализа качества, поскольку не соответствовали критериям включения. В литературе не представлено данных, чтобы рекомендовать или не рекомендовать какой-либо из методов лечения рецидивного или персистирующего стрессового недержания при неэффективности синтетических слингов. В другой систематический обзор, посвященный эффективности мидуретральных слингов при рецидивном стрессовом недержании мочи, включено 12 исследований. Общая частота субъективного устранения недержания мочи при средней длительности наблюдения 29 месяцев составила 78,5% [437]. Частота субъективного устранения недержания мочи при неэффективности первичной установки слинга при наблюдении 16 месяцев составила 73,3%. Авторы подчеркивают, что при рецидивном стрессовом недержании мочи после хирургического лечения трансобтураторные слинги уступают по эффективности позадилоновым. В следующем систематическом обзоре, посвященном оценке эффективности и осложнений различных методов оперативного лечения рецидивного стрессового недержания мочи у женщин, представлены результаты по 350 женщинам из 10 РКИ со средним периодом наблюдения 18,1 месяца [438]. Авторы не выявили различий в субъективных и объективных показателях устранения/уменьшения выраженности рецидивного стрессового недержания мочи после установки слингов TVT и TOT. Кроме того, между кольпосуспензией по Берчу и TVT отсутствуют различия по субъективным и объективным показателям устранения/уменьшения выраженности недержания мочи.

В систематическом обзоре старых исследований, посвященных открытым операциям при стрессовом недержании мочи, показано, что отдаленная эффективность кольпосуспензии по Берчу при рецидивном недержании уступает показателям для аутологичных слингов [439]. Аналогично, согласно результатам крупного нерандомизированного сравнительного исследования, показатели устранения недержания мочи для открытой кольпосуспензии после более чем двух ранее выполненных операций составили 0% по сравнению с 38% при установке аутологичного слинга [440].

4.2.4.3.3.1.1. Резюме по данным литературы по лечению пациентов с рецидивом стрессового недержания мочи после хирургического лечения

Резюме по данным литературы	УД
Слинги одного разреза уступают по эффективности другим типам синтетических слингов.	1a
После установки слинга TOT частота повторных операций выше, чем для слинга TVT	1a
Кольпосуспензия по Берчу уступает по эффективности синтетическим или классическим слинговым операциям при длительности наблюдения 5 лет	2b
Слинги TVT выглядят более эффективными, чем слинги TOT, в лечении стрессового недержания мочи, но в литературе представлены противоречивые данные	1a

Большинство операций имеют более низкую эффективность при рецидивном недержании мочи по сравнению с первичным	2a
Кольпосуспензия по Берчу дает сопоставимые с TVT краткосрочные показатели субъективного и объективного устранения недержания мочи	1b
Аутологичные слинги превосходят по эффективности кольпосуспензию по Берчу в лечении рецидивного стрессового недержания мочи	2b

4.2.4.3.3.2. Регулируемые слинги

Хотя регулируемые слинги чаще всего используют для лечения осложненного стрессового недержания мочи, их также можно устанавливать и при неосложненном недержании. К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы оценивали установку регулируемых слингов у женщин со стрессовым недержанием мочи. В когортных исследованиях получены ограниченные данные по установке регулируемых слингов с различными критериями отбора и эффективности. Несколько исследований включали достаточное количество пациентов или в них был длительный период наблюдения, что позволило получить данные высокого качества.

В проспективном исследовании женщин со стрессовым недержанием мочи оценивали регулируемый слинг Remeex (Neomedic International®, Terrassa, Испания) (n = 230) [441]. При среднем периоде наблюдения 89 месяцев у 165 пациенток достигнуто устранение стрессового недержания мочи (71,7% при анализе «по намеренному лечению», 80,5% при анализе по протоколу). Недержание мочи сохранилось у 40 женщин (17,4 и 19,5% соответственно). За весь период наблюдения коррекция слинга проводилась 88 пациенткам. В 82 случаях хирург увеличил натяжение в связи с рецидивом стрессового недержания, а в 6 – ослабил из-за развития ИВО. Разный дизайн устройств затрудняет оценку эффективности и не позволяет сделать выводы по регулируемым слингам как виду операций.

4.2.4.3.3.2.1. Резюме по данным литературы по регулируемым слингам

Резюме по данным литературы	УД
Доказательства низкой убедительности свидетельствуют об эффективности регулируемых синтетических слингов в устранении или уменьшении выраженности стрессового недержания мочи	3
Отсутствуют данные о более высокой эффективности регулируемых слингов по сравнению со стандартными синтетическими слингами	4

4.2.4.3.3.3. Наружные компрессионные устройства

Наружные компрессионные устройства широко применяются для лечения рецидивного стрессового недержания мочи, но в ряде случаев их используют в качестве первичного метода. В опубликованные исследования в основном включали пациентов с выраженной внутренней недостаточностью сфинктерного механизма, характеризующейся очень низким давлением точки утечки при пробе Вальсальвы или низким давлением закрытия уретры [432, 433]. В настоящее время доступны два интракорпоральных наружных компрессионных устройства – АСТ® и искусственный мочевого сфинктер.

Регулируемые устройства АСТ®: под ультразвуковым или рентгенологическим контролем по обе стороны от шейки мочевого пузыря устанавливают два надуваемых баллона сферической формы. Объем каждого баллона можно изменять через подкожный инъекционный порт, расположенный в больших половых губах. По данным систематического обзора, включавшего 8 исследований с длительностью наблюдения от 1 до 6 лет, опубликованных с 2007 по 2013 г., 15–44% пациенток считают, что излечились от недержания мочи, а 66–78,4% женщин удовлетворены результатом лечения [432]. Удаление устройства требуется в 19–31% случаев. Во всех исследованиях отмечалось значительное уменьшение количества прокладок в день и улучшение качества жизни. Авторы пришли к выводу, что баллоны АСТ® представляют собой целесообразный малоинвазивный метод лечения стрессового недержания мочи у женщин, связанного с внутренней недостаточностью сфинктера, особенно при неэффективности стандартных методов.

Искусственный сфинктер мочевого пузыря: основное преимущество искусственного мочевого сфинктера над другими методами лечения недержания мочи заключается в субъективном ощущении нормального мочеиспускания [430]. В литературе опубликовано всего несколько исследований, включая четыре крупных (n = 611), с числом пациентов от 45 до 215 и длительностью наблюдения от 1 месяца до 25 лет [442–445]. Интерпретацию результатов затрудняют различия в критериях отбора, особенно в пропорции женщин с нейрогенной дисфункцией или операциями

в анамнезе. У большинства пациентов достигнуто уменьшение выраженности стрессового недержания, с частотой субъективного устранения недержания от 59 до 88%. Частые осложнения включают механическую поломку, требующую ревизии (до 42% в течение 10 лет) и удаления устройства (5,9–15%). В ретроспективном исследовании, включавшем 215 женщин, прогностические факторы неэффективности сфинктера при среднем периоде наблюдения 6 лет включали пожилой возраст, кольпосуспенсию по Берчу или лучевую терапию в анамнезе [445].

В ранних публикациях по лапароскопической имплантации искусственного сфинктера не было достаточного количества пациентов и/или длительности наблюдения, чтобы сделать какие-либо выводы [446, 447].

В недавно опубликованный систематический обзор включено 17 исследований, но все они были ретроспективными или проспективными сериями наблюдения без группы сравнения [433]. Большинству пациенток перед установкой искусственного мочевого сфинктера проводилась как минимум одна антистрессовая операция (69,1–100%). Показатели полного удержания мочи составили 61–100%, удаления сфинктера – 0–45%, эрозии – 0–22%, механической поломки – 0–44%. Авторы пришли к выводу, что искусственный мочевой сфинктер дает прекрасные функциональные результаты у женщин со стрессовым недержанием мочи, связанным с внутренней недостаточностью уретрального сфинктера, но при этом имеется относительно высокий риск осложнений.

4.2.4.3.3.1. Резюме по данным литературы по наружным компрессионным устройствам

Резюме по данным литературы	УД
Имплантация искусственного сфинктера позволяет устранить или уменьшить выраженность стрессового недержания мочи у женщин, связанного со сфинктерной недостаточностью	3
Имплантация искусственного сфинктера позволяет уменьшить выраженность осложненного недержания мочи	3
Имплантация АСТ позволяет уменьшить выраженность осложненного недержания мочи.	3
При имплантации искусственного сфинктера и АСТ часто развиваются осложнения и механические поломки, требующие удаления устройства	3
Факторы риска удаления устройств для удержания мочи включают пожилой возраст, кольпосуспенсию по Берчу или лучевую терапию ОМТ в анамнезе	3

4.2.4.3.3.4. Рекомендации по лечению осложненного недержания мочи

Рекомендации	СР
Лечение осложненного стрессового недержания мочи необходимо проводить только в экспертных центрах (см. раздел 4.2.4.3.1)	Сильная
Выбор хирургического лечения рецидивного стрессового недержания мочи зависит от результатов тщательного обследования конкретного пациента, включая цистоскопию и многоканальное уродинамическое исследование при необходимости	Сильная
Предупреждайте женщин с рецидивным стрессовым недержанием мочи, что результаты повторного хирургического лечения обычно хуже, чем первичного, с более низкой эффективностью и более высоким риском осложнений	Слабая
Установку синтетического слинга в качестве первой линии лечения женщин с осложненным стрессовым недержанием мочи можно предлагать только в рамках структурированной исследовательской программы	Слабая
Женщинам с осложненным недержанием мочи можно предложить установку синтетических слингов, аутологичных слингов или искусственного мочевого сфинктера, а также кольпосуспенсию и введение объемообразующих веществ	Слабая
Предупреждайте женщин, которым планируется установка искусственного сфинктера или АСТ, что даже в экспертных центрах сохраняется высокий риск осложнений, механической поломки или необходимости удаления устройства	Сильная

4.2.4.3.4. Хирургическое лечение стрессового недержания мочи в отдельных группах пациентов

4.2.4.3.4.1. Хирургическое лечение стрессового недержания мочи у женщин с ожирением

В литературе представлены противоречивые данные по эффективности антистрессовых операций у женщин с ожирением. Результаты дополнительного анализа РКИ, в котором сравнивали операции TVT и TOT у женщин со стрессовым недержанием мочи, свидетельствуют о более низ-

кой эффективности по сравнению с пациентками с нормальным весом. При стратификации женщин по индексу массы тела (<30 и >30) не выявлено различий в объективных показателях эффективности (отрицательный кашлевой тест) через год (85,6 и 67,8%) и 5 лет (87,4 и 65,9%), а также субъективных показателей (отсутствие симптомов стрессового недержания мочи) через год (85,8 и 70,7%) и 5 лет (76,7 и 53,6% соответственно). У 6,7 и 16,3% женщин с отрицательным кашлевым тестом через год наблюдения развилось стрессовое недержание мочи к 5 годам после операции [448, 449].

Напротив, краткосрочные объективные показатели (отрицательный кашлевой тест) эффективности слинга одного разреза MiniArc через два года сопоставимы у женщин с ожирением и без него (81 и 86% соответственно); в обеих группах наблюдалось аналогичное улучшение показателя опросников Urinary Distress Inventory 6 и Incontinence Impact questionnaire 7 [450].

4.2.4.3.4.2. Хирургическое лечение стрессового недержания мочи у пожилых людей

Возраст является важным прогностическим фактором эффективности хирургического лечения стрессового недержания мочи, но в литературе представлены противоречивые данные. В РКИ (n = 537), в котором сравнивали позадилоновые и трансобтураторные слинги, показано, что возраст является независимым фактором риска неэффективности лечения у женщин старше 50 лет [451]. В РКИ, посвященном оценке факторов риска неэффективности операции TVT и петлевой уретропексии трансобтураторным доступом (TVT-O) у 162 женщин, возраст был специфическим фактором риска рецидива в течение года (скорректированное ОШ 1,7 на каждые 10 лет) [452]. В анализе подгрупп исследования (n = 655) с длительностью наблюдения два года у пожилых пациентов чаще был положительный результат стресс-теста после операции (ОШ 3,7), реже отмечалось объективное или субъективное уменьшение выраженности стрессового и ургентного недержания мочи и чаще проводилось повторное лечение стрессового недержания (ОШ 3,9). При этом время до нормализации мочеиспускания было сопоставимым [453].

В другом РКИ сравнивали немедленное выполнение операции TVT у пожилых женщин и отсутствие лечения (или отсроченную операцию TVT). Результаты подтвердили улучшение качества жизни и удовлетворенность лечением, но в группе хирургического лечения была выше частота осложнений [454]. По результатам когортного исследования, в котором пациенткам устанавливали слинги TVT-O (n = 181), эффективность у женщин в возрасте старше и младше 70 лет при медиане наблюдения 24 месяца сопоставима (92,5 и 88,3%, p = 0,40), как и показатели расстройств мочеиспускания, эрозии влагалища и боли в паховой области [455].

По данным систематического обзора эффективности лечения недержания мочи у пожилых женщин, установка синтетических слингов эффективна у пациенток старше 65 лет, но стрессовое недержание мочи сохраняется в 5,2–17,6% случаев. Кроме того, не выявлено различий в частоте развития или сохранения ургентного недержания мочи и сохранения стрессового недержания мочи [384].

В когортном исследовании, включавшем 256 женщин, которым проводилась установка слинга TVT-O изнутри кнаружи, показана сопоставимая эффективность у женщин молодого и пожилого возраста, но у пожилых пациентов чаще развивалась ургентность [456].

4.2.4.3.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению стрессового недержания мочи в отдельных группах пациентов

Резюме по данным литературы	УД
У женщин с ожирением эффективно хирургическое лечение стрессового недержания мочи, хотя показатели могут быть ниже	1
С возрастом повышается риск неэффективности хирургического лечения стрессового недержания мочи или развития осложнений	2b
Отсутствуют данные о превосходстве по эффективности или безопасности какого-либо метода хирургического лечения над другими у пожилых женщин	4

Рекомендации	СР
Следует информировать женщин с ожирением и стрессовым недержанием мочи о более высоком риске осложнений и более низкой эффективности лечения	Слабая
Следует информировать женщин пожилого возраста со стрессовым недержанием мочи о более высоком риске осложнений и более низкой эффективности лечения	Слабая

4.2.5. Наблюдение

Наблюдение пациенток со стрессовым недержанием мочи зависит от проводимого лечения. При консервативной терапии и физиотерапии для развития эффекта требуется определенное время. В случае назначения лекарственной терапии рекомендуется оценивать эффективность в ранние сроки. Эти рекомендации аналогичны применяемым для большинства хирургических методов с целью диагностировать ранние послеоперационные осложнения.

Рабочая группа поддерживает анализ отдаленных результатов в рамках реестров и признает недостаток данных высокого качества по поздним осложнениям хирургического лечения.

4.3. Смешанное недержание мочи

Термин «смешанное недержание мочи» охватывает большое количество состояний, включая сопоставимое по выраженности стрессовое и ургентное недержание, преобладание стрессового или ургентного компонента, уродинамически выявленное стрессовое недержание мочи с гиперактивностью детрузора или симптомами ургентности, но без гиперактивности детрузора [457]. Проблема нечеткого определения состоит в различиях при оценке вариантов лечения и их результатов.

4.3.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

В литературе широко варьирует распространенность смешанного недержания мочи. В большинстве эпидемиологических исследований не оценивали отдельно подтипы недержания мочи или описаны только показатели стрессового, ургентного и смешанного недержания. В современных публикациях не представлено точных данных по распространенности и факторам риска различных подтипов недержания мочи [458]. Существует большое количество опросников по нарушениям мочеиспускания, применяемых в эпидемиологических исследованиях, которые имеют различную валидность. Следует проявлять осторожность при сравнении различных исследований, в которых описывают или не описывают отдельно пациентов со смешанным недержанием мочи, а также при экстраполяции результатов на популяционном уровне в клиническую практику. Проблема связана с сильными различиями в типах опросников/шкал, характеристиках популяции, эффективности, критериях смешанного недержания и оцениваемых показателях.

Смешанное недержание мочи, по всей видимости, является второй наиболее распространенной формой недержания мочи после стрессового, и в большинстве исследований описаны показатели 7,5–25% [458]. Примерно у одной трети женщин со стрессовым недержанием мочи выявляется смешанный тип [459]. В дополнительном анализе крупного исследования, включавшего 655 пациенток, оценивали наличие недержания и эффективность лечения [460]. По данным опросников, заполняемых пациентами, включая Medical Epidemiologic and Social Aspects of Aging (MESA) и Urinary Distress Inventory (UDI), смешанное недержание мочи диагностировано в 50–90% случаев. Однако при использовании объективных критериев, например результатов уродинамического исследования, диагноз смешанного недержания мочи установлен только 8% женщин.

Смешанное недержание мочи обычно связано с комбинированным влиянием тех же факторов, которые вызывают стрессовое и ургентное недержание, включая дефицит эстрогенов, нарушение гистоморфологии и микроструктурные изменения [461]. При некомпетентности сфинктера и шейки мочевого пузыря моча может попадать в проксимальную уретру при напряжении, вызывая уретро-детрузорный рефлекс, который стимулирует непроизвольные сокращения мочевого пузыря, что в свою очередь приводит к ургентности и ургентному недержанию мочи [462]. В другой публикации показано, что, контактируя со слизистой уретры, моча усиливает рефлекс мочеиспускания [463]. В конечном итоге вероятно, что одна теория или фактор риска не объясняют развитие смешанного недержания мочи и его симптомов; вероятно, оно связано с нарушением нескольких элементов и неспособностью мочевого пузыря их компенсировать [461].

4.3.2. Диагностика

Обследование пациенток со смешанным недержанием мочи начинается с тщательного сбора анамнеза по расстройствам мочеиспускания и проводится в соответствии с подходами, описанными в разделе 3 по общей диагностике СНМ. Следует определить тип смешанного недержания мочи, а именно преобладание стрессового или ургентного компонента.

Смешанное недержание мочи труднее диагностировать, поскольку оно имеет различные фенотипы. У части женщин сокращения детрузора провоцируются физическими стрессорами, а в других случаях определяются неспровоцированные сокращения; у третьих они отсутствуют, но недержание мочи развивается на фоне ургентности. У ряда женщин ургентность не приводит к ургентному недержанию, поскольку сфинктер достаточно сильный и позволяет удерживать мочу [464].

Роль уродинамического исследования до конца не определена, но объективное подтверждение стрессового недержания мочи и гиперактивности детрузора позволяет консультировать пациентов по наиболее эффективному варианту лечения.

4.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике смешанного недержания мочи

Резюме по данным литературы	УД
Отсутствуют данные о том, что результаты уродинамического исследования влияют на эффективность лечения смешанного недержания мочи	3

Рекомендации	СР
В рамках обследования пациенток со смешанным недержанием мочи необходимо проводить тщательный сбор анамнеза и физикальное исследование	Сильная
У пациенток со смешанным недержанием мочи по возможности следует выделить преобладающий тип недержания, стрессовый или ургентный	Слабая
В рамках мультимодального обследования пациенток со смешанным недержанием мочи необходимо использовать дневники мочевого пузыря и проводить уродинамическое исследование, чтобы обсудить с пациенткой наиболее подходящую тактику лечения	Сильная

4.3.3. Лечение

4.3.3.1. Консервативная терапия

У женщин со стрессовым недержанием мочи симптомы, как правило, более выражены, а эффективность лечения ниже, чем у пациенток со стрессовым или ургентным недержанием в чистом виде [465]. Рекомендуется начинать лечение с консервативных методов, направленных на наиболее беспокойный компонент, оставляя хирургическое лечение в качестве метода последнего выбора [464].

4.3.3.1.1. Тренировка мышц тазового дна при смешанном недержании мочи

В РКИ (n = 71) показана сопоставимая эффективность ТМТД с инструктирующей аудиозаписью или без нее при различных типах недержания мочи [466]. Среднее число эпизодов недержания за сутки у женщин со смешанным недержанием мочи снизилось с 3,9 до 3,2. Через 6 месяцев после завершения программы примерно у 1/3 пациенток сохранялось хорошее или прекрасное уменьшение выраженности симптомов и им не требовалось дальнейшего лечения.

В небольшом РКИ, включавшем 34 женщин со стрессовым и смешанным недержанием мочи, сравнивали ТМТД в течение 8 недель и отсутствие лечения. В изучаемой группе показано увеличение силы мышц тазового дна, качества жизни и снижение частоты эпизодов недержания [467]. Эти результаты подтверждены в другом РКИ, в которое вошли женщины со стрессовым и смешанным недержанием мочи [458].

Опубликованы результаты многоцентрового РКИ не меньшей эффективности, включавшего 467 женщин со смешанным недержанием мочи из 10 клиник. Участников рандомизировали в соотношении 1:1 в группу электроакупунктуры (36 сеансов в течение 12 недель с последующим 24-недельным наблюдением) и группу комбинации ТМТД и солифенацина (5 мг/сут) в течение 36 недель. У женщин со смешанным недержанием мочи умеренной/тяжелой степени электроакупунктура не уступала по эффективности комбинированной терапии в снижении числа эпизодов недержания мочи за 72 часа (различие между группами -1,34%) [469].

В сравнительном исследовании эффективности поведенческой терапии и ТМТД (в комбинации со слингами или установкой слинга в виде монотерапии у женщин со смешанным недержанием мочи) представлены данные по 416 пациенткам (86,7%), которые включены в первичный анализ через 12 месяцев [470]. В обеих группах наблюдалось снижение показателя шкалы UDI (со 178,0 до 30,7 в группе комбинированной терапии; со 176,8 до 34,5 в группе монотерапии). Установленное с помощью модели различие между группами не достигло установленного порога минимальной клинической значимости. При этом в исследовании не описана приверженность поведенческой терапии или ТМТД, что является обязательным условием для получения эффекта.

В Кокрейновский обзор, посвященный сравнению ТМТД с отсутствием лечения или плацебо-терапией, включено 31 РКИ из 14 стран, но только в одной публикации оценивали женщин со смешанным недержанием мочи, а в другой – с ургентным недержанием, и ни в одном из них не представлено данных по уменьшению выраженности, устранению недержания или изменению

числа эпизодов недержания для этих подгрупп [341]. Авторы другого Кокрейновского обзора сравнивали различные программы тренировок (21 РКИ) и пришли к выводу, что увеличение интенсивности способствует повышению эффективности, а между групповыми и индивидуальными занятиями отсутствуют убедительные различия [345]. Это противоречит недавней публикации ICI [347], в которой не показано различий между программами тренировки.

Влияние комбинации ТМТД и биологической петли обратной связи подробно обсуждалось в разделе 4.2.4.1.3. В исследованиях с преобладанием женщин со смешанным недержанием не выявлено дополнительной пользы от комбинированной терапии.

4.3.3.1.2. Тренировка мочевого пузыря

Подробно программы тренировки мочевого пузыря описаны в разделе 4.2.4. Авторы публикации ICI 2017 г. [347] пришли к выводу, что для женщин с ургентным или смешанным недержанием мочи ТМТД и тренировка мочевого пузыря представляют собой эффективные консервативные методы первой линии. В РКИ сравнивали тренировку мочевого пузыря в комбинации с ТМТД и в виде монотерапии у 108 женщин (со стрессовым (n = 50), ургентным (n = 16) или смешанным недержанием мочи (n = 42)) [471]. Согласно результатам, комбинированная терапия была эффективнее по уменьшению выраженности или устранению симптомов как в общей популяции, так и в подгруппах со стрессовым и смешанным недержанием мочи.

4.3.3.1.3. Электростимуляция

В Кокрейновский обзор по электростимуляции при стрессовом недержании мочи включены также пациенты со смешанным недержанием с преобладанием стрессового компонента. В 25% исследований был высокий риск искажения данных из-за различных факторов, включая исходные различия между группами и финансирование компаниями. Доказательства низкой убедительности свидетельствуют о том, что электростимуляция превосходит по субъективному уменьшению выраженности или устранению стрессового недержания мочи отсутствие активного лечения или плацебо-терапию. Электростимуляция при ГАМП и стрессовом недержании мочи обсуждается в разделах 4.1.4.1.5.4 и 4.2.4.1.3.2.

4.3.3.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по консервативной терапии смешанного недержания мочи

Резюме по данным литературы	УД
При смешанном недержании мочи ТМТД менее эффективна, чем при стрессовом недержании в чистом виде	2
ТМТД позволяет уменьшить выраженность недержания мочи и улучшить качество жизни	1b
Тренировка мочевого пузыря в комбинации с ТМТД эффективна в лечении смешанного недержания мочи	

Рекомендации	СР
У пациентов со смешанным недержанием мочи вначале необходимо проводить лечение, направленное на наиболее беспокоящие симптомы	Слабая
Тренировка мочевого пузыря является первой линией терапии смешанного недержания мочи	Сильная
Предлагайте интенсивную ТМТД под наблюдением длительною не менее трех месяцев в качестве терапии первой линии у женщин со стрессовым или смешанным недержанием мочи (включая лиц пожилого возраста и в послеродовом периоде)	Сильная

4.3.3.3. Фармакологическое лечение

Во многие РКИ включены пациентки со смешанным недержанием мочи с преобладанием стрессового или ургентного компонента, но лишь в единичных публикациях отдельно представлены результаты лечения смешанного недержания и стрессового или ургентного в чистом виде.

4.3.3.3.1. Толтеродин

По данным РКИ, включавшего 854 женщины со смешанным недержанием мочи, толтеродин замедленного высвобождения эффективен в уменьшении выраженности ургентного компонента, но он не влияет на стрессовый компонент. Таким образом, наличие стрессового недержания мочи не снижает эффективности толтеродина в отношении ургентного недержания [472]. В другом исследова-

нии ($n = 1380$) показана сопоставимая эффективность толтеролина в уменьшении выраженности ургентности и ургентного недержания мочи, вне зависимости от присутствия стрессового недержания [473]. Аналогичные результаты получены для солифенацина [474, 475].

4.3.3.3.2. Дулоксетин

В РКИ, посвященном сравнению дулоксетина и плацебо, 588 женщин стратифицировали в группу с преобладанием стрессового компонента, ургентного компонента или сбалансированным смешанным недержанием мочи. Дулоксетин был эффективен в уменьшении выраженности недержания мочи и улучшении качества жизни во всех подгруппах, хотя результаты были лучше у женщин с преобладанием стрессового компонента [476]. Частота нежелательных явлений, связанных с лечением, в группе дулоксетина составила 61,3%, а 15,7% больных отказались от приема препарата. Показатели были выше у пациенток, принимавших другие антидепрессанты.

Согласно результатам РКИ ($n = 553$) и дополнительного анализа подгрупп, дулоксетин имеет сопоставимую эффективность при стрессовом и смешанном недержании мочи [477]. В исследовании не представлено данных по нежелательным явлениям.

4.3.3.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по фармакологическому лечению смешанного недержания мочи

Резюме по данным литературы	УД
В литературе представлено недостаточно данных по эффективности антимускариновых препаратов для уменьшения выраженности ургентного недержания мочи у женщин со смешанным недержанием	2
Дулоксетин эффективен в уменьшении выраженности стрессового и смешанного недержания мочи, но связан с высокой частотой нежелательных явлений	1b

Рекомендации	СР
У пациентов со смешанным недержанием мочи вначале необходимо проводить лечение, направленное на наиболее беспокоящие симптомы	Слабая
Пациенткам со смешанным недержанием мочи и преобладанием ургентного компонента показаны антимускариновые препараты или бета-3-агонисты	Сильная
При неэффективности других консервативных методов и отказе пациенток от инвазивного лечения женщинам со смешанным недержанием мочи и преобладанием стрессового компонента можно предложить дулоксетин (если зарегистрирован), обсудив риски побочных эффектов	Сильная

4.3.3.4. Хирургическое лечение

Варианты хирургического лечения включают все антистрессовые операции, описанные в разделе 4.2.4.3 по стрессовому недержанию мочи.

Многие РКИ включали пациенток со стрессовым или ургентным недержанием в чистом виде, но лишь в нескольких из них представлены результаты лечения для отдельных подгрупп смешанного недержания мочи.

В дополнительном анализе крупного РКИ показано, что наличие ургентности до операции отрицательно влияет на эффективность аутологичного фасциального слинга или кольпосуспензии по Берчу [453], а в дополнительном анализе другого РКИ, в котором сравнивали трансобтураторные и позадилонные слинги, эффективность лечения была обратно пропорциональна степени ургентности до операции [97]. При этом в ранее проведенном исследовании с небольшим числом пациентов, у которых гиперактивность детрузора была подтверждена уродинамически, не подтверждено влияния ургентности на эффективность хирургического лечения. В другом РКИ, включавшем 93 женщины со смешанным недержанием мочи, установка слинга TVT в комбинации с введением ботулотоксина была эффективнее обоих методов по отдельности, в том числе по улучшению качества жизни [478].

В сериях наблюдений отмечена тенденция к более низким результатам у пациенток со смешанным недержанием мочи по сравнению с женщинами со стрессовым недержанием в чистом виде. В исследовании ($n = 192$), в котором оценивали установку синтетического слинга, общая удовлетворенность была ниже у женщин со смешанными симптомами и гиперактивностью детрузора, подтвержденной на уродинамическом исследовании, по сравнению с пациентками со стрессовым недержанием в чистом виде и нормальными показателями уродинамического исследования (75 и 98%

соответственно) [479]. При сравнении двух параллельных когорт больных с гиперактивностью детрузора и без нее, которым проводилось хирургическое лечение стрессового недержания мочи, эффективность была ниже у женщин со смешанным недержанием мочи [480].

В когортном исследовании (n = 450) показано, что при смешанном недержании мочи с преобладанием ургентного компонента эффективность лечения снижается до 52% по сравнению с 80% при преобладании стрессового недержания [481]. По данным анализа установки 1113 слингов TOT, частота устранения стрессового компонента не отличается у женщин с преобладанием стрессового или ургентного недержания. При этом у женщин с преобладанием стрессового компонента общие результаты выше, чем у женщин с преобладанием ургентного недержания мочи [482].

В отличие от исследований, посвященных «классическим» хирургическим методам, в современных публикациях (как правило, небольших сериях наблюдений) уменьшение выраженности ургентного компонента после установки синтетических слингов наблюдается у 30–85% женщин со смешанным недержанием мочи [483].

В проспективном многоцентровом исследовании сравнивали установку слинга TVT (n = 42) и слинга TVT (n = 90) у пациенток со смешанным недержанием мочи. Показатели устранения недержания и удовлетворенности были сопоставимы [484].

В одноцентровом проспективном исследовании 86 последовательным женщинам со смешанным недержанием мочи выполнена операция TOT. При среднем периоде наблюдения 59 месяцев частота объективного устранения стрессового недержания мочи составила 83,7%, а субъективного – 87,2%. Устранение ургентного недержания мочи наблюдалось в 74,4%, а смешанного (обоих компонентов) – в 66,3% случаев. Описанная пациентами эффективность («намного лучше» или «значительно лучше» по шкале Patient Global Impression of Improvement scale) составила 87,2%. Улучшение наблюдалось по всем доменам, за исключением общего состояния здоровья. При однофакторном анализе не выявлено факторов риска сохранения стрессового недержания мочи. Медиана возраста >60 лет и менопауза были прогностическими факторами сохранения ургентного недержания мочи, а медиана и средний возраст >60 лет – недержания мочи любого типа [485]. В целом результаты лечения женщин с исходным ургентным недержанием мочи до конца не определены.

При дополнительном анализе исследования, в котором женщинам со смешанным недержанием мочи проводили уродинамическое исследование, субъективная эффективность установки слинга TOT изнутри кнаружи и снаружи внутрь через 9 лет наблюдения сопоставима (63,2 и 65,5% соответственно) [421].

Результаты анализа пациентов, включенных в метаанализ по слингам одного разреза, свидетельствуют о возможности экстраполяции результатов на женщин с преобладанием стрессового недержания мочи при отсутствии выраженных расстройств мочеиспускания. При этом полученных данных недостаточно для выбора хирургического лечения у женщин со смешанным недержанием мочи, тяжелым пролапсом ОМТ или антистрессовыми операциями в анамнезе.

Таким образом, при проведении исследования следует точно определять, что подразумевается под термином «смешанное недержание мочи». Необходимо провести хорошо спланированное исследование, посвященное сравнению различных методов лечения пациентов со смешанным недержанием мочи с четким описанием его подтипов.

4.3.3.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению пациентов со смешанным недержанием мочи

Резюме по данным литературы	УД
Эффективность хирургического лечения смешанного недержания мочи у женщин ниже, чем стрессового типа в чистом виде	1b
Изменение выраженности ургентности после хирургического лечения стрессового недержания мочи непредсказуемо	3

Рекомендации	СР
У пациентов со смешанным недержанием мочи вначале необходимо проводить лечение, направленное на наиболее беспокоящие симптомы	Слабая
Следует информировать пациентов со смешанным недержанием мочи, что хирургическое лечение менее эффективно, чем при стрессовом недержании в чистом виде	Сильная
Необходимо предупреждать пациентов со смешанным недержанием мочи о возможной неэффективности одного метода лечения; в некоторых случаях следует устранять другие компоненты недержания, а также наиболее беспокоящие симптомы	Сильная

4.4. Гипоактивный мочевого пузырь

Гипоактивный мочевого пузырь – это симптомокомплекс, характеризующийся слабой, прерывистой струей мочи, необходимостью натуживания, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря, иногда с накопительными симптомами [486]. Диагноз устанавливается клинически и может иметь различные проявления и этиологию. Он отличается от гипоактивности детрузора, которая выявляется при уродинамическом исследовании. Гипоактивность детрузора определяется ICS как «сокращения детрузора сниженной силы и/или длительности, приводящие к долгому опорожнению мочевого пузыря и/или невозможности полностью опорожнить мочевой пузырь в течение нормального периода времени» [1]. Диагноз аконтрактивного детрузора устанавливают при отсутствии сокращений детрузора.

Согласно рекомендациям ICS, диагноз расстройств мочеиспускания у женщин должен устанавливаться на основании симптомов и уродинамических изменений, включая длительное и/или неполное мочеиспускание, слабую струю мочи и/или высокий ООМ, в идеале подтвержденных при повторном обследовании. Для оценки причины расстройств мочеиспускания показано исследование «давление – поток» [31].

4.4.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

4.4.1.1. Эпидемиология

Трудности в изучении гипоактивного мочевого пузыря как нозологии связаны с недостаточно четким описанием его уродинамического проявления «гипоактивность детрузора», что приводит к различиям в диагностических критериях в исследованиях и наложению симптомов с другими состояниями. В связи с этим распространенность гипоактивного мочевого пузыря у женщин варьирует от 12 до 45%, увеличиваясь с возрастом [487]. По данным ряда исследований, это сопоставимо с частотой выявления гипоактивности детрузора в амбулаторных условиях, которая составляет 12–19,4% [488–490]. Как и ожидалось, СНМ, соответствующие гипоактивному мочевого пузырю, встречаются несколько чаще. В популяционном исследовании, проведенном в Детройте, у 20% из 291 женщины были проблемы с опорожнением мочевого пузыря [491]. В крупном срезом интернет-опросе в США, Великобритании и Швеции, включавшем женщин в возрасте ≥ 40 лет ($n = 15\,861$), жалобы на слабую струю мочи были у 20,1%, неполное опорожнение мочевого пузыря – у 27,4%, терминальное подкапывание – 38,3% участниц [5].

У женщин пожилого возраста гиперактивность детрузора в фазу наполнения часто сочетается с гипоактивностью во время мочеиспускания при уродинамическом исследовании (ранее состояние называлось гиперактивностью детрузора с нарушением сократимости). По данным уродинамических исследований, частота данного варианта у женщин с недержанием мочи, проживающих в домах престарелых, составляет 38,1% [492, 493].

4.4.1.2. Этиология

Выявление гипоактивности детрузора в различных клинических группах указывает на многофакторную этиологию [494]. Идиопатическая гипоактивность детрузора, возможно, отчасти связана с возрастным снижением сократимости детрузора без других выявляемых причин, но она также может развиваться у молодых женщин. Вторичные причины включают нейрогенные (рассеянный склероз, множественная системная атрофия, повреждение спинного мозга, spina bifida, болезнь Паркинсона, гидроцефалия, поперечный миелит, инсульт, синдром Гийена – Барре, сахарный диабет, повреждение тазовых нервов и т.д.), миогенные (острое длительное перерастяжение мочевого пузыря, сахарный диабет, ИВО) и ятрогенные (операции на ОМТ) [495].

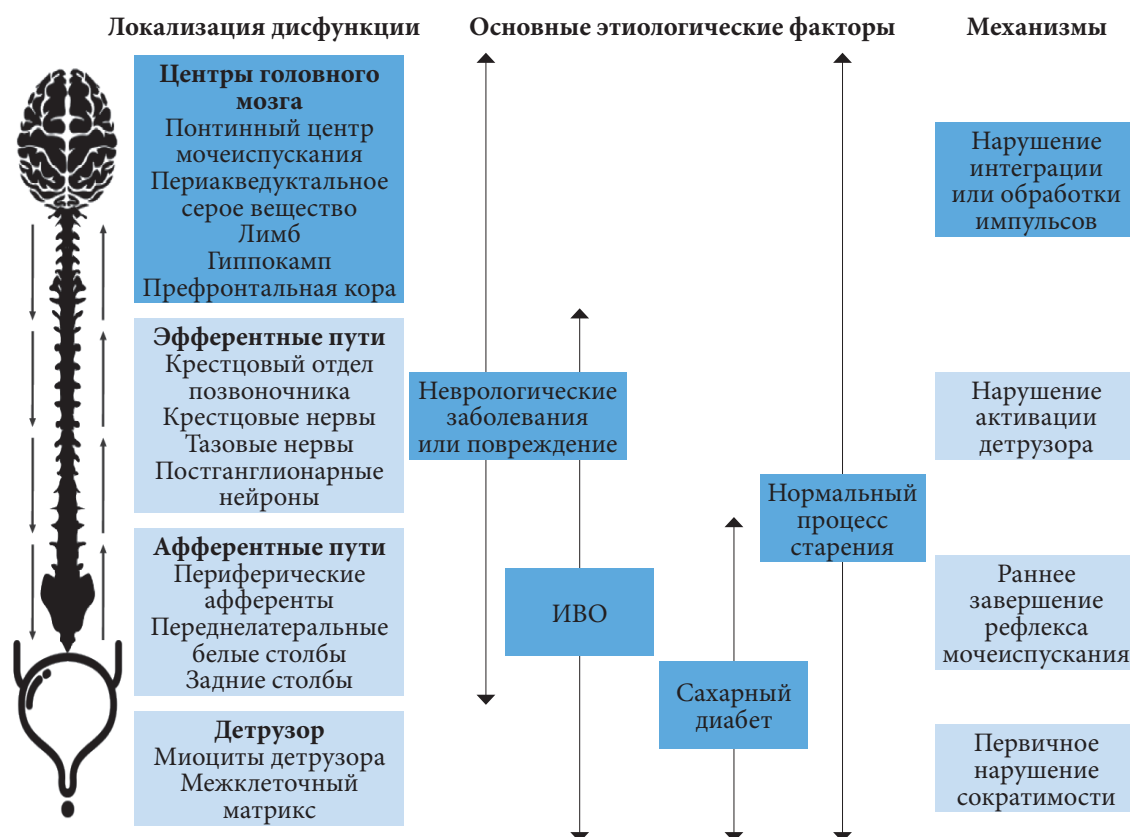
4.4.1.3. Патофизиология

Нормальные сокращения детрузора контролируются на разных уровнях, в связи с чем имеется несколько возможных причин дисфункции [76] с различными механизмами развития гипоактивного мочевого пузыря:

- центральные круги и центры (префронтальная кора, околотоводопроводное серое вещество, премоторная кора, гипоталамус): нарушение интеграции или обработки сигналов;
- эфферентные пути (крестцовый отдел позвоночника, крестцовые нервы, тазовые нервы, постганглионарные нейроны): нарушение активации детрузора;
- афферентные пути (периферические афферентные нервы, переднебоковые белые столбы, задние столбы): раннее прекращение рефлекса мочеиспускания;
- мышцы (миоциты детрузора, внеклеточный матрикс): снижение сократимости.

Различные этиологические факторы могут иметь общие патофизиологические механизмы: например, сахарный диабет влияет преимущественно на афферентные пути и детрузор, а при неврологических заболеваниях нарушаются центральные круги и эфферентные/афферентные пути.

У пациентов с гипоактивностью детрузора имеется выраженная дисфункция переходноклеточного эпителия, усиление субуротелиального воспаления и апоптоза и нарушение экспрессии сенсорных белков [496]. Патофизиологию гипоактивности детрузора может отчасти обуславливать изменение сигнальных путей в эпителии и путей сенсорной передачи. Другим возможным механизмом у возрастных пациентов может быть ишемия органов таза [496] (рис. 1).



* Рисунок воспроизведен с разрешения издателя Osman N. и соавт. [496].

Рис. 1. Тактика лечения женщин с недержанием мочи, локализация дисфункции, основные этиологические факторы и механизмы

4.4.2. Классификация

В настоящее время не разработано классификации гипоактивного мочевого пузыря. Пациентов можно классифицировать в зависимости от возможной этиологии или патогенеза, но без результатов продольных исследований или доказательств высокой убедительности по прогностическим факторам классификация в отношении важных клинических характеристик или риска осложнений не представляется возможной.

4.4.3. Диагностика

4.4.3.1. Симптомы, связанные с гипоактивностью детрузора

В ретроспективном исследовании оценивали корреляцию между СНМ и уродинамическими изменениями у 1788 пациентов (1281 женщина). У пациенток с гипоактивностью детрузора (Рдет при $Q_{\text{макс}} < 20$, $Q_{\text{макс}} < 15$, эффективность мочеиспускания < 90 и отсутствие обструкции на видеоуродинамическом исследовании) чаще наблюдались слабая и/или прерывистая струя мочи, задержка в начале мочеиспускания, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, пальпируемый мочевой пузырь и отсутствие и/или снижение чувствительности по сравнению с женщинами с нормальными результатами исследования «давление – поток» [497]. В качественном исследовании небольшой выборки мужчин и женщин с диагнозом гипоактивности детрузора описаны различные СНМ и влияние на качество жизни. Более чем в половине случаев наблюдались ноктурия, учащенное мочеиспускание в дневное время, urgenность, а также миктурические симптомы (слабая струя мочи,

задержка в начале мочеиспускания и необходимость натуживания). Кроме того, многие пациенты отмечали чувство неполного опорожнения мочевого пузыря и постмиктурическое подкапывание. Влияние симптомов на качество жизни сильно отличалось, но в целом накопительные симптомы сильнее вызывают беспокойство [498].

На основании опубликованных данных невозможно найти основной симптом или группу симптомов для выявления пациентов с гипоактивностью детрузора. В качестве исследовательского инструмента оценки исходов, описываемых пациентами, разработана шкала ICI Questionnaire-underactive bladder (ICIQ-UAB). Ее необходимо валидировать перед применением в рутинной клинической практике [499].

4.4.3.2. Уродинамические исследования

Неинвазивные методы, такие как урофлоуметрия, определение ООМ и эффективности мочеиспускания, позволяют выявить женщин с гипоактивностью детрузора. При этом симптомы, данные урофлоуметрии и ООМ при гипоактивности детрузора могут совпадать с показателями при ИВО. Только инвазивное уродинамическое исследование «давление – поток» дает возможность достоверно дифференцировать гипоактивность детрузора от ИВО, хотя в ряде случаев они сочетаются. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по оптимальному методу диагностики гипоактивности детрузора у женщин. Это очень сложная задача, поскольку женщины могут осуществлять мочеиспускание за счет расслабления тазового дна, которое не сопровождается увеличением абдоминального давления и сокращениями детрузора на исследовании «давление – поток» [500]. Самые простые методы диагностики гипоактивности детрузора основаны на оценке $Q_{\text{макс}}$ и Рдет при $Q_{\text{макс}}$ с возможным добавлением ООМ и эффективности мочеиспускания. В настоящее время не достигнуто консенсуса по оптимальным пороговым значениям [501]. Очевидно, что распространенность гипоактивности детрузора зависит от используемых критериев. В ретроспективном исследовании, включавшем 1015 женщин, частота гипоактивности детрузора составила 14,9% (критерии: $Q_{\text{макс}} < 12$ мл/сек или ООМ > 150 мл), 9,6% (Рдет при $Q_{\text{макс}} < 30$ см H_2O и $Q_{\text{макс}} < 10$ мл/сек) и 6,4% (Рдет при $Q_{\text{макс}} < 20$ см H_2O , $Q_{\text{макс}} < 15$ мл/сек и эффективность мочеиспускания $< 90\%$) [502].

Более сложный подход заключается в комбинировании уродинамических данных в индексы или физические показатели, которые отражают силу сокращений мочевого пузыря. Диагноз гипоактивности детрузора устанавливается при показателях ниже определенного порога. К настоящему времени неизвестно, что является нормой, а что патологией. В таблице 4 представлен обзор наиболее изученных параметров, посвященных им исследований и стандартных значений. Параметр «фактор Ватта» позволяет оценить мощность, создаваемую детрузором на единицу поверхности мочевого пузыря [503]. Он изменяется во время мочеиспускания. Как правило, оценивается максимальное значение или показатель при $Q_{\text{макс}}$. Прогнозируемое изоволюметрическое давление (PIР) представляет собой значительное упрощение пропорции выделенного объема мочи и позволяет установить максимальное давление детрузора, которое может развиваться при заблокированном инфравезикальном отделе (изоволюметрическое давление детрузора). Индекс сократимости мочевого пузыря (BCI) используют для сокращения PIР до одного показателя [504]. Индексы PIР и BCI разработаны в популяциях, включавших в основном мужчин. С помощью прогнозируемого изоволюметрического давления (PIР1) можно оценить изоволюметрическое давление детрузора, но данный показатель разработан в группе женщин посредством экспериментального метода [505].

Третий метод оценки силы сокращений мочевого пузыря называется стоп-тестом. В одном исследовании сравнивали три типа прямого измерения изоволюметрического давления: (i) тест с произвольной остановкой, при котором пациент произвольно прекращает мочеиспускание, (ii) механический стоп-тест, когда струя мочи прерывается баллонным катетером и (iii) тест с непрерывной окклюзией, при котором пациент пытается осуществить мочеиспускание против сопротивления. Последний тест обладает самой высокой достоверностью и чувствительностью к изменениям на фоне лекарственной терапии. Результаты механического стоп-теста практически аналогичны [506].

Все обсужденные выше параметры дают определенную информацию по силе сокращений детрузора при конкретном мочеиспускании. Они могут не отражать тех показателей, которых может достичь детрузор в оптимальных условиях [507]. Кроме того, они не дают информации по другому важному аспекту сокращений, а именно их длительности. Таких параметров не разработано. Наконец, низкая сила сокращения детрузора не обязательно подразумевает, что ее не хватит для оптимального мочеиспускания. В таблице 4 представлены различные параметры для измерения силы сокращения детрузора у женщин.

Таблица 4. Основные параметры, используемые для измерения сокращений детрузора у женщин

Параметр	Основа	Популяция	Показатель
Фактор Ватта [480]	Уравнение Хилла для сокращения мышц в сферическом органе с фиксированными константами, полученными в экспериментальных и клинических исследованиях	8 бессимптомных женщин в возрасте 28–45 лет (медиана 34 года)	Параметры идеального мочеиспускания (форма урофлоуметрической кривой в виде колокола): $WF_{\max} = 11\text{--}24 \text{ Вт/м}^2$; неидеального мочеиспускания: $5\text{--}10 \text{ Вт/м}^2$ Нормальный показатель $WF_{\max} > 7 \text{ Вт/м}^2$ (мнение экспертов, неизвестная популяция) [484]
Прогнозируемое изоволюметрическое давление детрузора (PIР; см H ₂ O) и индекс сократимости детрузора (BCI, с использованием PIP в качестве индекса)	Отношение	Неизвестная популяция, преимущественно мужчины с доброкачественным увеличением предстательной железы	Классификация на основании мнения экспертов: >150: сильные сокращения 100–150: нормальные сокращения 50–100: слабые сокращения <50: очень слабые сокращения
Прогнозируемое изоволюметрическое давление детрузора (PIР1, см H ₂ O)	Сравнение Q_{\max} и R_{\det} при Q_{\max} с результатами стоп-теста (формула: R_{\det} при $Q_{\max} + Q_{\max}$)	100 женщин с ургентным недержанием мочи в возрасте 53–89 лет (в среднем 70)	5–95-й процентиля: 29–78 см H ₂ O Средний показатель: 49 см H ₂ O Медиана: 48 см H ₂ O Предполагаемые стандартные значения: 30–75 см H ₂ O
Тест с непрерывной окклюзией	Прямое измерение изоволюметрического мочеиспускания во время сокращения	70 женщин с ургентным недержанием мочи в возрасте 53–89 лет (в среднем 70)	Среднее \pm стандартное отклонение: $48,7 \pm 24,4$ см

4.4.4. Лечение

Поскольку существуют различные причины и патогенетические механизмы развития гипоактивного мочевого пузыря у женщин, трудно разработать стратегии профилактики и лечения. Среди превентивных методик можно выделить раннюю диагностику после обширных операций или родов с целью профилактики отдаленных осложнений, связанных с длительным перерастяжением мочевого пузыря. Невосберегающие методики при радикальных операциях на органах таза способствуют раннему восстановлению функции мочевого пузыря [510, 511].

Методы лечения гипоактивности детрузора у женщин включают дренирование мочевого пузыря, усиление сокращений детрузора, снижение уретрального сопротивления или их комбинацию [508]. Целью лечения является уменьшение выраженности симптомов и улучшение качества жизни для снижения риска осложнений, связанных с нарушением опорожнения мочевого пузыря, а также для выявления ситуаций, когда вмешательства нецелесообразны.

4.4.4.1. Консервативное лечение

4.4.4.1.1. Поведенческая терапия

Женщинам с нарушением чувствительности мочевого пузыря следует рекомендовать регулярное мочеиспускание или мочеиспускание по времени во избежание переполнения мочевого пузыря. Для улучшения опорожнения также рекомендуются вспомогательные маневры (напряжение мышц живота при достаточном расслаблении мышц тазового дна), наряду с двойным или тройным мочеиспусканием. Эффективность этих рекомендаций не оценивалась в условиях РКИ. Описана возмож-

ная связь между мочеиспусканием с избыточным напряжением мышц живота и развитием пролапса ОМТ [512]. По данным небольшого ретроспективного исследования у женщин с нейрогенным аконтрактильным детрузором, связанным со spina bifida, маневр Вальсальвы повышает риск пролапса прямой кишки по сравнению с чистой периодической самокатетеризацией [513].

4.4.4.1.2. Тренировка расслабления мышц тазового дна с биологической петлей обратной связи

К настоящему времени не проводилось РКИ по расслаблению мышц тазового дна у женщин с гипоактивным мочевым пузырем. В отличие от общепринятого мнения в одном исследовании показано хорошее расслабление мышц тазового дна после сокращения [514], а в другом – увеличение скорости расслабления после одного сокращения на фоне ТМТД [515]. Известно, что за сокращением мышц следует их расслабление. Некоторые данные получены из детской урологии. Так, в РКИ сравнивали комбинацию расслаблений мышц тазового дна с биологической петлей обратной связи и поведенческой терапией (питьевой режим, мочеиспускание по времени, обучение туалету и диета) и только поведенческую терапию у детей с ненейрогенным гипоактивным мочевым пузырем и дисфункцией мочеиспускания. В группе тренировки расслаблений мышц наблюдалось уменьшение числа мочеиспусканий по сравнению с группой поведенческой терапии ($6,6 \pm 1,6$ и $4,5 \pm 1$ раз в сутки, $p < 0,000$). Кроме того, в первой группе значительно снизились ООМ и время мочеиспускания, а Qмакс увеличилась ($17,2 \pm 4,7$ и $12,9 \pm 4,6$ мл/сек, $p < 0,01$) [516].

4.4.4.1.3. Чистая периодическая самокатетеризация

Подробно описана в разделе 4.1.4.1.3.

4.4.4.1.4. Постоянный катетер

Постоянный катетер является подходящим вариантом для женщин, у которых неэффективны другие варианты лечения и которые не могут проводить чистую периодическую самокатетеризацию. Осложнения включают ИМВП, образование камней и повреждение уретры. С целью минимизации риска повреждения уретры и болевого синдрома цистостома выглядит предпочтительнее, чем уретральный катетер [517].

4.4.4.1.5. Внутрипузырная электростимуляция

Применяется для лечения дисфункции мочевого пузыря путем стимуляции афферентации А-дельта-механорецепторов, но ее эффективность зависит от сохранности афферентных путей и детрузора. В ретроспективном исследовании, включавшем 16 пациентов (11 женщин) со слабым детрузором вследствие длительного перерастяжения мочевого пузыря, сбалансированное мочеиспускание восстановилось в 2/3 случаев после внутрипузырной электростимуляции благодаря повышению сократимости детрузора [518].

4.4.4.1.6. Интрауретральный стент

Интрауретральный стент представляет собой короткий силиконовый катетер, имеющий внутренний клапан и помповый механизм, который устанавливают в уретру у женщин. В описательном обзоре [519], посвященном оценке интрауретрального клапана InFlow™ с помпой и активатором, найдено семь исследований, из которых шесть были спонсированы компанией-производителем. Обращает на себя внимание большое количество пациентов, выбывших из исследований (12-50%), в основном из-за плохой переносимости (подтекание мочи и дискомфорт), но при правильном обучении и консультировании данный показатель становится ниже. Среди пациенток, которые хорошо переносили устройство, качество жизни улучшилось на 60%, а частота ИМВП была несколько ниже, что при чистой периодической катетеризации. В исследованиях показана эквивалентная эффективность двух методов в уменьшении ООМ. В целом, убедительность доказательств остается низкой из-за различий в характеристиках пациенток и искажений при публикации.

4.4.4.2. Лекарственная терапия

4.4.4.2.1. Парасимпатомиметики

Теоретические подходы к фармакологическому лечению гипоактивного мочевого пузыря включают прямую стимуляцию мускариновых рецепторов детрузора с помощью агонистов, таких как карбахол или бетанехол, или ингибирование ацетилхолинэстеразы (фермента, который подавляет эндогенный агонист мускариновых рецепторов ацетилхолин) с помощью дистигмина, пиридостигмина или неостигмина.

При систематическом обзоре по парасимпатомиметикам у пациентов с гипоактивным мочевым пузырем найдено 10 РКИ (контрольная группа обычно получала плацебо или не получала

лечения). Хотя в трех исследованиях показано улучшение по сравнению с контрольной группой, в шести исследованиях различий не выявлено, а в одном наблюдалось ухудшение. При этом отсутствуют данные о различиях между препаратами, схемами лечения или критериями эффективности [520]. Авторы обзора пришли к выводу, что данные литературы не указывают на пользу применения парасимпатомиметиков у женщин с гипоактивным мочевым пузырем, особенно учитывая частые и/или серьезные побочные эффекты (гастроинтестинальные, помутнение зрения, бронхоспазм и брадикардию).

4.4.4.2.2. Альфа-блокаторы

Для улучшения опорожнения мочевого пузыря изучалось снижение интравезикального сопротивления посредством симпатической блокады на уровне шейки мочевого пузыря/уретры. В проспективном исследовании по тамсулозину показано сопоставимое улучшение у женщин с ИВО и гипоактивностью мочевого пузыря по параметрам урофлоуметрии (пропорция пациенток с хорошим терапевтическим ответом – 39,4 и 32,7% соответственно) [521].

В другом продольном исследовании, включавшем 14 женщин с гипоактивным детрузором, при приеме тамсулозина наблюдалось улучшение клинических и уродинамических параметров [522]. По данным проспективного РКИ с маскированием, комбинированная терапия альфа-блокаторами и холинергическими препаратами у пациенток с гипоактивным детрузором превосходит по эффективности монотерапию каждым из препаратов [523].

4.4.4.2.3. Простагландины

Простагландины представляют собой прокинетические препараты, которые способствуют сокращению гладких мышц. В ряде исследований оценивали внутрипузырное введение простагландинов E2 и F2 для лечения задержки мочи после операции. В Кокрейновском систематическом обзоре показана статистически значимая связь между внутрипузырно вводимыми простагладинами и восстановлением мочеиспускания у пациентов с задержкой мочи после операции, несмотря на относительно низкую эффективность (32%) по сравнению с плацебо. Также следует отметить, что 95% ДИ был очень широким, а включенным в объединенный анализ РКИ не хватало статистической мощности и они имели методологические ограничения. Кроме того, оцениваемые явления встречались крайне редко, что обуславливает очень низкую убедительность доказательств [524]. Внутрипузырное введение простагландинов применяется редко, и необходимо провести больше исследований перед их внедрением в рутинную клиническую практику.

4.4.4.3. Хирургическое лечение

4.4.4.3.1. Стимуляция крестцового нерва

Стимуляция крестцового нерва одобрена FDA для лечения пациентов с необструктивной задержкой мочи. Механизм действия до конца не изучен, но, возможно, включает активацию афферентных сенсорных путей, модуляцию/активацию центральной нервной системы и подавление неправильной активации рефлекса напряжения.

В РКИ, в котором сравнивали стимуляцию крестцового нерва ($n = 37$) и стандартную терапию ($n = 31$), показано уменьшение среднего ООМ и увеличение объема мочеиспусканий в лечебной группе по сравнению с контрольной (270 и 104 мл соответственно) [525]. В метаанализе семи исследований среднее различие в уменьшении ООМ и увеличении объема мочеиспусканий составило 236 и 299 мл соответственно [526]. Эффективность стимуляции во время тестового периода достигает 33–90% (в среднем 54,2), а после постоянной имплантации – 55–100% (в среднем 73,9%), что указывает на важность правильного отбора пациентов [527]. Эффективность у женщин с идиопатической задержкой мочи (синдром Фаулера) выше и составляет 68–77% [528].

В заключение, при правильном отборе стимуляция крестцового нерва является эффективным методом лечения женщин с гипоактивностью детрузора. У пациенток должна быть сохранена сократимость мочевого пузыря и исключена анатомическая ИВО на уродинамическом исследовании. Эффективность метода ниже при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, наличии признаков механической обструкции и подозрении на отсутствие сократимости детрузора [529].

4.4.4.3.2. Ботулотоксин типа А

Введение ботулотоксина типа А в наружный поперечнополосатый сфинктер уретры позволяет улучшить мочеиспускание у пациентов с гипоактивностью детрузора за счет снижения ИВО и рефлекса напряжения. В ряде ретроспективных исследований показано уменьшение выра-

женности симптомов, восстановление самостоятельного мочеиспускания и улучшение уродинамических параметров (снижение давления при мочеиспускании и/или максимального давления закрытия уретры, ООМ) [530, 531]. Симптоматический эффект нестойкий и обычно длится не более 3 месяцев.

4.4.4.3.3. Трансуретральное рассечение шейки мочевого пузыря

В исследованиях с небольшой длительностью наблюдения, включавших женщин с рефрактерной гипоактивностью детрузора, проводилось трансуретральное рассечение шейки мочевого пузыря. В ретроспективной серии наблюдения у 40 из 82 женщин (48,8%) достигнуты удовлетворительные результаты (самостоятельное мочеиспускание с эффективностью $\geq 50\%$), но у 6 пациенток развилось стрессовое недержание мочи (6,1%), а у 2 – пузырно-влагалищные свищи (2,4%) [532].

4.4.4.3.4. Редукционная цистопластика

Операция проводится крайне редко; в литературе описано всего несколько серий наблюдений у мужчин [533].

4.4.4.3.5. Миопластика

В ретроспективном многоцентровом исследовании описаны отдаленные результаты миопластики широчайшей мышцей спины у пациентов с гипоактивностью детрузора. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось в 71% случаев, а средний ООМ составил 250 мл [534]. Эти результаты не подтверждались другими авторами.

4.4.4.4. Резюме по методам лечения гипоактивного детрузора

Доказательства по большинству методов лечения гипоактивности детрузора имеют низкую убедительность. Чистая периодическая катетеризация остается золотым стандартом для уменьшения нежелательных последствий большого ООМ при неполноценном мочеиспускании, несмотря на низкую убедительность доказательств, на которых основана эта рекомендация.

4.4.4.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по гипоактивному мочевому пузырю

Резюме по данным литературы	УД
Чистая периодическая самокатетеризация эффективна у пациентов, которые не могут опорожнять мочевой пузырь.	3
Постоянный уретральный катетер и цистостома связаны с различными осложнениями, а также риском ИМВП	3
У некоторых пациентов после длительного перерастяжения мочевого пузыря эффективна внутрипузырная электростимуляция	3
В отдельных случаях можно применять интрауретральные вставки/протезы в качестве альтернативы чистой периодической катетеризации, однако в опубликованных исследованиях имеются проблемы с переносимостью, инфекцией и миграцией устройств	2b
Парасимпатомиметики не улучшают клинические и уродинамические параметры у больных с гипоактивным мочевым пузырем и часто вызывают побочные эффекты, в том числе серьезные	1b
В небольшом числе публикаций показана эффективность альфа-блокаторов у женщин с гипоактивным мочевым пузырем	2b
Доказательства очень низкой убедительности свидетельствуют о восстановлении самостоятельного мочеиспускания у пациентов с послеоперационной задержкой мочи после внутрипузырного введения простагландинов	1a
Стимуляция крестцового нерва позволяет увеличить объем мочеиспускания и уменьшить ООМ у женщин с гипоактивностью детрузора	1b
В небольшом числе публикаций показана эффективность введения ботулотоксина типа А в наружный сфинктер для улучшения мочеиспускания у женщин с гипоактивным мочевым пузырем	3
Трансуретральное рассечение шейки мочевого пузыря позволяет улучшить мочеиспускание у женщин с гипоактивным мочевым пузырем, но может вызывать такие осложнения, как стрессовое недержание мочи и пузырно-влагалищные свищи	3
В небольшом числе публикаций показана эффективность миопластики детрузора	3

Рекомендации	СР
При невозможности полностью опорожнить мочевой пузырь рекомендуется осуществлять двухэтапное мочеиспускание	Слабая
Следует предупреждать женщин с гипоактивным мочевым пузырем, которые напрягают мышцы брюшной стенки во время мочеиспускания, о риске развития пролапса ОМТ	Слабая
Чистая периодическая самокатетеризация является стандартным лечением при невозможности полностью опорожнить мочевой пузырь	Сильная
Следует тщательно информировать пациенток о технике и рисках чистой периодической самокатетеризации	Сильная
Постоянный уретральный катетер или цистостома показаны только при неэффективности или невозможности использовать другие варианты опорожнения мочевого пузыря	Слабая
Внутрипузырная электрическая стимуляция не показана для лечения гипоактивного мочевого пузыря на рутинной основе	Слабая
Холиномиметики не показаны для лечения гипоактивного мочевого пузыря на рутинной основе	Сильная
Перед инвазивными методами лечения показаны альфа-блокаторы	Слабая
Женщинам с задержкой мочи после хирургического лечения можно предлагать внутрипузырное введение простагландинов только в рамках хорошо спланированных исследований	Слабая
Перед более инвазивными методами лечения можно предлагать введение ботулотоксина типа А в наружный сфинктер, если женщина проинформирована об отсутствии убедительных данных по эффективности	Слабая
Стимуляция крестцового нерва показана женщинам с гипоактивным мочевым пузырем при неэффективности консервативных методов лечения	Сильная
Миопластика детрузора не показана для лечения гипоактивного мочевого пузыря на рутинной основе	Слабая

4.4.5. Наблюдение

Клиническое течение гипоактивности мочевого пузыря у женщин до конца не изучено. В литературе не опубликовано когортных исследований с длительным наблюдением. Интервал между обследованиями зависит от характеристик пациентов, проводимого лечения и наличия осложнений.

4.5. Инфравезикальная обструкция

4.5.1. Введение

Инфравезикальная обструкция определяется как «обструкция во время мочеиспускания, характеризующаяся повышением давления детрузора и снижением скорости мочеиспускания» [1]. Диагноз устанавливается при измерении давления и скорости потока на уродинамическом исследовании.

Расстройства мочеиспускания представляют собой обширную группу нарушений, отличающихся от ИВО и определяемых ICS как «диагноз, установленный на основании симптомов и уродинамического исследования, характеризующийся слабой струей мочи и/или неполным опорожнением мочевого пузыря, проявляющимися снижением скорости мочеиспускания и/или повышением ООМ. В идеале уродинамическое исследование необходимо выполнить повторно» [113]. Для определения точной причины расстройств мочеиспускания показано исследование «давление – поток». У женщин расстройства мочеиспускания могут быть вызваны ИВО или гипоактивностью детрузора [1]. Поскольку также имеются и другие причины, не связанные с обструкцией, не рекомендуется употреблять два термина взаимозаменяемо. Еще один термин – дисфункциональное мочеиспускание является специфической и отдельной формой расстройств мочеиспускания с периодическим и/или флюктуирующим мочеиспусканием вследствие произвольных периодических сокращений периуретральных поперечнополосатых мышц во время мочеиспускания у лиц без неврологических нарушений [113].

4.5.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

4.5.2.1. Эпидемиология

Распространенность ИВО у женщин варьирует. В литературе описаны показатели от 2,7 до 29% [535]. В крупном исследовании, в котором проводилось уродинамическое исследование женщинам с СНМ, частота ИВО составила около 20%. Сильные различия между исследованиями связаны с рядом факторов, например разными определениями и диагностическими критериями ИВО, различиями

ями в популяциях и методологии исследований. Установленная распространенность СНМ, связанных с ИВО, у женщин ниже, чем у мужчин (18,7–18,9 и 24,3–24,7% соответственно [536]).

Распространенность СНМ связана с возрастом [55, 537, 538], количеством родов [55, 539], пролапсом ОМТ [55, 539] и антистрессовыми операциями в анамнезе [53, 514]. Долгое время считалось, что ИВО вызывает преимущественно миктурические симптомы [540], но по данным исследования, включившего 1142 последовательных пациенток с СНМ, у женщин с ИВО могут преобладать накопительные симптомы, самым частым из которых является учащенное мочеиспускание в дневное время (69%) [535].

4.5.2.2. Патофизиология

ИВО является одной из многих причин расстройств мочеиспускания у женщин. Обструкция может иметь анатомический (механический) или функциональный характер. При анатомической ИВО определяется физическое или механическое препятствие оттоку мочи, а при функциональной – обструкция связана не с анатомическими или нейрогенными нарушениями, а, как правило, с отсутствием расслабления шейки мочевого пузыря, сфинктера или мышц тазового дна, повышенным тонусом сфинктера уретры или сокращениями мышц тазового дна во время мочеиспускания, как у больных с дисфункциональным мочеиспусканием.

Механизмы анатомической (механической) обструкции включают наружное сдавление, фиброз, стриктуры, повреждение или изгиб уретры вследствие пролапса ОМТ. Другой причиной анатомической обструкции может быть прогрессирующая фибробластная реакция вокруг уретры, связанная с установкой сеток или слингов по поводу стрессового недержания мочи [495]. Согласно результатам ретроспективного исследования, частота механической обструкции у 192 женщин с ИВО составила 64% [535].

Функциональная обструкция может быть вызвана нарушением расслабления или сокращения шейки мочевого пузыря и/или сфинктера уретры, а также мышц тазового дна во время сокращений детрузора [540]. Во многих случаях не удается определить точную причину функциональной обструкции, однако она может быть связана с гиперактивностью симпатической нервной системы или гипертрофией гладких мышц шейки мочевого пузыря при первичной обструкции [541] или может иметь преимущественно поведенческий характер, как при дисфункциональном мочеиспускании [542].

4.5.2.3. Этиология

Состояния, связанные с анатомической ИВО, включают пролапс ОМТ, антистрессовые операции в анамнезе, стриктуры уретры, меатостеноз, дивертикулы уретры, злокачественные опухоли уретры и парауретральные образования. К состояниям, приводящим к функциональной ИВО, относят первичную обструкцию шейки мочевого пузыря, дисфункциональное мочеиспускание и идиопатическую задержку мочи (синдром Фаулера).

При первичной обструкции шейка мочевого пузыря не открывается во время мочеиспускания в достаточной степени, несмотря на отсутствие анатомической обструкции [543]. Ее диагностируют у 4,6–16% женщин с расстройствами мочеиспускания [541].

Дисфункциональное мочеиспускание связано с непроизвольными сокращениями периуретральных мышц у женщин без неврологической патологии, вероятно вследствие неправильного обучения туалету [495]. Также имеются данные о связи между дисфункциональным мочеиспусканием и сексуальным насилием в анамнезе [544].

Идиопатическая задержка мочи, также известная как синдром Фаулера, является первичным расстройством, проявляющимся гипертрофией мышечных волокон наружного сфинктера уретры, который не расслабляется во время мочеиспускания. Она приводит к снижению сократимости детрузора за счет усиления рефлекса напряжения. Чаще всего, но не всегда идиопатическая задержка мочи развивается у молодых женщин и характеризуется увеличением объема и активности/тонуса сфинктера, что может быть вызвано влиянием гормонов [545].

Альфа-адреноблокаторы, например псевдоэфедрин, часто содержащиеся в деконгестантах, могут вызывать функциональную обструкцию вследствие стимулирующего эффекта с последующим сокращением шейки мочевого пузыря и развитием задержки мочи [546].

Функциональная ИВО у женщин также может быть связана с неврологическими заболеваниями, которые не описываются в настоящих рекомендациях [9].

4.5.3. Классификация

4.5.3.1. Анатомическая инфравезикальная обструкция

Анатомическая ИВО развивается вследствие физического или механического препятствия оттоку мочи.

4.5.3.2. Функциональная инфравезикальная обструкция

Функциональная ИВО устанавливается при отсутствии анатомических или нейрогенных причин нарушения оттока мочи; как правило, связана с отсутствием расслабления или повышением тонуса шейки мочевого пузыря и/или сфинктера, а также мышц тазового дна (табл. 5).

В настоящих рекомендациях не описываются нейрогенные причины функциональной ИВО [9].

Таблица 5. Основные причины инфравезикальной обструкции у женщин

Функциональная ИВО	Анатомическая ИВО
<ul style="list-style-type: none">• Первичная обструкция шейки мочевого пузыря• Дисфункциональное мочеиспускание• Идиопатическая задержка мочи (синдром Фаулера)	<ul style="list-style-type: none">• Стриктура уретры• Антистрессовые операции• Пропалс ОМТ• Дивертикул уретры• Карункул уретры• Злокачественные опухоли уретры• Парауретральные образования

4.5.3.3. Рекомендации по классификации инфравезикальной обструкции

Рекомендация	СР
Необходимо использовать стандартизированную классификацию ИВО у женщин (анатомическая или функциональная), в том числе в исследованиях при описании характеристик пациенток	Сильная

4.5.4. Диагностика

Хотя диагноз ИВО у женщин устанавливается по результатам исследования «давление – поток», его можно заподозрить при клиническом исследовании или по данным неинвазивных методов.

4.5.4.1. Сбор анамнеза

При сборе анамнеза можно выявить различные СНМ, не только относящиеся к фазе мочеиспускания. Женщины могут обращаться только после развития осложнений ИВО, включая рецидивные ИМВП, хроническую задержку мочи или острые/хронические болезни почек [535]. В литературе представлены противоречивые данные по роли симптомов в диагностике ИВО. Авторы одноцентрового ретроспективного исследования, включавшего 587 женщин, у 38 из которых была диагностирована ИВО, пришли к выводу, что одних симптомов для постановки диагноза недостаточно и требуется уродинамическое исследование [547]. В другом ретроспективном исследовании оценивали 57 женщин предменопаузального возраста с вызывающими беспокойство СНМ. Согласно результатам, у женщин с нарушением функции мочевого пузыря чаще встречалось ургентное недержание мочи, а при нарушениях фазы мочеиспускания был выше показатель симптомов и домена миктурических симптомов шкалы American Urological Association Symptom Index (AUASI) [548]. Сложности при оценке роли симптомов связаны с тем, что у многих женщин с ИВО также имеются другие уродинамические изменения. В крупном исследовании, включавшем более 5000 женщин с СНМ, ИВО установлена в 163 случаях, и в 54% случаев выявлены сопутствующие нарушения [549]. Аналогично, в исследовании пациенток с первичным диагнозом стрессового недержания мочи ($n = 101$) частота ИВО (на основании $Q_{\text{макс}} < 12$ мл/сек и максимального давления детрузора при $Q_{\text{макс}} > 25$ см H₂O) составила 16% [550]. Согласно результатам обоих исследований, симптомы не позволяли дифференцировать различные диагнозы. СНМ достаточно чувствительны к изменениям на фоне лечения ИВО. В проспективном исследовании, включавшем 53 женщины с клиническими признаками расстройств мочеиспускания, у 12 из 16 пациенток уменьшилась выраженность симптомов после хирургического лечения [551].

4.5.4.2. Клиническое обследование

К настоящему времени не опубликовано работ, посвященных оценке физикального исследования у женщин с подозрением на ИВО. Тем не менее общепринято, что физикальное исследование является основной частью обследования, поскольку позволяет осмотреть уретру и влагалище на предмет возможных причин обструкции, а также исключить патологию тазового дна, которая может приводить к функциональной ИВО.

4.5.4.3. Урофлоуметрия и объем остаточной мочи

Снижение $Q_{\text{макс}}$ и/или чувство неполного опорожнения мочевого пузыря могут быть связаны со слабостью сокращений детрузора или наличием ИВО, функциональной или анатомической. В ретроспективном исследовании ($n = 157$) оценивали возможность дифференцировать два типа ИВО с помощью урофлоуметрии [542]. Авторы пришли к выводу, что, несмотря на совпадение многих показателей, $Q_{\text{макс}}$ ниже при анатомической обструкции. В крупном ретроспективном анализе изучали роль урофлоуметрии и ООМ. У 800 из более чем 1900 пациенток с СНМ при уродинамическом исследовании диагностирована ИВО [552]. Частота функциональной ИВО была более чем в 6 раз выше, чем анатомической/механической, что не соответствует результатам большинства других эпидемиологических исследований по ИВО у женщин. Авторы показали, что, хотя на основании скорости мочеиспускания нельзя точно диагностировать ИВО, ООМ >200 мл позволяет дифференцировать дисфункцию шейки мочевого пузыря от других причин ИВО с площадью под ROC-кривой 0,69. Напротив, в ретроспективном исследовании, включавшем 101 женщину со стрессовым недержанием мочи, наблюдалась хорошая корреляция между изменениями на урофлоуметрии и уродинамическим диагнозом обструкции ($\phi = 0,718$, $p < 0,0001$) [550]. В проспективном исследовании оценивали более 50 женщин с расстройствами мочеиспускания. Примерно у 40% пациенток изменился тип кривой на урофлоуметрии, но только у 52% из них подтверждена ИВО при исследовании «давление – поток» [55126].

4.5.4.4. Ультразвуковое исследование

Основная роль УЗИ у женщин с ИВО заключается в диагностике возможных осложнений, например утолщения стенки мочевого пузыря или гидронефроза. В проспективном исследовании типа «случай – контроль» оценивали диагностические возможности УЗИ у 27 пациенток с цистоскопически подтвержденной обструкцией шейки мочевого пузыря [553]. При сравнении эластографии сдвиговой волны и акустического воздействия силового импульса в диагностике ИВО у женщин авторы небольшого исследования пришли к выводу о более высокой точности второго метода, но при этом наиболее эффективной была их комбинация. Роль УЗИ также оценивали в исследовании, включавшем всего 15 женщин с уродинамически подтвержденной ИВО [554]. Согласно результатам, трансвагинальное УЗИ позволяет визуализировать закрытую шейку мочевого пузыря во время попытки осуществить мочеиспускание, поэтому данный метод эффективен в оценке возможных причин ИВО у женщин, например первичной обструкции шейки мочевого пузыря.

4.5.4.5. Магнитно-резонансная томография

Роль МРТ в обследовании женщин с подозрением на ИВО до конца не определена. Хотя метод позволяет оценить анатомию структур таза, в литературе нет публикаций о его применении для диагностики ИВО. У пациентов со стриктурой уретры на МРТ можно определить степень периуретрального фиброза, хотя его прогностическое и клиническое значение неизвестно [555].

4.5.4.6. Электромиография

Электромиография (ЭМГ) активно изучается в подгруппе женщин с ИВО, связанной с идиопатической задержкой мочи и отсутствием расслабления сфинктера уретры на фоне высокого тонуса (синдром Фаулера). Изменение активности может быть вызвано отсутствием расслабления сфинктера, повышением уретрального давления и, посредством усиления рефлекса напряжения, плохой чувствительностью мочевого пузыря и снижением силы сокращения детрузора [544, 556]. Специфические изменения на ЭМГ у пациентов с высоким тонусом и отсутствием расслабления сфинктера включают сложные повторяющиеся разряды и замедление залпов, хотя они также встречаются у здоровых лиц без симптомов [557, 558]. В анализ женщин с расстройствами мочеиспускания включено 65 исследований, но лишь в отдельных публикациях оценивали диагностическую роль ЭМГ [495]. Авторы пришли к выводу, что во время мочеиспускания или при отсутствии расслабления сфинктера может наблюдаться повышение активности мышц тазового дна на ЭМГ, что в сочетании с результатами исследования «давление – поток» позволяет дифференцировать функциональную и анатомическую обструкцию. В ретроспективное исследование включено 157 женщин с примерно одинаковой частотой функциональной и анатомической обструкции. Согласно результатам, низкая активность на ЭМГ характерна для анатомической обструкции [542]. Дополнительные нейрофизиологические тесты, включая ЭМГ анального сфинктера, оценку бульбокавернозного рефлекса и вызванных сенсорных потенциалов срамного нерва, позволяют оценить целостность корешков соматических нервов S2–4, однако их клиническое значение у женщин с ИВО, не связанной с неврологическими заболеваниями, не изучено [544].

4.5.4.7. Уретроцистоскопия

Уретроцистоскопия применяется для визуализации анатомической/механической обструкции и дает информацию о ее природе, локализации и степени выраженности. Поскольку анатомическую ИВО могут вызывать злокачественные опухоли органов таза, уретроцистоскопия является обязательным этапом обследования. У женщин с ИВО, связанной со стриктурой уретры, эффективна калибровка просвета. В литературе описаны различные пороговые значения, от 14 до 20 Ch [559].

4.5.4.8. Уродинамическое и видеоуродинамическое исследование

Исследование «давление – поток» является краеугольным камнем диагностики ИВО. Характерные изменения включают сочетание низкой скорости мочеиспускания и высокого давления детрузора [543]. Несмотря на общепринятые критерии ИВО и ряд публикаций по роли уродинамического исследования у мужчин [560], уродинамические критерии ИВО у женщин остаются предметом дискуссий [540]. В течение последних 20 лет разработан ряд критериев, но ни один из них не считается стандартным из-за отсутствия валидации [540, 561]. Одной из самых часто применяемых является номограмма Blaivas и Groutz, в которой учитываются Q_{\max} и максимальное давление детрузора, измеренное во время уродинамического исследования [562], однако она переоценивает обструкцию [563]. Nitti и соавт. предложили добавлять флюороскопическое изображение в качестве видеоуродинамического критерия обструкции, который стали часто применять [77]. Следует отметить, что оба метода не валидированы, в том числе не определена их прогностическая значимость в отношении результатов лечения [75].

В крупном ретроспективном исследовании, включавшем 1914 пациентов, у 810 из которых диагностирована ИВО, при анализе ROC-кривой определен ряд уродинамических критериев для повышения диагностической точности видеоуродинамического исследования [552]:

- $P_{\text{дет}}$ при Q_{\max} 30 см H_2O и выше для дифференцирования ИВО от дисфункции мочевого пузыря и нормальных результатов (площадь под ROC-кривой 0,78);
- число Abrams-Griffith более 30 для дифференцирования анатомической и функциональной ИВО (площадь под ROC-кривой 0,66);
- $P_{\text{дет}}$ при Q_{\max} 30 см H_2O и выше в дифференциации дисфункционального мочеиспускания и плохого расслабления наружного сфинктера (площадь под ROC-кривой 0,93).

Авторы менее крупных исследований с аналогичной методологией пришли к выводу, что ни исследование «давление – поток», ни симптомы по отдельности не позволяют диагностировать обструкцию у женщин [564], в связи с чем требуется независимая валидация любых предложенных пороговых значений.

Недавно Solomon и Greenwell разработали номограмму для диагностики ИВО у женщин, которая напоминает номограмму ICS для ИВО у мужчин [565]. Она позволяет рассчитать женский индекс ИВО с помощью формулы, сильно напоминающей формулу для мужчин: $BOOIf = P_{\text{дет}}$ при $Q_{\max} - 2,2 \times Q_{\max}$. При этом отличается ее интерпретация:

- $BOOIf < 0$: вероятность обструкции $< 10\%$;
- $5 < BOOIf < 18$: неоднозначный показатель, вероятность обструкции не менее 50% ;
- $BOOIf > 18$: вероятность обструкции 90% .

Номограмма Solomon–Greenwell первой прошла валидацию. В исследовании 21 последовательной женщины, которым проводилось лечение ИВО, авторы показали улучшение всех уродинамических параметров (Q_{\max} , $P_{\text{дет}}$ при Q_{\max} , $BOOIf$) у женщин с отсутствием симптомов после операции [566]. В проспективном исследовании, включавшем 103 пациентки, предложен другой уродинамический параметр – площадь под кривой давления детрузора во время мочеиспускания (с поправкой на объем мочеиспускания) [567]. Авторы пришли к выводу, что данный показатель обладает самой высокой дискриминирующей способностью в диагностике ИВО у женщин. Внешней валидации этого метода не проводилось.

Микционная цистоуретрография, а также ее комбинация с исследованием «давление – поток» позволяют оценить локализацию обструкции. Типичные изменения включают:

- рентгенологические признаки обструкции между шейкой мочевого пузыря и дистальным отделом уретры на фоне стойкого сокращения детрузора [77];
- отсутствие изменения формы шейки мочевого пузыря на воронкообразную/наличие ригидной шейки при первичной обструкции;
- проксимальное расширение с дистальным сужением уретры у женщин со стриктурой или гипертономусом мышц тазового дна.

4.5.4.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике инфравезикальной обструкции

Резюме по данным литературы	УД
Для точного диагноза ИВО у женщин недостаточно сбора анамнеза и оценки СНМ	3
Урофлоуметрия не позволяет с высокой точностью диагностировать ИВО у женщин	3
УЗИ не позволяет с высокой точностью диагностировать ИВО у женщин	2b
ЭМГ недостаточно, чтобы с высокой точностью постановить диагноз ИВО женщинам, хотя ее можно использовать в комбинации с исследованием «давление – поток» и для дифференциации анатомической и функциональной обструкции	3
Стандартным методом диагностики ИВО у женщин является уродинамическое исследование, включая видеофлюороскопию	3

Рекомендации	СР
При подозрении на ИВО у женщин необходимо проводить сбор анамнеза и выполнить тщательное физикальное исследование	Сильная
Для диагностики ИВО у женщин недостаточно одной урофлоуметрии	Сильная
При подозрении на анатомическую ИВО у женщин показана уретроцистоскопия	Сильная
При подозрении на ИВО у женщин показано уродинамическое исследование	Сильная

4.5.5. Лечение

Различные методы лечения направлены на снижение инфравезикального сопротивления для улучшения оттока мочи, опорожнения мочевого пузыря и уменьшения выраженности миктурических и накопительных симптомов [75, 540, 561]. Выбор метода лечения, как правило, зависит от причины обструкции.

4.5.5.1. Консервативное лечение

4.5.5.1.1. Изменение образа жизни

Целью поведенческой терапии является улучшение или коррекция неправильных привычек мочеиспускания посредством анализа и изменения связи между симптомами и окружающей средой, образом жизни и привычками. Поведенческая терапия обычно направлена на индивидуальные потребности, симптомы и обстоятельства пациента и может включать такие элементы, как обучение нормальному мочеиспусканию, самоконтролю симптомов и изменению факторов образа жизни, которые могут влиять на симптомы, избеганию запоров и изменению техники мочеиспускания. В конечном счете данные методики направлены на улучшение координации и синергизма детрузора и сфинктера [75, 540, 561].

Подавляющее большинство отдельных компонентов самолечения не оценивалось в исследованиях, и большинство рекомендаций составлены по результатам консенсуса. Общие мероприятия, описанные выше, могут способствовать устранению симптомов ИВО, но их количественный эффект оценить невозможно.

4.5.5.1.2. Тренировка мышц тазового дна ± петля биологической обратной связи

ТМТД направлена на улучшение функции мышц тазового дна и стабильности уретры. В контексте ИВО физиотерапия помогает обучить пациентов расслаблять мышцы тазового дна и поперечнополосатый сфинктер во время мочеиспускания. Сокращение мышц, особенно у женщин с дисфункцией тазового дна, позволяет значительно снизить давление покоя во влагалище и поверхностную активность на ЭМГ [514]. В 12-недельном исследовании ТМТД у женщин постменопаузального возраста показано увеличение скорости расслабления и снижение тонуса после сокращения мышц [515].

Как отмечалось в разделе, посвященном гипоактивному мочевому пузырю (4.4.4.1.2), большинство исследований по ТМТД при дисфункциональном мочеиспускании проводились у детей.

В серии наблюдений описано улучшение расслабления мышц тазового дна и мочеиспускания после ТМТД с биологической петлей обратной связи, подтвержденное расширением проксимального отдела уретры на микционной цистоуретрографии и гиперактивностью мышц тазового дна или наружного сфинктера при ЭМГ во время мочеиспускания. В данном исследовании не описаны клинические результаты [568].

4.5.5.1.3. Электрическая стимуляция

Применение электродов, которые обеспечивают контролируемые сокращения и расслабление мышц тазового дна, теоретически может способствовать расслаблению наружного сфинктера и тазового дна, хотя в литературе не изучалась эффективность данного метода у женщин с ИВО.

4.5.5.1.4. Использование вагинального пессария

Интравагинальные устройства, например пессарии, используют с целью устранения миктурических симптомов и улучшения опорожнения мочевого пузыря за счет физической коррекции обструкции, вызванной пролапсом ОМТ. В проспективном исследовании у 17 из 18 пациенток (94%) с цистоцеле III–IV стадии и диагностированной при уродинамическом исследовании ИВО (Рдет при $Q_{\max} > 25$ см H_2O , $Q_{\max} < 15$ мл/сек) восстановилось адекватное мочеиспускание после установки пессария. Авторы не описали других результатов [569]. В литературе не представлено отдаленных показателей эффективности вагинальных пессариев при ИВО.

4.5.5.1.5. Устройства для сбора мочи

Устройства для сбора мочи включают абсорбирующие изделия, которые носят пациенты. Женщины с ИВО используют их для социального удержания мочи в случае хронической задержки и парадоксальной ишурии. Устройства для сбора мочи обычно применяются в виде временной меры. К настоящему времени не опубликовано исследований по результатам или осложнениям при использовании устройств для сбора мочи в лечении ИВО у женщин. Несмотря на отсутствие исследований, посвященных только пациенткам с ИВО, во многих публикациях изучали женщин с недержанием мочи, причиной которого могла быть ИВО.

4.5.5.1.6. Катетеризация

При большом количестве остаточной мочи вследствие ИВО можно устранить обструкцию, дренируя мочу. Катетеризация может иметь лечебную цель или проводиться в качестве дополнения к бужированию, уретротомии или рассечению шейки мочевого пузыря. Существует два способа катетеризации – чистая периодическая самокатетеризация или установка постоянного катетера [116].

В случае развития транзиторных затруднений мочеиспускания после антистрессовых операций в большинстве случаев можно выполнить краткосрочную катетеризацию. Части женщин с хронической задержкой мочи можно проводить чистую периодическую катетеризацию или установить постоянный катетер [495].

В небольшом РКИ изучали эффективность чистой периодической самокатетеризации для профилактики рецидива после внутренней оптической уретротомии по поводу стриктуры уретры. В лечебной группе самокатетеризацию проводили два раза в день в течение недели, один раз в день в течение 4 недель и далее один раз в неделю в течение 7 недель после уретротомии. В группе катетеризации чаще отсутствовал рецидив стриктуры, диагностированный по уретрографии и урофлоуметрии через 12 недель после операции (78,5 и 55,4%) [570]. Эти данные совпадают с результатами Кокрейновского систематического обзора, в котором показано снижение риска рецидива при самостоятельном бужировании у мужчин со стриктурой уретры [571].

В исследовании, включавшем 20 женщин с дисфункцией мочеиспускания после TVT, которым проводилась программная самокатетеризация, общая частота устранения симптомов составила 59% (ООМ < 100 мл). У половины пациенток сохранилось нормальное мочеиспускание в течение 12 недель [572].

При опросе удовлетворенности чистой периодической самокатетеризацией/бужированием, включавшем 188 пациентов, из которых у 38 больных была стриктура уретры, частота положительных результатов (довольны или удовлетворены) во всей группе составила 54,3%. У 28,2% женщин были смешанные чувства, а 9,6% были несчастливы. Авторы не проводили отдельного анализа подгруппы пациенток с ИВО [573].

4.5.5.1.7. Интрауретральные устройства

Интрауретральные устройства представляют собой короткий силиконовый катетер, имеющий внутренний клапан и помповый механизм, устанавливаемый в уретру. Клапанный механизм управляется с помощью внешнего устройства, позволяющего активировать клапан и опорожнить мочевой пузырь. В конце мочеиспускания помпа перестает вращаться и клапан закрывается, чтобы обеспечить удержание мочи. Данное устройство заменяют один раз в месяц.

Только в одном исследовании описано применение данного устройства у 92 женщин с расстройствами мочеиспускания различной этиологии, включая рассеянный склероз, операции на малом тазу, лучевую терапию ОМТ, сахарный диабет, стеноз позвоночного канала или повреждение спинного мозга. В 60% случаев потребовалось удаление устройства из-за дискомфорта, подтекания мочи или технических сложностей. При отдаленном наблюдении еще 20% пациенток отказались от устройства. Остальные женщины были удовлетворены лечением, и ООМ составил < 100 мл. Нежелательные явления включали миграцию устройства в мочевой пузырь ($n = 6$) и симптоматические ИМВП ($n = 4$) [574, 575]. В литературе отсутствуют отдаленные данные по применению уретральных вставок.

4.5.5.1.8. Экстракорпоральная магнитная стимуляция

Во время экстракорпоральной магнитной стимуляции пациент сидит на устройстве, которое обеспечивает постоянные сокращения и расслабления мышц тазового дна за счет повторной магнитной стимуляции двигательных нервных волокон. Экстракорпоральная магнитная стимуляция способствует сокращению мышц тазового дна с их последующим расслаблением с заданной частотой и интервалом. В последующем пациенты могут научиться самостоятельно сокращать или расслаблять мышцы, тем самым развивая способность расслаблять тазовое дно во время мочеиспускания [576].

В небольшом проспективном нерандомизированном исследовании ($n = 60$) сравнивали алфузозин с электромагнитной стимуляцией и комбинацию двух методов у женщин с функциональной ИВО. Авторы показали увеличение Q_{\max} и уменьшение показателя шкалы IPSS во всех группах, но на фоне комбинированной терапии улучшение качества жизни по шкале IPSS было более выраженным [576].

4.5.5.1.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по консервативному лечению инфравезикальной обструкции

Резюме по данным литературы	УД
ТМТД с биологической петлей обратной связи приводит к расслаблению мышц тазового дна и наружного сфинктера уретры у женщин с дисфункциональным мочеиспусканием	3
В литературе не опубликовано данных по эффективности электростимуляции в лечении ИВО у женщин	Не доступно
Вагинальный пессарий позволяет повысить эффективность мочеиспускания у женщин с цистоцеле 3–4-й степени и ИВО	3
Регулярная чистая периодическая самокатетеризация после уретротомии эффективна в профилактике рецидива стриктуры уретры	1b
Чистая периодическая самокатетеризация у женщин с расстройствами мочеиспускания после операции TVT позволяет устранить симптомы в 59% случаев	3
При использовании интрауретральных устройств уменьшается ООМ, но в большинстве случаев требуется их удаление из-за осложнений	3
У женщин с функциональной ИВО экстракорпоральная магнитная стимуляция в комбинации с алфузозином превосходит по эффективности данные методы в виде монотерапии	2a

Рекомендации	СР
ТМТД у женщин с ИВО направлена на расслабление мышц	Слабая
Приоритетом исследований должно быть изучение механизмов и влияния ТМТД на координированное расслабление мышц во время мочеиспускания	Сильная
Женщинам с цистоцеле 3–4-й степени и ИВО можно предложить вагинальный пессарий, если имеются противопоказания или они отказываются от других методов лечения	Слабая
Женщинам с ИВО можно предложить устройства для сбора мочи при развитии недержания, но не в качестве метода лечения	Слабая
Женщинам со стриктурой уретры или ИВО, связанной с антистрессовыми операциями, показана чистая периодическая катетеризация	Слабая
Женщинам с ИВО не показана установка интрауретральных устройств	Сильная

4.5.6. Фармакологическое лечение

4.5.6.1. Альфа-блокаторы

Считается, что альфа-блокаторы позволяют устранить СНМ, связанные с ИВО у женщин, за счет расслабления гладких мышц шейки мочевого пузыря, приводящего к уменьшению инфравезикального сопротивления [577].

В систематические обзоры по применению альфа-блокаторов у женщин, как правило, включают исследования, в которых участвовали пациентки с СНМ и расстройствами мочеиспускания. Не во всех исследованиях требовалось подтверждение ИВО [578, 579]. В обзорах показано уменьшение выраженности симптомов и улучшение уродинамических параметров на фоне приема альфа-блокаторов [578–580]. В метаанализе 14 РКИ, посвященных сравнению альфа-блокаторов

и плацебо у женщин с СНМ, выявлено уменьшение выраженности симптомов в лечебной группе (среднее отклонение -1,60; $p = 0,004$), хотя при этом отсутствовали различия в $Q_{\text{макс}}$ ООМ и нежелательных явлениях [578]. Это противоречит результатам проспективных исследований без группы сравнения, в которых наблюдается уменьшение выраженности миктурических и накопительных симптомов, показателя шкалы беспокойности и улучшение уродинамических параметров ($Q_{\text{макс}}$ ООМ, $R_{\text{дет}}$ при $Q_{\text{макс}}$ максимальное давление закрытия уретры) на фоне приема альфа-блокаторов по сравнению с исходным уровнем [521, 522, 581–583].

В систематическом обзоре по применению альфа-блокаторов у женщин с ИВО, проведенном рабочей группой, найдено одно плацебоконтролируемое РКИ, одно РКИ, посвященное сравнению двух типов альфа-блокаторов, и шесть проспективных исследований без группы сравнения. В единственном плацебоконтролируемом РКИ представлен анализ подгруппы женщин с уродинамически подтвержденной ИВО (на основании номограммы Bladder и Grouzt). Согласно результатам, через 8 недель терапии отсутствовали различия по изменению показателя шкалы IPSS, доменов шкалы IPSS, $Q_{\text{макс}}$ ООМ и данных дневника мочеиспусканий между группой алфузозина ($n = 58$) и плацебо ($n = 59$). Следует отметить, что авторы не проводили ЭМГ и/или микционную цистоуретрографию для дифференциации дисфункционального мочеиспускания и первичной обструкции шейки мочевого пузыря [584].

Лишь в одном РКИ сравнивали эффективность различных типов альфа-блокаторов. В небольшом исследовании с длительностью наблюдения 3 месяца, включавшем 37 женщин с показателем шкалы IPSS >8 баллов, $Q_{\text{макс}} <12$ мл/сек и ООМ >50 мл, сравнивали тамсулозин и празозин. В группе тамсулозина была выше удовлетворенность лечением (16/20 и 9/20). В обеих лечебных группах наблюдалось уменьшение показателя шкалы симптомов, однако авторы не проводили сравнения между группами. При этом в группе тамсулозина снижение показателя шкалы AUA было более выраженным. Нежелательные явления чаще встречались при приеме празозина (13 и 1) [585].

В небольшом нерандомизированном исследовании с тремя группами сравнивали монотерапию алфузозином и комбинацию алфузозина с электромагнитной стимуляцией у женщин с функциональной ИВО. В группе комбинированной терапии наблюдалось более выраженное уменьшение выраженности накопительных симптомов и улучшение качества жизни, чем в группе монотерапии [576].

4.5.6.2. Препараты, расслабляющие поперечнополосатые мышцы

Баклофен представляет собой агонист гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), который осуществляет свое действие через ГАМК-ергические интернейроны в интермедиолатеральном столбе крестцового отдела позвоночника, ответственные за расслабление поперечнополосатого сфинктера во время мочеиспускания. Интратекальное введение баклофена позволяет улучшить мочеиспускание у пациентов с повреждением спинного мозга. Кроме того, в исследованиях широко изучался пероральный прием препарата [561].

В плацебоконтролируемом РКИ с переходом между группами оценивали эффективность и безопасность четырехнедельного курса баклофена (10 мг 3 р/сут внутрь) у 60 женщин с ИВО, диагностированной по повышению активности на ЭМГ на фоне стойкого сокращения детрузора во время мочеиспускания. В группе баклофена наблюдалось снижение числа мочеиспусканий, $R_{\text{дет}}$ при $Q_{\text{макс}}$ и увеличение $Q_{\text{макс}}$ по сравнению с группой плацебо. При этом между группами не выявлено различий по ООМ, максимальной цистометрической вместимости и максимальному давлению закрытия уретры. Частота нежелательных явлений была сопоставимой, и самые частые жалобы включали сонливость, головокружение и тошноту. Важным ограничением исследования было отсутствие исходов, описываемых пациентами, для оценки симптомов и качества жизни [586].

В небольшой серии описаны результаты лечения 20 женщин с функциональной ИВО, которые получали баклофен 5 мг 3 р/сут внутрь в течение 12 недель. На фоне терапии наблюдалось увеличение объема порции мочи и эффективности мочеиспускания, однако $Q_{\text{макс}}$ $R_{\text{дет}}$ при $Q_{\text{макс}}$ ООМ и профиль уретрального давления не изменились. На фоне терапии не отмечено серьезных нежелательных явлений [587].

4.5.6.3. Эстрогены

При атрофическом уретрите, связанном с дефицитом эстрогенов, наблюдается относительное снижение податливости стенки уретры, которое может обуславливать обструкцию у женщин постменопаузального возраста. С теоретической точки зрения терапия эстрогенами должна быть эффективной, однако в литературе не опубликовано исследований по их применению для лечения ИВО у женщин.

4.5.6.4. Силденафил

Силденафил, ингибируя фосфодиэстеразу 5 типа, повышает уровень NO в сфинктере уретры у женщин, тем самым способствуя расслаблению уретры. В плацебоконтролируемом РКИ с переходом между группами, включавшем 20 женщин с частичной или полной задержкой мочи или обструктивным мочеиспусканием, высоким максимальным давлением закрытия уретры и повышенным объемом сфинктера по данным УЗИ (>1,6 см), не выявлено различий с группой плацебо, несмотря на улучшение показателей шкалы симптомов и уродинамических параметров по сравнению с исходным уровнем в группе силденафила [588].

4.5.6.5. Тиреотропин-рилизинг-гормон

Тиреотропин-рилизинг-гормон является нейротрансмиттером, который вызывает расслабление уретры [589]. Точный механизм действия не изучен.

В небольшом РКИ, включавшем 16 женщин с затрудненным мочеиспусканием, 8 пациенток (3 с ИВО) рандомизировали в группу 200 мкг в/в тиреотропин-рилизинг-гормона, а 8 (3 с ИВО) – в группу физиологического раствора. Между группами не выявлено различий по снижению длины функционального профиля и максимальному давлению закрытия уретры, несмотря на снижение показателей в лечебной группе по сравнению с исходным уровнем. Авторы не проводили анализ подгруппы женщин с ИВО [589].

4.5.6.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по фармакологическому лечению

Резюме по данным литературы	УД
Альфа-блокаторы позволяют уменьшить выраженность симптомов, но не влияют на уродинамические параметры по сравнению с плацебо	1a
Тамсулозин эффективнее празозина в уменьшении выраженности симптомов	1b
Неселективные альфа-блокаторы имеют высокую частоту нежелательных явлений	1b
Пероральный баклофен превосходит плацебо по увеличению Q_{\max} и Рдет при Q_{\max} , но не другим уродинамическим параметрам. Его влияние на симптомы плохо описано	1b
Силденафил не превосходит по эффективности плацебо в уменьшении выраженности симптомов или улучшении уродинамических параметров у женщин с ИВО	1b
В исследованиях, включавших женщин с нарушениями мочеиспускания смешанной этиологии, не выявлено различий в уродинамических параметрах между тиреотропин-рилизинг-гормоном и плацебо	1b

Рекомендации	СР
Селективные альфа-блокаторы показаны женщинам с функциональной ИВО по нерецептурным показаниям после обсуждения преимуществ и побочных эффектов	Слабая
Пероральный баклофен показан женщинам с ИВО, особенно при повышенной активности на ЭМГ и длительных сокращениях детрузора во время мочеиспускания	Слабая
Женщинам с ИВО можно назначать силденафил в рамках хорошо спланированного исследования	Сильная
Тиреотропин-рилизинг-гормон не показан для лечения ИВО у женщин	Сильная

4.5.7. Хирургическое лечение

4.5.7.1. Введение ботулотоксина в сфинктер

Ботулотоксин ингибирует пресинаптический выброс ацетилхолина, что приводит к снижению тонуса сфинктера уретры. Кроме того, считается, что он вызывает выброс норадреналина в уретре, препятствуя гиперактивности сфинктера [590].

В литературе представлены только небольшие серии наблюдений по применению ботулотоксина при ИВО у женщин. В большинстве исследований были смешанные популяции без анализа подгрупп или расстройства мочеиспускания могли быть связаны не только с ИВО. Ни в одном из исследований по введению ботулотоксина типа А не оценивали только женщин с ИВО.

В систематический обзор включено несколько небольших серий наблюдений, в которых женщинам с дисфункциональным мочеиспусканием периуретрально вводили различные дозы ботулотоксина типа А. Результаты свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов, ООМ и Рдет при мочеиспускании. В более крупных исследованиях у взрослых пациентов (мужчин и женщин, $n > 100$) эффективность составила 86–100% [590].

В двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ ($n = 73$) сравнивали введение ботулотоксина типа А в дозе 100 Ед и физиологического раствора. По сравнению с плацебо показано более выраженное снижение показателя шкалы IPSS и увеличение объема мочеиспускания у 31 пациента

(обоих полов) с дисфункциональным мочеиспусканием. Критерии включали вид шейки в форме волчка на флюороскопии, плохое расслабление сфинктера уретры на ЭМГ, нормальное или повышенное давление при мочеиспускании, низкую скорость мочеиспускания и/или прерывистую струю, ООМ >300 мл и низкую эффективность мочеиспускания. Между группами не выявлено различий по другим уродинамическим параметрам [591]. Авторы не проводили анализ подгруппы женщин.

В двух небольших сериях наблюдений женщин с ИВО описано введение ботулотоксина типа А в дозе 100 Ед в сфинктер. Результаты свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов, показателей шкал обеспокоенности и ООМ [544, 592]. В первом исследовании также описано увеличение $Q_{\text{макс}}$ и улучшение статического профиля уретрального давления [544]. Средний интервал без симптомов составил 16,8 недели [592]. Осложнения включали ИМВП и временную потребность в периодической катетеризации. Ни у одной из пациенток не развилось стрессового недержания мочи.

4.5.7.2. Стимуляция крестцового нерва

Стимуляция крестцового нерва представляет собой тип нейромодуляции, при котором осуществляется постоянная электростимуляция электродом, расположенным вдоль крестцового нерва, посредством имплантированного импульсного генератора. Считается, что электростимуляция снижает тонус уретры, а стимуляция крестцового нерва также позволяет блокировать ингибиторные афферентные импульсы от уретры, которые подавляют нормальные сокращения мочевого пузыря.

В литературе не опубликовано сравнительных исследований по нейромодуляции у женщин с ИВО. В большинство публикаций (ретроспективные серии) по женщинам с расстройствами мочеиспускания включали смешанные популяции пациенток, которым проводилось лечение по различным показаниям. В подгруппе женщин с задержкой мочи не выполнялось уродинамического определения характера задержки мочи или не представлено отдельных результатов по пациенткам с задержкой.

В анализе 60 женщин, которым проводилась стимуляция крестцового нерва по поводу задержки мочи, связанной с ИВО (профиль уретрального давления >100 см H₂O, повышенный объем сфинктера уретры >1,8 мл и изменения на ЭМГ со сложными повторяющимися разрядами и замедлением залпов), при среднем периоде наблюдения 4 года самостоятельное мочеиспускание было восстановлено в 72% случаев. У пациенток, которым по-прежнему требовалась чистая периодическая самокатетеризация до двух раз в день, уменьшилась потребность в ней (степень не указана). В исследовании описано 99 осложнений и проведены 63 ревизии. В половине случаев проводилась одноэтапная имплантация, а в половине – двухэтапная. При этом пропорция женщин, которым требовалась самокатетеризация, была выше в группе двухэтапной имплантации (27 и 17%). В группе одноэтапной имплантации чаще наблюдались осложнения (определялись как требующие госпитализации или ревизии по поводу отсутствия ответа и миграции электродов) [588]. В подгруппе из 32 пациенток с идиопатической задержкой мочи (синдром Фаулера) в одноцентровой серии по крестцовой нейромодуляции в 62,5% случаев наблюдалось уменьшение потребности в самокатетеризации более чем на 50% [593].

4.5.7.3. Операции при пролапсе органов малого таза

Пластика пролапса ОМТ позволяет разрешить ИВО за счет коррекции изгиба уретры, вызванного пролапсом, или устранения компрессии уретры тазовыми органами [75, 540, 561]. В литературе не опубликовано сравнительных исследований по пластике пролапса ОМТ у женщин с ИВО.

При ИВО, связанной с пролапсом ОМТ, можно выполнить корректирующие операции. По данным обзоров, в большинстве случаев после пластики цистоцеле наблюдается улучшение мочеиспускания [495, 594]. В многоцентровом проспективном исследовании, включавшем 277 женщин с симптоматическим пролапсом ОМТ 2-й стадии и выше, наблюдалось уменьшение выраженности симптомов и ООМ через год после операции [595].

В ретроспективном исследовании показано увеличение средней $Q_{\text{макс}}$ и снижение $R_{\text{дет}}$ при $Q_{\text{макс}}$ после лапароскопической сакрокольпопексии у женщин в возрасте ≥ 65 лет. Несмотря на улучшение показателя шкалы симптомов ГАМП (OABSS), изменений по шкале ICIQ-SF не выявлено [596].

В серии наблюдений, включавшей 35 женщин с пролапсом ОМТ III–IV стадии и ООМ >100 мл (в среднем 226 мл), ООМ после операции в 89% случаев составил <100 мл [597]. В другой серии наблюдений 39 женщинам с цистоцеле и миктурическими симптомами проводилась суспензия шейки мочевого пузыря с передней кольпоррафией. У 30 женщин (79%) достигнуто нормальное мочеиспускание, определявшееся как отсутствие обструктивных симптомов и ООМ <50 мл [598].

4.5.7.4. Бужирование уретры

Бужирование уретры подразумевает последовательное введение бужей в уретру для растяжения вызывающей обструкцию фиброзной ткани и расширения просвета. Бужирование считается мето-

дом первой линии при подозрении на стриктуру уретры [559]. Обычно проводится бужирование до 30–40 Ch. К настоящему времени не описано стандартной техники; описано бужирование до 43 Ch, хотя другие авторы бужируют до 30–35 Ch.

В систематический обзор по лечению стриктур уретры у женщин включено три исследования по бужированию уретры. В объединенном анализе ($n = 93$) средняя эффективность при бужировании до 41 Ch и среднем периоде наблюдения 46 месяцев составила 49%. Рецидив в среднем развивается через 12 месяцев. У женщин, которым ранее не проводилось лечения, эффективность (по мнению авторов) составила 58% по сравнению с 27,2% при рецидиве стриктуры после предыдущего бужирования [555].

В РКИ, включавшем 50 женщин с ГАМП и подтвержденной при уродинамическом исследовании ИВО ($Q_{\max} < 15$ мл/сек при объеме мочеиспускания > 100 мл и/или ООМ > 200 мл при отсутствии стриктуры уретры), сравнивали влияние цистоскопии и гидродистензии с бужированием уретры ($n = 22$) и только цистоскопии ($n = 28$) при длительности наблюдения 6 недель. Во второй группе цистоскопии чаще наблюдалось сохранение ургентности через 6 недель и 6 месяцев. В обеих группах не отмечалось улучшения уродинамических параметров. Следует с осторожностью интерпретировать более выраженное улучшение качества жизни по данным опросника King's Health Questionnaire (KHQ) у пациенток, которым не проводилось бужирование, учитывая исходно более высокий показатель. Кроме того, ни в одной из групп через 6 недель не наблюдалось изменений Q_{\max} , ООМ, объема мочеиспускания или P_{\det} при Q_{\max} , что ставит под сомнение роль этих двух методов в лечении ИВО. Кроме того, у 6 женщин развилось стрессовое недержание мочи (12%) [599].

В проспективном исследовании 86 женщин с первичной стриктурой уретры сравнивали бужирование по требованию и периодическое бужирование до 24 Ch (каждые 2 месяца). Результаты свидетельствуют об увеличении Q_{\max} и уменьшении ООМ, однако в группе периодического бужирования изменение было более выраженным [600]. В трех небольших сериях показано уменьшение выраженности симптомов и устранение ургентности и/или ургентного недержания мочи, но изменение Q_{\max} , ООМ и P_{\det} при Q_{\max} выглядит противоречивым. Эффект бужирования был нестойким, и большинству пациенток потребовалось дополнительное или повторное лечение [601–603].

Основным осложнением бужирования является усиление или появление стрессового недержания мочи, однако оно встречается реже, чем после уретротомии или уретропластики. Пациентки также описывают учащенное мочеиспускание и ургентность после бужирования [603].

4.5.7.5. Уретротомия

При уретротомии проводится рассечение уретры эндоскопически или уретротомом. Операция показана при сужении уретры и позволяет рассечь рубцовую ткань, вызывающую обструкцию [75, 540, 561, 603]. В литературе не проводилось сравнительных исследований по уретротомии при ИВО у женщин.

В проспективном исследовании 10 пациенток со стриктурой уретры оценивали изменение качества жизни после уретротомии до 40 Ch с последующим бужированием раз в неделю в течение 6 недель. Результаты свидетельствуют об улучшении показателя шкалы IPSS, качества жизни, объема мочеиспускания, Q_{\max} и ООМ через 6 месяцев. При длительном наблюдении (в среднем 82 месяца) сохранялось только уменьшение ООМ и улучшение качества жизни [601].

4.5.7.6. Рассечение/резекция шейки мочевого пузыря

Трансуретральное рассечение шейки мочевого пузыря позволяет уменьшить сопротивление за счет раскрытия гипертрофированных мышц шейки у женщин с первичной обструкцией. Операция включает один разрез на 12 часах, или два разреза на 5 и 7 часах, 2 и 10 часах, 3 и 9 часах, или четыре разреза на 3, 6, 9 и 12 часах с помощью резектоскопа и ножа Коллинза, холодного ножа или лазера. Ряд авторов дополнительно проводят резекцию шейки мочевого пузыря с 5 до 7 часов.

В литературе опубликованы исследования по рассечению или резекции шейки мочевого пузыря у женщин с ИВО без сравнительной группы. В обзоре публикаций по лечению обструкции шейки эффективность составила 76–100% [543].

В ретроспективном исследовании 17 женщин с ИВО сравнивали рассечение шейки с V-Y-реконструкцией по технике Несбита с помощью различных рентгенологических, эндоскопических и уродинамических методов. Результаты свидетельствуют о сопоставимом уменьшении выраженности симптомов и ООМ между двумя методами. При этом рассечение шейки дает преимущество по времени операции и катетеризации, рентгенологическим изменениям, переливанию крови и частоте осложнений [604].

В ряде проспективных серий наблюдений описано улучшение показателей шкалы IPSS, качества жизни, Q_{\max} , P_{\det} при Q_{\max} и ООМ по сравнению с исходным уровнем, вне зависимости от локализации разреза, типа энергии или длительности наблюдения [605–608].

В самой крупной серии наблюдений пациенток с первичной обструкцией шейки мочевого пузыря ($n = 84$; диагностированной по отсутствию изменения формы шейки во время микционной цистоуретрографии, $P_{\text{дет}} > 20$ см H_2O и $Q_{\text{макс}} < 12$ мл/сек) эффективность лечения составила 84,5% (улучшение показателей шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{\text{макс}}$ $P_{\text{дет}}$ при $Q_{\text{макс}}$) при среднем периоде наблюдения 27,4 месяца (6–78). Осложнения включали пузырно-влагалищный свищ (3,6%), стрессовое недержание мочи (4,7%) и стриктуру уретры (3,6%) [605].

В литературе не проводилось сравнения различных методов рассечения (локализации и длины разреза, техники – холодным ножом, электроинструментом, лазером; с или без резекции шейки). В исследовании, включавшем 84 пациентки, после выполнения разреза на 5 и 7 часах описано развитие пузырно-влагалищного свища и стрессового недержания мочи, в отличие от больных, которым проводили разрез на 2 и 10 часах [605].

Осложнения включают стрессовое недержание мочи, необходимость в повторной операции и рецидив. Частота послеоперационного стрессового недержания мочи составляет 3–33% [543].

4.5.7.7. Уретропластика/реконструкция уретры

При протяженных стриктурах у женщин проводится хирургическая реконструкция уретры. Описан ряд техник уретропластики с использованием вагинальных или лабиальных лоскутов, а также вагинальных и буккальных трансплантатов после рассечения фиброзной ткани, вызывающей обструкцию уретры [609]. Также применяются лоскуты мочевого пузыря [584] и тканевые трансплантаты, созданные с помощью тканевой инженерии [610].

В зависимости от положения заплата выделяют дорзальные, вентральные или циркулярные доступы. Дорзальный доступ лучше обеспечивает механическую поддержку и дает хорошо кровоснабжаемое ложе для лоскута или трансплантата, но сопровождается более высоким риском повреждения сфинктера и тел клитора. Хирурги лучше владеют вентральным доступом, который не требует обширной мобилизации уретры. При этом он чаще осложняется уретровлагалищными свищами, хотя точный риск неизвестен [559].

При анализе исследований эффективность уретропластики составляет 57–100% [611]. В объединенном анализе 6 исследований по применению вагинального или лабиального лоскута показана эффективность 91% при среднем периоде наблюдения 32 месяца. Уретропластика с использованием вагинального или лабиального трансплантата эффективна в 80% случаев при среднем периоде наблюдения 22 месяца.

В 7 исследованиях описано использование трансплантатов слизистой ротовой полости со средней эффективностью 94% при среднем периоде наблюдения 15 месяцев [559]. В обзоре исследований по дорзальной уретропластике буккальным трансплантатом эффективность составила 62–100% (объединенный показатель 86%) [612]. Частота рецидива стриктуры при среднем периоде наблюдения 32 месяца составляет 23,1% [611].

В ретроспективном сравнительном исследовании 10 женщин, которым проводилось бужирование, и 12 пациенток после дорзальной пластики лабиальным лоскутом на ножке «onlay» описано улучшение качества жизни, показателя шкалы симптомов AUA, ООМ и $Q_{\text{макс}}$. В группе уретропластики были выше показатели качества жизни и $Q_{\text{макс}}$ (17,0 и 12) [613]. Осложнения уретропластики включают стрессовое недержание мочи, urgency и усиление urgency недержания мочи.

4.5.7.8. Уретролиз

При развитии ИВО у женщин после антистрессовых операций может потребоваться хирургическое высвобождение уретры из рубцов с целью восстановления ее подвижности. Уретролиз может включать удаление периуретральных швов и рубцовой ткани.

В литературе не опубликовано сравнительных исследований по уретролизу. В сериях наблюдений эффективность определяли как увеличение скорости мочеиспускания и уменьшение ООМ, уменьшение выраженности или устранение симптомов и улучшение качества жизни или уродинамических параметров [614–616]. В одной из публикаций у 39% пациенток после уретролиза развилось стрессовое недержание мочи [616].

В другом исследовании ($n = 21$) показана связь сохранения СНМ с интервалом времени до уретролиза. При этом уретролиз проводили позже женщинам с накопительными и миктурическими симптомами в среднем через 17 месяцев после операции, чем пациенткам без жалоб (31 и 9 месяцев) [617].

4.5.7.9. Удаление/иссечение/рассечение/ослабление синтетических слингов

Хирургическое лечение женщин с ИВО после установки мидуретрального слинга включает ослабление, рассечение или разделение слинга, а также иссечение и/или его удаление [495].

В ряде небольших ретроспективных исследований с использованием различных методов ревизии (рассечение, частичное или полное иссечение) показана хорошая эффективность в уменьшении выраженности симптомов, восстановлении мочеиспускания, снижении ООМ и улучшении уродинамических параметров. Лишь у небольшого числа пациенток развился рецидив стрессового недержания, как правило в меньшей степени, чем до установки слинга. В исследованиях показано стойкое сохранение эффекта, включая удержание мочи.

У 63 женщин с расстройствами мочеиспускания и ООМ >100 мл после установки слинга сравнивали различные операции, включая ревизию (разделение (n = 46) или частичное иссечение (n = 13)) в виде монотерапии или комбинации с дополнительной антистрессовой операцией (n = 4). Общая эффективность хирургического лечения (ООМ <150 мл) составила 87%. При этом авторы не выявили различий между различными методиками. В группе частичного иссечения слинга без одновременной антистрессовой операции чаще требовалось лечение по поводу рецидива стрессового недержания мочи (23% и 2,2 и 0) [618].

4.5.7.9.1. Время ревизии слинга

У пациенток, которым проводится ревизия слинга в сроки позднее чем 180 дней после его установки, риск рецидива стрессового недержания мочи ниже, чем при операции в более ранние сроки (15 и 46%, p = 0,0008) [619].

4.5.7.10. Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению инфравезикальной обструкции

Резюме по данным литературы	УД
Введение ботулотоксина типа А в сфинктер позволяет уменьшить выраженность симптомов и улучшить уродинамические параметры	2
Стимуляция крестцового нерва способствует восстановлению самостоятельного мочеиспускания и снижению потребности в чистой периодической самокатетеризации у большинства женщин с ИВО, связанной с идиопатической задержкой мочи	3
При одноэтапной установке нейромодулятора выше риск осложнений и ревизии	3
Пластика пролапса ОМТ способствует уменьшению ООМ и выраженности СНМ	3
Бужирование уретры у женщин позволяет уменьшить выраженность симптомов ГАМП, но при этом не всегда наблюдается улучшение уродинамических параметров	1b
Программное бужирование более эффективно, чем бужирование по требованию	3
Бужирование уретры не дает стойкого эффекта, и при длительном наблюдении требуется повторное лечение	3
У женщин с ИВО внутренняя оптическая уретротомия с последующим периодическим бужированием позволяет уменьшить выраженность симптомов и улучшить уродинамические параметры	3
Рассечение шейки мочевого пузыря у женщин с ИВО приводит к уменьшению выраженности симптомов и улучшению уродинамических параметров	3
После рассечения шейки мочевого пузыря в редких случаях развиваются осложнения, включая пузырно-влагалищный свищ, стрессовое недержание мочи и стриктуру уретры	3
У женщин с ИВО, связанной со стриктурой уретры, эффективна уретропластика лоскутом или трансплантатом, которая позволяет значительно уменьшить выраженность симптомов, улучшить показатели качества жизни и уродинамические параметры по сравнению с исходным уровнем	3
Уретропластика превосходит бужирование уретры по влиянию на качество жизни и Q _{макс}	2
При длительном наблюдении показана высокая частота рецидива стриктур после уретропластики	3
Уретролиз у женщин с нарушениями мочеиспускания после антистрессовых операций позволяет уменьшить выраженность симптомов, улучшить показатели качества жизни и уродинамические параметры	
Отсроченное выполнение уретролиза может сопровождаться сохранением расстройств мочеиспускания	3
Ревизия слинга у женщин с задержкой мочи или нарушениями мочеиспускания и большим ООМ после антистрессовых операций позволяет уменьшить выраженность симптомов и ООМ, улучшить уродинамические параметры, а также восстановить самостоятельное мочеиспускание	3
Ревизия слинга связана с риском рецидива стрессового недержания мочи	3

Рекомендации	СР
Женщинам с функциональной ИВО показано введение ботулинического токсина типа А в сфинктер	Слабая
Женщинам с функциональной ИВО показана стимуляция крестцового нерва	Сильная
Коррекция пролапса ОМТ позволяет уменьшить выраженность нарушений мочеиспускания	Слабая
Женщинам со стриктурой уретры, вызывающей инфравезикальную обструкцию, показано бужирование, но следует обсудить высокую вероятность повторного лечения	Слабая
Женщинам с ИВО, вызванной стриктурой уретры, показана внутренняя оптическая уретротомия с последующим самостоятельным бужированием, но следует обсудить низкую отдаленную эффективность и риск стрессового недержания мочи	Слабая
Бужирование уретры или уретротомия не показаны для лечения ИВО, связанной с установкой синтетического слинга, из-за риска эрозии слинга через уретру	Слабая
Следует информировать женщин о низкой отдаленной эффективности внутренней оптической уретротомии (только в отношении ООМ и качества жизни)	Слабая
Женщинам с ИВО, вызванной склерозом шейки мочевого пузыря, показано рассечение шейки	Слабая
Следует информировать женщин, которым планируется рассечение шейки мочевого пузыря, о небольшом риске развития стрессового недержания мочи, пузырно-влагалищного свища или стриктуры уретры	Сильная
Женщинам с ИВО, связанной с рецидивом стриктуры уретры после первичного лечения, показана уретропластика	Слабая
Следует информировать женщин о возможном рецидиве стриктуры в отдаленные сроки после уретропластики	Слабая
Женщинам с затрудненным мочеиспусканием после антистрессовых операций показан уретролиз	Слабая
При развитии задержки мочи или выраженных затруднений мочеиспускания после установки слинга показана ревизия (иссечение рубцов, рассечение, частичное или полное удаление)	Сильная
Следует информировать женщин о риске рецидива стрессового недержания мочи после ревизии слинга и необходимости проведения повторной/одновременной антистрессовой операции	Сильная

4.5.8. Наблюдение

Учитывая риск ухудшения мочеиспускания или нарушения функции почек при сохранении и прогрессировании обструкции, женщинам с ИВО показано регулярное наблюдение, в особенности после лечения для исключения рецидива. После лечения (например, бужирования, уретротомии или уретропластики) обследование проводится для исключения рецидива стриктуры.

4.6. Ноктурия

Согласно определению ICS 2002 г., ноктурия представляет собой жалобу пациента на необходимость пробуждения в ночное время один и более раз, чтобы осуществить мочеиспускание. В 2019 г. вышло количественное определение ноктурии: «количество раз, которое пациент должен пробуждаться в течение основного периода сна от момента засыпания до начала бодрствования» [620]. В систематический обзор, проведенный рабочей группой ЕАУ по недержанию мочи, включены публикации до 2017 г. включительно [596]. В 2020 г. выполнен дополнительный поиск, при котором найдены дополнительные публикации.

4.6.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Распространенность ноктурии варьирует в зависимости от возраста. У женщин в возрасте 20–40 лет показатели составляют 4–18% (два и более эпизодов за ночь) по сравнению с 28–62% в возрасте 70 лет и старше [621]. По данным исследования 1000 взрослых лиц, проживающих в домах престарелых, частота ноктурии у женщин связана с возрастом, афроамериканской расой, недержанием мочи в анамнезе, отеками нижних конечностей и артериальной гипертензией [622]. При анализе более 5000 взрослых лиц в возрасте 30–79 лет частота ноктурии составила 28%, а дополнительными факторами риска были повышенный индекс массы тела, заболевания сердца, сахарный диабет 2-го типа и прием диуретиков [623]. В систематическом обзоре и метаанализе с умеренным качеством данных по системе GRADE показано, что увеличение встречаемости ноктурии при артериальной гипертензии более

выражено у лиц негроидной и азиатской расы (в 1,2–1,3 раза), вне зависимости от возраста и индекса массы тела [624]. Согласно результатам другого систематического обзора с умеренным качеством данных по системе GRADE, ноктурия связана с 1,2-кратным повышением риска падений и 1,3-кратным повышением риска переломов [625]. Авторы систематического обзора и метаанализа пришли к выводу, что ноктурия связана с повышением риска летального исхода в 1,3 раза [600].

Ноктурия имеет многофакторную этиологию, которая включает урологические и неврологические причины. К урологическим состояниям, при которых может развиваться ноктурия, относят ГАМП, ИВО, гипоактивность детрузора и дисфункциональное мочеиспускание. Неврологические причины включают полиурию (в том числе ночную полиурию), застойную сердечную недостаточность, апноэ во сне, синдром беспокойных ног, заболевания периферических сосудов, прием пищи в ночное время, гравитационные отеки и избыточный прием жидкости [626]. Учитывая различную этиологию ноктурии, описан ряд возможных патофизиологических механизмов, включая: (1) полиурию (сахарный диабет, первичная полидипсия, несахарный диабет); (2) ночную полиурию (поведенческая, периферические отеки, обструктивное апноэ во сне, глюкозурия, гормональные нарушения и заболевания сердца); (3) снижение вместимости мочевого пузыря (синдром ГАМП/гиперактивность детрузора, дисфункция тазового дна, ИВО, фармакологические препараты, камни нижних мочевыводящих путей или опухоли, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря); и (4) первичные или вторичные нарушения сна [627].

У женщин постменопаузального возраста относительный дефицит эстрогенов способствует реализации патофизиологических механизмов развития ноктурии [628].

4.6.2. Классификация

Классификация ноктурии зависит от информации, полученной из дневников мочеиспускания. Ряд параметров считаются особенно важными [629]:

- объем ночного диуреза – общий объем мочи в ночное время (включая первое утреннее мочеиспускание, но без учета последнего мочеиспускания перед сном);
- максимальный объем мочеиспускания – самый большой объем мочеиспускания за 24 часа;
- индекс ноктурии – объем ночного диуреза, разделенный на максимальный объем мочеиспускания;
- индекс ночной полиурии – объем ночного диуреза, разделенный на объем суточного диуреза;
- образование мочи в ночное время – объем ночного диуреза, разделенный на длительность сна в часах.

После анализа данных параметров можно классифицировать ноктурию в зависимости от физиологических отклонений, которые могут ее вызывать:

- полиурия;
- ночная полиурия;
- уменьшение вместимости мочевого пузыря;
- нарушения сна.

4.6.3. Диагностика

Обследование пациентов с ноктурией включает тщательный сбор анамнеза и физикальное исследование с акцентом на расстройства сна, питьевой режим, сопутствующие СНМ, заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, почек, урологический анамнез и прием лекарственных препаратов [629]. Существует ряд специфических шкал, включая ICI Questionnaire-nocturia, Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QoL) и Nocturia Impact Diary, часть из которых разработаны для мужчин. Кроме того, для выявления причин ноктурии разработано несколько скрининговых инструментов, например Targeting the individual's Aetiology of Nocturia to Guide Outcomes (TANGO) [630–632].

Дневники мочеиспусканий представляют собой важнейший метод диагностики у любого пациента с ноктурией, и дальнейшее обследование зависит от полученной информации. Анализ дневников позволяет рассчитать параметры, описанные в разделе 4.6.2. Низкая вместимость мочевого пузыря проявляется снижением объема порций мочи в течение только ночных часов или на протяжении всех суток. Данная информация позволяет заподозрить урологические расстройства, такие как ГАМП, ИВО или гипоактивность детрузора. Глобальная полиурия определяется как объем суточного диуреза более 40 мл/кг [633] и может встречаться при сахарном или несахарном диабете. Критерии ночной полиурии зависят от возраста: пороговый показатель для объема ночного диуреза у лиц до 65 лет – 20%, старше 65 лет – 33%. Ночная полиурия развивается при нарушениях циркадного ритма, сердечно-сосудистых заболеваниях, апноэ во сне или расстройствах сна [629]. По данным крупного исследования, проведенного в европейских и американских клиниках

и включавшего почти 2000 пациентов, ночная полиурия является причиной ноктурии у 89% пациентов, которым проводится лечение по поводу СНМ (например, ГАМП или доброкачественное увеличение предстательной железы) [634].

В качестве альтернативы у мужчин изучали дневники мочеиспусканий, заполняемые только в ночное время [635]. Результаты свидетельствуют о приемлемой чувствительности и специфичности дневника ночных мочеиспусканий по сравнению со стандартным дневником в отношении большинства параметров. Дневники ночных мочеиспусканий не позволяют диагностировать суточную полиурию, и они не прошли валидацию у женщин.

4.6.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике ноктурии

Резюме по данным литературы	УД
Сбор анамнеза является важнейшей частью обследования женщин с ноктурией	4
Специализированные опросники чувствительны к изменению симптомов	3
Дневники мочеиспусканий позволяют рассчитать важные индексы и в ряде случаев выявить причину ноктурии	3
Дневники мочеиспусканий, заполняемые только в ночное время, оценивали исключительно у мужчин	3

Рекомендации	СР
Необходимо тщательно собирать анамнез у женщин с ноктурией	Сильная
Валидированные опросники следует использовать при первичном и повторном обследовании женщин с ноктурией, а также после лечения	Слабая
Для оценки ноктурии у женщин рекомендуется заполнять дневники мочеиспусканий за три дня	Сильная
Для оценки ноктурии у женщин не рекомендуется использовать дневники с указанием только ночных мочеиспусканий	Слабая

4.6.4. Лечение

При оценке результатов исследований, посвященных лечению ноктурии, важно учитывать клинический эффект, поскольку статистически значимое различие можно получить даже при очень небольшом снижении количества эпизодов.

4.6.4.1. Консервативное лечение

В литературе оценивали не все компоненты самостоятельно проводимого лечения, и большинство рекомендаций составлены по результатам консенсуса. Приведенные ниже мероприятия могут быть эффективными, но их количественный эффект оценить невозможно:

- ограничение приема жидкости в определенное время;
- отказ/снижение потребления кофеина или алкоголя;
- техники отвлечения;
- тренировка мочевого пузыря;
- ТМТД;
- анализ применяемых препаратов;
- лечение запоров.

Следует отметить сильные различия в опубликованных данных по консервативному лечению ноктурии. В систематический обзор ЕАУ [636] включено три исследования [637-639], в которых показана эффективность ТМТД, но в другом исследовании получены противоположные результаты [640].

Наиболее убедительные доказательства получены в дополнительном анализе проспективного РКИ (n = 131), в котором основным критерием включения было недержание мочи с преобладанием ургентного компонента. Согласно результатам, ТМТД, в том числе 4 сеанса с биологической петлей обратной связи, позволяют снизить количество эпизодов ноктурии на 0,5 эпизода за ночь (медиана), что превосходит показатели для антимускариновых препаратов или плацебо [637]. В этом исследовании получены доказательства умеренной убедительности.

В небольшом РКИ рандомизировали 50 женщин с нарушениями мочеиспускания в соотношении 1:1 в группу тренировки мочевого пузыря с ТМТД и контрольную группу (без лечения). Результаты свидетельствуют о субъективном снижении выраженности ноктурии [638]. В другом РКИ, включавшем всего 24 пациенток, сравнивали ТМТД и ее комбинацию с чрескожной электростимуляцией нерва (TENS) [639]. Хотя авторы не выявили различий между группами, измене-

ние числа эпизодов ноктурии до и после лечения было статистически значимым в обеих группах. Тем не менее исследованию не хватило статистической мощности по мнению самих авторов [641]. В этих двух исследованиях получены доказательства низкой убедительности. В крупном рандомизированном исследовании более высокой эффективности с двумя группами и параллельным дизайном ($n = 647$; женщины) сравнивали влияние поведенческих программ ТМТД без наблюдения специалиста в рамках 2-часового занятия и 20-минутное видео по профилактике недержания мочи. Через 3 и 12 месяцев между группами не наблюдалось различий в выраженности ноктурии, но через 24 месяца в первой группе было выше количество эпизодов ноктурии (ОШ: 0,5; 95% ДИ: 0,3–0,7; $p = 0,005$) по сравнению с группой 20-минутного видео, хотя авторы пришли к выводу, что полученных данных недостаточно, чтобы расценивать какой-либо из методов как более эффективный [642].

В многоцентровом открытом РКИ оценивали, эффективна ли когнитивная поведенческая терапия (КПТ) с использованием самооценки с помощью контрольного списка при ноктурии в смешанной популяции ($n = 78$, 30 женщин). Средняя эффективность в группе КПТ составила 64,4%. По данным опросника IPSS Q7 между группами не наблюдалось различий в частоте ночных мочеиспусканий через 4 недели, но количество эпизодов ноктурии по дневнику мочеиспусканий было ниже в группе КПТ ($1,9 \pm 0,9$), чем в контрольной группе ($2,4 \pm 1,3$; $p = 0,039$) [643].

При дополнительном анализе проспективного РКИ, включавшего 210 женщин с ургентным недержанием мочи, сравнивали изменение количества эпизодов ноктурии и недержания мочи в ночное время в группе толтеролина замедленного высвобождения (4 мг) и его комбинации с ТМТД [640]. Между группами не выявлено различий, но при этом авторы подчеркивают, что истинное снижение количества эпизодов ноктурии в обеих группах было незначительным. В этом исследовании получены доказательства низкой убедительности.

В РКИ, в котором сравнивали индивидуальные и групповые ТМТД, дополнительным оцениваемым критерием было количество пациентов с двумя и более эпизодами ноктурии [344]. В обеих группах наблюдалось сопоставимое улучшение, и через год наблюдения более чем у 30% женщин с двумя и более эпизодами ноктурии их количество составило <2 .

В небольшом одноцентровом РКИ ($n = 39$) проводилось сравнение функциональной магнитной стимуляции с отсутствием лечения. Результаты свидетельствуют о снижении числа эпизодов ноктурии (вместе с частотой мочеиспусканий и количеством прокладок) на фоне лечения [644].

В систематическом обзоре и метаанализе пяти РКИ, включавших лиц обоих полов, показана эффективность терапии постоянным давлением в дыхательных путях у пациентов с обструктивным апноэ во сне, которые предъявляли жалобы на ноктурию [645]. На фоне терапии отмечалось снижение среднего числа эпизодов ноктурии более чем на два за ночь.

4.6.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по консервативному лечению ноктурии

Резюме по данным литературы	УД
Индивидуальные или групповые ТМТД сопоставимы по эффективности в уменьшении количества эпизодов ноктурии	1b
В большинстве исследований, посвященных ТМТД в лечении ноктурии у женщин с дополнительными СНМ, показаны положительные результаты по сравнению с плацебо и антимиускарinovыми препаратами	1b
При ноктурии, связанной с обструктивным апноэ во сне, терапия непрерывным положительным давлением в дыхательных путях позволяет уменьшить количество эпизодов ноктурии	1a

Рекомендации	СР
Женщинам с СНМ необходимо давать рекомендации по образу жизни перед или на фоне лечения	Сильная
Женщинам с ноктурией и недержанием мочи или другими накопительными симптомами показана ТМТД (индивидуальная или групповая)	Сильная
Женщинам с ноктурией и анамнестическим указанием на обструктивное апноэ во сне показана консультация сомнолога для оценки возможности проведения терапии непрерывным положительным давлением в дыхательных путях	Сильная

4.6.4.2. Фармакологическое лечение

4.6.4.2.1. Десмопрессин

Десмопрессин представляет собой синтетический аналог вазопрессина и чаще всего применяется для лечения ноктурии, связанной с ночной полиурией. В литературе опубликован систематический обзор

[636], в который вошли три исследования, включавшие только женщин. При этом из исследований со смешанной популяцией можно получить больше дополнительных данных. Самые первые публикации датируются 1982 г. В одноцентровом исследовании с переходом между группами 25 пациенток получали 20 мкг десмопрессина или плацебо, показано снижение объема ночного диуреза через 6 недель [646]. В многоцентровом международном двойном слепом РКИ ($n = 141$) пациентки получали десмопрессин в дозе 0,1, 0,2 и 0,4 мг внутрь перед сном [647]. Период титрации повышал вероятность положительного результата лечения, поскольку исключались пациенты, у которых препарат неэффективен. Через три недели наблюдалось снижение частоты ночных мочеиспусканий и объема ночного диуреза. В другом многоцентровом двойном слепом РКИ рандомизировали 58 женщин в 5 групп (плацебо ($n = 12$), десмопрессин 10 мкг ($n = 12$), десмопрессин 25 мкг ($n = 11$), десмопрессин 50 мкг ($n = 11$) и десмопрессин 100 мкг ($n = 12$)) с длительностью наблюдения 4 недели [648]. Результаты свидетельствуют о дозозависимом ответе и более высокой эффективности препарата у женщин. В группах с более высокими дозами наблюдалось уменьшение объема ночного диуреза. Десмопрессин превосходил плацебо по изменению индекса полиурии, которое было более выраженным при использовании более высоких доз десмопрессина. В этих трех исследованиях получены доказательства низкой убедительности.

Для повышения эффективности десмопрессина у женщин с ГАМП и ночной полиурией можно дополнительно назначать антиму斯卡риновые препараты, как показано в многоцентровом РКИ ($n = 97$) [649]. В дополнительном анализе исследования, посвященного сравнению комбинированной терапии (десмопрессин 25 мкг и толтеродин 4 мг; $n = 49$) и монотерапии (толтеродин 4 мкг/плацебо, $n = 57$) в течение трех месяцев, показано снижение объема ночного диуреза и увеличение времени до первого мочеиспускания в ночное время в пользу комбинированной терапии. В этом исследовании получены доказательства умеренной убедительности.

Результаты трех РКИ объединены для анализа профиля нежелательных явлений десмопрессина, в частности гипонатриемии [650]. Авторы пришли к выводу, что большинство пациентов переносят препарат без развития клинически значимой гипонатриемии, но ее риск повышается с возрастом и более низким исходным уровнем натрия. Они рекомендовали проводить тщательный мониторинг уровня натрия крови у пожилых пациентов и не назначать препарат больным с исходно низким уровнем натрия [650].

4.6.4.2.2. Антиму斯卡риновые препараты

В систематическом обзоре [636] найдено три РКИ, в которых сравнивали антиму斯卡риновые препараты (оксибутинин 2,5 мг/сут [610] и толтеродин 4 мг/сут [640, 649]). В дополнительном анализе проспективного РКИ ($n = 131$) показано уменьшение числа эпизодов ноктурии у женщин, которые в течение 8 недель получали 2,5 мг оксибутина немедленного высвобождения (с возможностью самостоятельной титрации и эскалации дозы до 5 мг 3 р/сут) по сравнению с плацебо [637]. У пациенток, получавших оксибутинин в комбинации с поведенческой терапией, отмечалось снижение числа эпизодов ноктурии по сравнению с группой плацебо и монотерапией оксибутинином. В многоцентровом РКИ оценивали эффективность толтеродина тартрата 4 мг в виде монотерапии или комбинации с поведенческой терапией у 305 женщин в течение 8 недель [640]. В обеих группах наблюдалось снижение среднего числа ночных мочеиспусканий и недержания мочи в ночное время по сравнению с исходным уровнем, однако между группами не выявлено различий. В этом исследовании получены доказательства умеренной убедительности.

В РКИ, включавшем 97 женщин с ночной полиурией и ГАМП, сравнивали комбинированную терапию (десмопрессин 25 мкг/толтеродин 4 мг, $n = 49$) и монотерапию (толтеродин 4 мг/плацебо) в течение трех месяцев. В обеих группах наблюдалось снижение среднего числа ночных мочеиспусканий по сравнению с исходным уровнем [649]. В этом исследовании получены доказательства умеренной убедительности.

В хорошо спланированном крупном сравнительном исследовании проводилось лечение 407 женщин с ГАМП и ноктурией в течение 4 недель [651]. Пациентки получали толтеродин в режиме монотерапии или в комбинации с эстазоламом (бензодиазепин). В обеих группах наблюдались изменения количества эпизодов ноктурии по сравнению с исходным уровнем (основной оцениваемый критерий). Согласно результатам, комбинированная терапия превосходила по эффективности монотерапию в снижении числа эпизодов ноктурии, urgency и urgency недержания мочи (за 24 часа) и объеме порции мочи. В этом исследовании получены доказательства очень низкой убедительности.

В небольшом многоцентровом РКИ сравнивали пластыри с оксибутинином и мирабегрон в отношении качества жизни, связанного с ноктурией, у женщин с ГАМП. Оба препарата положительно влияют на показатель шкалы N-QoL через 4 недели терапии, но мирабегрон становится более эффективным после 8 недель. Кроме того, мирабегрон более эффективно снижает частоту

мочеиспусканий и потребление жидкости в ночное время, способствуя увеличению длительности нефрагментированного сна через 8 недель [652].

4.6.4.2.3. Эстрогены

В систематическом обзоре [636] найдено всего одно РКИ, посвященное оценке эффективности эстрогенов в лечении ноктурии [653]. Авторы сравнивали вагинальное кольцо, выделяющее эстрогены, с вагинальным пессарием у 251 женщины при длительности наблюдения 6 месяцев. Между группами не выявлено различий в количестве пациенток с ноктурией, хотя в обеих группах наблюдалось уменьшение числа эпизодов более чем в 50% случаев. В этом исследовании получены доказательства низкой убедительности.

4.6.4.2.4. Диуретики

В плацебоконтролируемом РКИ оценивали прием 40 мг фуросемида за 6 часов до сна у пожилых мужчин с целью сдвинуть ночные мочеиспускания по времени [654]. У 43 пациентов, завершивших исследование, количество ночных мочеиспусканий снизилось на 0,5 по сравнению с плацебо, а объем ночного диуреза уменьшился на 18%. Аналогичных исследований у женщин не проводилось.

4.6.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по фармакологическому лечению ноктурии

Резюме по данным литературы	УД
Десмопрессин позволяет снизить объем ночного диуреза, количество ночных мочеиспусканий и индекс ночной полиурии	1b
В большинстве случаев десмопрессин хорошо переносится без развития клинически значимой гипонатриемии; риск повышается с увеличением возраста и при более низком исходном уровне натрия крови	1a
Антимускариновые препараты позволяют снизить количество ночных мочеиспусканий у пациентов с ГАМП	1b
Дополнительное проведение ТМТД не повышает эффективности антимускариновых препаратов	1b
У женщин с ночной полиурией комбинированная терапия антимускариновыми препаратами и десмопрессином позволяет уменьшить объем ночного диуреза и время до первого мочеиспускания в ночное время	1b
Эффективность вагинальной терапии эстрогенами в лечении ноктурии у женщин составляет около 50%	1b
Прием диуретиков (фуросемида) по времени (днем) позволяет уменьшить количество ночных мочеиспусканий и объем ночного диуреза у мужчин, однако аналогичные исследования у женщин не проводились	1b
При оценке результатов исследований по лечению ноктурии важно учитывать клинический эффект, поскольку даже при очень небольшом снижении количества ночных мочеиспусканий можно получить статистическую значимость	3

Рекомендации	СР
Женщинам с ноктурией, связанной с ночной полиурией, показан десмопрессин после обсуждения возможных преимуществ и рисков (включая гипонатриемию)	Сильная
Необходимо тщательно мониторировать уровень натрия крови у пожилых пациентов, получающих десмопрессин. Препарат не показан больным с исходно низким уровнем натрия крови	Сильная
Женщинам с ноктурией и ургентным недержанием мочи или накопительными симптомами показана вагинальная терапия антимускариновыми препаратами после обсуждения возможных преимуществ и рисков	Сильная
Информируйте женщин с ноктурией о том, что комбинация поведенческой терапии и антимускариновых препаратов не повышает эффективности каждого из методов по отдельности	Слабая
Женщинам с ГАМП и ноктурией, связанной с ночной полиурией, показана комбинированная терапия после обсуждения возможных преимуществ и рисков	Слабая
Женщинам с ноктурией показана вагинальная терапия эстрогенами после обсуждения возможных преимуществ и рисков	Слабая
Женщинам с ноктурией показан прием диуретиков по времени после обсуждения возможных преимуществ и рисков	Слабая

4.6.4.4. Хирургическое лечение

Женщинам с корректируемой причиной СНМ показано хирургическое лечение. Влияние операций на выраженность ноктурии описано в соответствующих главах настоящих рекомендаций, посвященных отдельным заболеваниям.

4.6.5. Наблюдение

Схема наблюдения пациентов с ноктурией зависит от этиологии и проводимого лечения.

4.7. Проплапс органов малого таза и симптомы нарушенного мочеиспускания

4.7.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

У взрослых женщин часто выявляется пролапс ОМТ. Распространенность пролапса при оценке симптомов составляет 3–6%, а анатомических изменений – до 50% [655].

Пожизненный риск операции по поводу пролапса достигает 12,6% [656]. Основные факторы риска включают беременность, естественное родоразрешение, возраст и ожирение [657].

Хотя этиология пролапса ОМТ до конца не изучена, основным механизмом считается травма мышцы, поднимающей задний проход, во время родов. При нормальной физиологии интактная мышца, поднимающая задний проход, функционально закрывает половую щель, окружающую влагалище, снижая градиент давления между брюшной полостью и влагалищем. Во время физической активности это позволяет уменьшить напряжение внутритазовой фасции и ее компонентов (связок), что имеет важное значение для фиксации мочевого пузыря, матки и прямой кишки к окружающим структурам. Современные этиологические концепции включают расширение щели в мышце, поднимающей задний проход, после родов, что создает область низкого давления во влагалище с увеличением нагрузки на связки, фасциальные элементы и мышцы тазового дна во время физической активности. Когда поддерживающая функция мышц и соединительной ткани неэффективна, может развиваться пролапс ОМТ [658]. Данная концепция также объясняет временной промежуток между повреждением мышцы во время родов и развитием пролапса.

У женщин часто наблюдается пролапс ОМТ в сочетании с СНМ. Хотя по отдельности пролапс ОМТ и СНМ встречаются достаточно часто, риск СНМ выше при наличии пролапса [655]. На связь между ними также указывают данные о том, что после пластики пролапса ОМТ выраженность СНМ может уменьшаться или увеличиваться [655]. Клинические примеры включают развитие симптомов ИВО при тяжелом пролапсе ОМТ и устранение стрессового недержания мочи при прогрессировании пролапса (и напротив, развитие стрессового недержания мочи после коррекции пролапса) [659].

4.7.2. Классификация

С 1996 г. пролапс ОМТ классифицируют по системе Pelvic Organ Prolapse-Quantification (POP-Q) [629]. Информация по стадированию пролапса и 9 стандартным точкам представлена в оригинальных публикациях и на рис. 2 и 3 [660, 661].

Влагалище разделяется на передний (мочевой пузырь), задний (прямая кишка) и апикальный (шейка матки или купол влагалища) компартменты. После определения положения 9 точек проводится оценка пролапса каждого компартмента от 0 до IV стадии (0 – отсутствие пролапса, IV – полное выпадение матки/купола влагалища). Важнейшим ориентиром для стадирования по системе POP является половая щель. Любой пролапс с максимальным опущением на 1 см выше половой щели (во влагалище) относится к стадии I. Максимальное опущение в пределах 1 см выше и ниже половой щели (за пределами влагалища) расценивается как стадия II. При опущении более 1 см ниже половой щели устанавливается стадия III.

На рисунках представлена шкала POP-Q в сравнении с системой Baden Walker (и другими), которую использовали до международного признания классификации POP-Q в качестве стандартной.

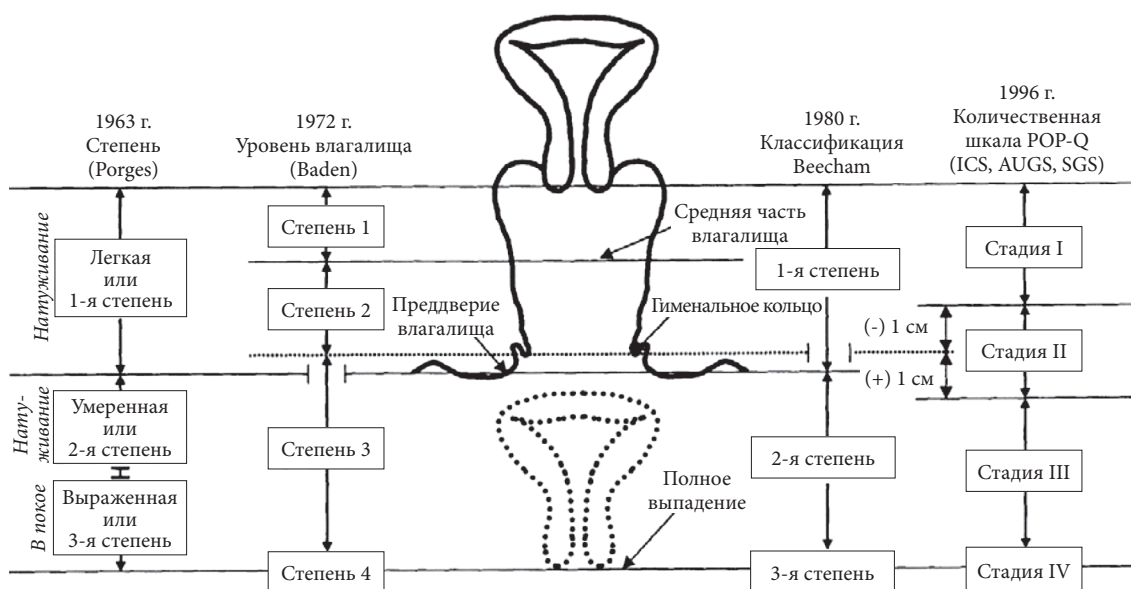


Рис. 2. Классификация пролапса*

* Рисунок воспроизведен с разрешения издателя Theofratus J.P. и соавт. [661].

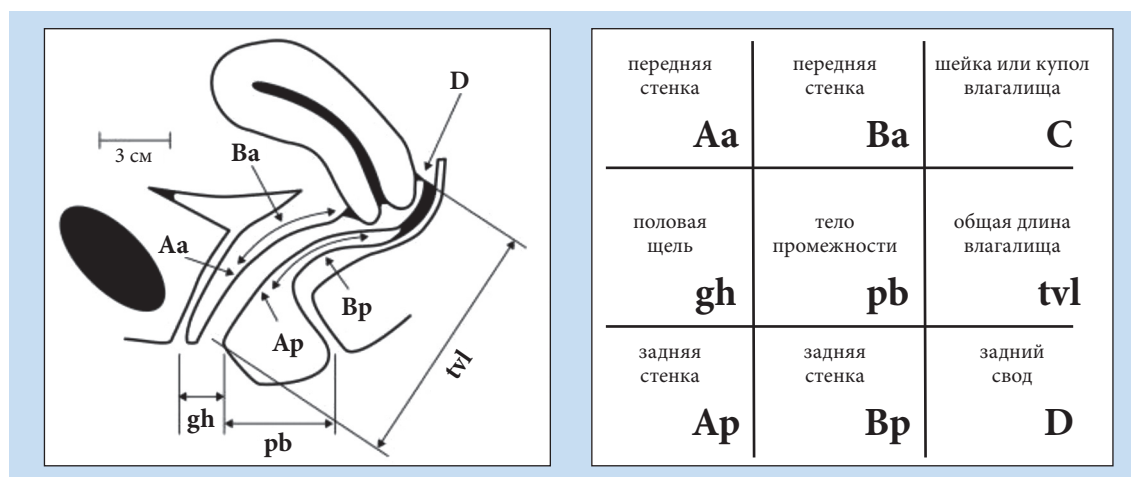


Рис. 3. Стадирование пролапса на шкале Pelvic Organ Prolapse-Quantification*

* Рисунок воспроизведен с разрешения издателя Vittr R.C. и соавт. [660]. Стандартизация терминологии для описания пролапса ОМТ и дисфункции тазового дна у женщин.

4.7.3. Диагностика

Пролапс ОМТ является клиническим диагнозом и стадировается по шкале POP-Q. При пролапсе выше уровня половой щели, как правило, имеются только симптомы легкой степени [662]. В случае расхождения между симптомами и стадией по шкале POP-Q рекомендуется повторно выполнить оценку в положении стоя, а не лежа или повторить ее в течение дня. На МРТ определяются выраженные различия между стадией пролапса в положении лежа и стоя [663]. Дополнительные диагностические тесты для пролапса ОМТ показаны в основном при наличии сопутствующих симптомов, таких как СНМ или дисфункция кишечника. При обследовании женщин с пролапсом ОМТ не обязательно проводить методы визуализации [67]. Роль уродинамического исследования в диагностике пролапса обсуждается в разделе 4.2 посвященном стрессовому недержанию мочи.

Для диагностики скрытого недержания мочи во время уродинамического исследования общепринято проводить редукцию пролапса. Данную информацию можно использовать для планирования дополнительной антистрессовой операции во время пластики или информирования пациенток о возможной необходимости последующего хирургического лечения.

Описано несколько методов редукции пролапса, которые можно применять во время физического или уродинамического исследования. В многоцентровом наблюдательном исследовании сравнивали пять различных кашлевых/стрессовых тестов для диагностики стрессового недержания мочи у женщин с пролапсом ОМТ [664]. Стрессовое недержание мочи во время как минимум одного теста диагностировано у 60 из 205 женщин (29,2%) без симптомов недержания. При анализе

эффективности каждого теста по отдельности частота выявления скрытого недержания мочи возрастала с 4,4%, если не проводилась редукция пролапса, до 22% при использовании пессария.

В крупном РКИ, включавшем женщин с пролапсом ОМТ без стрессового недержания мочи, сравнивали сакрокольпопексию в комбинации с кольпосуспензией по Берчу или без нее [665]. Всего 322 женщинам без стрессового недержания мочи с пролапсом II–IV стадии выполнено стандартизированное уродинамическое исследование, включавшее пять методов редукции пролапса. До операции стрессовое недержание мочи при уродинамическом исследовании без редукции пролапса диагностировано у 12 из 313 (3,7%) женщин. Частота стрессового недержания после редукции пролапса на 300 мл с помощью пессария составила 6% (5 из 88), руками – 16% (19 из 122), зажимом – 21% (21 из 98), тампоном – 20% (32 из 158) и зеркалом – 30% (35 из 118). В другом крупном исследовании рандомизировали женщин с пролапсом ОМТ без стрессового недержания мочи в группу пластики пролапса вагинальным доступом с или без установки слинга (только кожный разрез) [666]. Перед операцией стрессовое недержание мочи при кашлевом тесте после редукции пролапса выявлено у 33,5% женщин (111/331). В обсервационном исследовании 172 пациенток с пролапсом ОМТ без стрессового недержания мочи скрытое недержание при амбулаторном обследовании после редукции пролапса тампоном или зажимом диагностировано в 19% случаев по сравнению с 29% при уродинамическом исследовании [667].

В заключение, стрессовое недержание мочи после редукции пролапса можно выявить примерно у 30% женщин с пролапсом ОМТ без жалоб на недержание мочи. В настоящее время не достигнуто консенсуса по оптимальному методу редукции пролапса. Хотя частота диагностики скрытого недержания мочи после редукции возрастает, его клиническое значение не определено.

В одной из работ женщинам без исходного стрессового недержания мочи проводилось уродинамическое исследование с редукцией пролапса, чтобы определить, повышен ли риск развития стрессового недержания после операции, вне зависимости от проведения кольпосуспензии (контрольная группа – 58 и 38% ($p = 0,04$), кольпосуспензия по Берчу – 32 и 21% ($p = 0,19$)) [665]. В другом исследовании частота недержания мочи через три месяца у женщин со стрессовым недержанием мочи, выявленным во время кашлевого теста после редукции пролапса ОМТ, составила 29,6% в группе установки слинга по сравнению с 71,9% в группе плацебо-терапии (скорректированное ОШ 0,13) [666]. По данным трехмесячного наблюдения, у женщин с положительным кашлевым тестом после редукции пролапса установка слинга более эффективна по сравнению с женщинами с отрицательным тестом, хотя через 12 месяцев различия отсутствуют.

В крупном обсервационном исследовании не проводилось дополнительной антистрессовой операции, даже при выявлении стрессового недержания мочи после редукции пролапса ОМТ. Частота развития стрессового недержания мочи составила 9% (16/172), и всего 6 пациенткам (4%) потребовалось хирургическое лечение [667]. У женщин со скрытым стрессовым недержанием мочи выше риск манифестации недержания после операции: 28 и 5% (ОШ 7). По результатам уродинамического исследования можно было спрогнозировать развитие стрессового недержания мочи у одной дополнительной пациентки, но у всех 6 женщин, которым в последующем проводилось лечение стрессового недержания мочи, оно было спрогнозировано при физикальном исследовании.

На основании результатов двух исследований разработана прогностическая модель риска развития стрессового недержания мочи у женщин после пластики пролапса ОМТ. Всего оценивалось 12 прогностических факторов [668]. Хотя в эту модель включено выявление скрытого стрессового недержания мочи при редукции пролапса, само по себе оно не обладает прогностической значимостью. Кроме того, стадия пролапса ОМТ не связана с риском развития стрессового недержания мочи.

4.7.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике стрессового недержания мочи у женщин с пролапсом органов малого таза

Резюме по данным литературы	УД
При редукции пролапса ОМТ во время кашлевого теста при осмотре или уродинамическом исследовании примерно у 30% женщин без жалоб на стрессовое недержание мочи можно выявить скрытое недержание	2а
У женщин со скрытым стрессовым недержанием мочи, диагностированным до операции при редукции пролапса, выше риск манифестации недержания после пластики пролапса ОМТ	2а

Рекомендация	СР
У женщин без недержания мочи необходимо проводить редукцию пролапса ОМТ для диагностики скрытого стрессового недержания и информирования о преимуществах и недостатках дополнительной антистрессовой операции во время пластики пролапса	Сильная

4.7.3.2. Уродинамическое исследование у женщин с пролапсом органов малого таза и симптомами нарушенного мочеиспускания (без стрессового недержания мочи)

Роль уродинамического исследования у женщин с пролапсом ОМТ и сопутствующими СНМ, иными чем стрессовое недержание мочи, изучена в меньшей степени. Пролапс ОМТ представляет собой сложное состояние, не только вовлекающее различные компартменты влагалища, но также имеющее различную степень тяжести. Активность детрузора по данным уродинамического исследования дает информацию не только по риску развития гиперактивности детрузора после операции, но и риску задержки мочи вследствие гипoaктивности детрузора. В обсервационном исследовании оценивали прогностические факторы гиперактивности детрузора после пластики пролапса ОМТ \geq III стадии по шкале POP-Q у 1503 женщин. Авторы пришли к выводу, что максимальное давление закрытия уретры ≥ 60 см H_2O , $Q_{\max} < 15$ мл/сек, максимальное давление детрузора во время мочеиспускания ($P_{\det \cdot \max}$) ≥ 20 см H_2O и ООМ ≥ 200 мл являются независимыми прогностическими факторами риска развития гиперактивности детрузора [669]. В небольшом обсервационном исследовании ($n = 49$) изучали пластику пролапса ОМТ у женщин с исходной гипoaктивностью детрузора (P_{\det} при $Q_{\max} \leq 10$ см H_2O и $Q_{\max} \leq 12$ мл/сек). У 47% женщин с нормализацией уродинамических показателей после операции наблюдалось объективное устранение гипoaктивности детрузора [670]. В рекомендации NICE 2019 г. не включено уродинамическое исследование в рамках обследования пациенток с пролапсом ОМТ, за исключением женщин с симптоматическим стрессовым недержанием мочи [67].

4.7.4. Лечение

При пролапсе ОМТ можно рекомендовать ТМТД, установку пессария, хирургическое лечение или их комбинацию. Целью настоящих рекомендаций является описание СНМ у женщин, поэтому представлены только данные по влиянию на расстройства мочеиспускания.

4.7.4.1. Консервативное лечение пролапса органов малого таза

В 2019 г. был обновлен раздел по лечению рекомендаций NICE 2013 г. по недержанию мочи и пролапсу ОМТ у женщин и в него включен полноценный анализ литературы [67]. Выводом по консервативному лечению пролапса ОМТ было низкое качество данных. Всего включено 13 РКИ. В семи исследованиях представлены данные по изменению выраженности СНМ [671–677]. При дополнительном поиске найдено четыре РКИ, посвященных оценке дополнительной ТМТД к пластике пролапса ОМТ [678–681], и одно РКИ, в котором сравнивали комбинацию тренировок и пилатеса с рекомендациями по образу жизни в брошюре [682].

В пяти исследованиях [672, 674–676, 682] сравнивали ТМТД и рекомендации по образу жизни в брошюре, а еще в одном исследовании [642] – ТМТД и установку пессария [677]. Кроме того, в пяти исследованиях сравнивали пластику пролапса ОМТ в комбинации с ТМТД и без нее [671, 678–681].

4.7.4.1.1. Тренировка мышц тазового дна и рекомендации по образу жизни

В РКИ ($n = 109$) показано улучшение показателя шкалы ICIQ-UI-SF в группе ТМТД по сравнению с контрольной группой (только рекомендации по образу жизни; различие по сравнению с исходным уровнем – 2,40 и 0,2 балла соответственно, $p = 0,002$) [672]. При этом необходимо с осторожностью интерпретировать различие в 2,4 балла, поскольку в группе тренировок был выше средний исходный показатель шкалы (7,4 и 5,9, $p = 0,05$). Также следует отметить отсутствие различий между группами в абсолютном показателе шкалы ICIQ-UI-SF через 6 месяцев наблюдения (4,8 и 5,2 балла соответственно).

В двух публикациях представлены результаты РКИ с длительностью наблюдения 3, 6 и 12 месяцев, посвященного сравнению рекомендаций по образу жизни и их комбинации с ТМТД [674, 675]. Для оценки симптомов использовали шкалы UDI-6 и UIQ-7. Через три месяца наблюдения в обеих группах (53 и 56 пациенток соответственно) наблюдалось улучшение показателя шкалы UDI-6, а в группе рекомендаций по образу жизни – и шкалы UIQ-7. При этом между группами не выявлено различий в показателях двух шкал через 6 месяцев. По результатам 12-месячного наблюдения, большинству женщин проводилось дополнительное лечение (70 и 48% соответственно, $p = 0,05$). Слишком маленькое число пациенток, которые продолжили получать лечение по протоколу, не позволяет сделать убедительные выводы.

В РКИ с длительностью наблюдения 6 и 12 месяцев рандомизировали 225 женщин с пролапсом ОМТ I–III стадии по шкале POP-Q в группу индивидуальной ТМТД и 222 женщин в группу рекомендаций по образу жизни в брошюре [676]. Для оценки симптомов использовали по одному вопросу о наличии недержания мочи, необходимости натуживания при мочеиспускании, чувстве неполного опорожнения мочевого пузыря и опросник ICIQ-SF. Через 6 месяцев в контрольной группе была выше пропорция женщин с недержанием мочи, необходимостью натуживаться для

опорожнения мочевого пузыря и чувством неполного опорожнения мочевого пузыря по сравнению с группой ТМТД. Кроме того, в контрольной группе был хуже показатель опросника ICIQ-SF. При этом через 12 месяцев не выявлено различий между группами. Следует отметить, что 50% женщин в контрольной группе получали дополнительное лечение в течение 12-месячного периода, включая ТМТД (27%), что могло повлиять на результаты.

В другом РКИ представлены результаты 24-месячного наблюдения 414 женщин с пролапсом ОМТ стадии I–III (207 женщин в группе тренировок и пилатеса и 207 – в группе рекомендаций по образу жизни) [682]. Для оценки симптомов использовали опросник ICIQ-UI-SF и вопрос по недержанию мочи и проблемам с опорожнением мочевого пузыря. Через 24 месяца показатель шкалы ICIQ-UI-SF был выше в лечебной группе (среднее различие -0,83, $p = 0,008$). При этом между группами не выявлено различий в пропорции женщин с недержанием мочи любой степени или количеству еженедельно используемых прокладок.

4.7.4.1.2. Дополнительное проведение тренировки мышц тазового дна к установке pessaria

В РКИ сравнивали ТМТД и ее комбинацию с установкой pessaria у женщин с симптоматическим пролапсом ОМТ [673]. Для оценки симптомов пациентки заполняли опросник UDI-6 и Urinary Impact Questionnaire (UIQ) через 6 и 12 месяцев. Согласно результатам, через 12 месяцев между группами не выявлено различий. В группе комбинированного лечения наблюдалось улучшение показателя опросника UIQ по сравнению с исходным уровнем, однако в группе ТМТД изменения отсутствовали. У женщин в группе комбинированной терапии чаще развивалось стрессовое недержание мочи (48 и 22%), а улучшение исходных нарушений мочеиспусканий было более выраженным (62,5 и 35,5%).

4.7.4.1.3. Тренировка мышц тазового дна или установка pessaria

В РКИ описали результаты 24-месячного сравнения женщин с симптоматическим пролапсом ОМТ, рандомизированных в группу pessaria ($n = 82$) и ТМТД ($n = 80$) [683]. Для оценки симптомов использовали опросник UDI-6. Через 24 месяца между группами не выявлено различий при анализе «по намеренному лечению» и анализе по протоколу.

4.7.4.1.4. Дополнительное проведение тренировки мышц тазового дна к хирургическому лечению

В РКИ с маскированием сравнивали хирургическое лечение пролапса ОМТ с или без ТМТД до и после операции. Через 12 месяцев не выявлено различий между группами по показателю шкалы UDI и PQ [671].

В другом РКИ представлены 6-месячные результаты наблюдения 57 женщин (28 в группе пластики пролапса и 29 в группе комбинированного лечения). Для оценки симптомов использовали опросник UDI-6. В обеих группах наблюдалось улучшение показателей, однако между группами не выявлено различий [679].

В РКИ вначале рандомизировали женщин в две группы хирургического лечения пролапса ОМТ, с добавлением дополнительной ТМТД ($n = 188$) или без нее ($n = 186$) (дизайн 2×2) [680]. Для оценки симптомов через 24 месяца использовали опросник UDI-6. Дополнительное проведение ТМТД не оказывало положительного влияния на результаты. В другом исследовании, включавшем аналогичную популяцию [681], не выявили положительного влияния дополнительной ТМТД на показатели стрессового недержания мочи.

Наконец, в 2020 г. опубликовано РКИ, включавшее 48 женщин с наблюдением 40 и 90 дней. Пациенток рандомизировали в группу ТМТД до и после операции и контрольную группу (только операции) [678]. Для оценки симптомов использовали опросник UDI-6. Через 40 и 90 дней не выявлено различий в показателе шкалы UDI-6 между группами.

В рекомендациях NICE по лечению пролапса ОМТ предлагается проводить ТМТД под контролем специалиста в течение не менее 16 недель в качестве первичного лечения симптоматического пролапса [67]. Кроме того, можно установить pessarium, в том числе в комбинации с ТМТД. Важно понимать, что, по результатам РКИ, ТМТД позволяет уменьшить выраженность типичных симптомов пролапса, таких как ощущение или наличие инородного тела во влагалище, но не влияет на СНМ. С урологической точки зрения первоначальное консервативное лечение бессимптомного пролапса для лечения недержания мочи или устранения нарушений опорожнения мочевого пузыря научно не обосновано.

4.7.4.1.5. Установка pessaria или хирургическое лечение

В проспективном когортном исследовании показано, что хирургическое лечение более эффективно по субъективной оценке, чем установка pessaria [684].

4.7.4.1.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по консервативному лечению пролапса органов малого таза и симптомов нарушенного мочеиспускания

Резюме по данным литературы	УД
ТМТД позволяет уменьшить выраженность СНМ через 6 месяцев наблюдения у пациенток с пролапсом ОМТ, которым не проводится хирургическое лечение и не устанавливают пессарий	2a
Если для коррекции пролапса проводится хирургическое лечение или устанавливают пессарий, ТМТД не приносит дополнительной пользы	2a

Рекомендации	СР
Информируйте женщин с пролапсом ОМТ, которым не проводится хирургическое лечение и не устанавливают пессарий, что ТМТД позволяет уменьшить выраженность СНМ	Сильная
При планировании установки пессария или хирургического лечения пролапса ОМТ ТМТД не показана, поскольку она не уменьшает выраженность СНМ	Сильная

4.7.4.2. Пластика пролапса органов малого таза и гиперактивный мочевого пузыря

Лишь в отдельных публикациях оценивали влияние пластики пролапса ОМТ на симптомы ГАМП. В систематическом обзоре 12 исследований, которые не включали женщин со стрессовым недержанием мочи, оценивали симптомы ГАМП до и после операции [685]. Во всех исследованиях, кроме одного, описано уменьшение выраженности симптомов. Эти же авторы провели проспективный анализ 505 женщин, перенесших пластику пролапса ОМТ с или без установки слинга [686]. Симптомы оценивали с помощью опросника UDI, и по каждому симптому можно было выбрать, вызывает ли он беспокойство или нет. Средний период наблюдения составил 12,7 месяца. Частота недержания мочи, вызывающего беспокойство, снизилась с 36,6 до 14,6%. При этом у 6,1% пациенток симптомы развились только после операции. Симптомы urgency, вызывающие беспокойство, отмечались у 36,8 и 12,9% женщин соответственно; у 5,0% пациенток они появились после операции. Частота urgency недержания мочи снизилась с 21,2 до 6,1%; в 5,3% случаев оно развилось после лечения.

В обсервационном исследовании оценивали учащенное мочеиспускание и urgency без учета беспокойства у 87 женщин, которым проводилась пластика пролапса ОМТ. Улучшение симптомов наблюдалось в 75 и 83% случаев соответственно [687]. Стадия пролапса по шкале POP-Q не оказывает влияния на симптомы ГАМП [686, 687].

В обсервационном исследовании (n = 43), в котором оценивали влияние пластики заднего пролапса на ГАМП/гиперактивность детрузора, улучшение обоих параметров наблюдалось в 70–75% случаев [688].

4.7.4.3. Пластика пролапса органов малого таза и инфравезикальная обструкция

Критерии ИВО основаны на результатах уродинамического исследования. Пролапс ОМТ можно отнести к анатомической ИВО, описанной в разделах 4.5.2.2 и 4.5.3.1.

4.7.4.4. Пластика пролапса органов малого таза и стрессовое недержание мочи

Целью настоящего раздела является описание вариантов лечения женщин с пролапсом ОМТ и сопутствующим стрессовым недержанием мочи (до или после редукции пролапса), которым требуется пластика, а также оценка необходимости выполнения антистрессовых операций при исходном отсутствии стрессового недержания мочи.

В 2018 г. опубликован систематический обзор и метаанализ 10 исследований, посвященных пластике пролапса ОМТ с или без антистрессовых операций [689]. Кроме того, в Кокрейновский анализ включено 19 исследований (n = 2717), посвященных оценке функции мочевого пузыря после пластики пролапса ОМТ у женщин с пролапсом и стрессовым недержанием мочи, пациенток с пролапсом и скрытым недержанием мочи и с пролапсом, но без недержания мочи [690].

4.7.4.4.1. Пластика пролапса органов малого таза вагинальным доступом у женщин со стрессовым недержанием мочи

В двух публикациях оценивали риск стрессового недержания мочи у пациенток с исходным диагнозом стрессового недержания, которым проводилась пластика пролапса ОМТ вагинальным досту-

пом [691, 692]. В этих исследованиях ($n = 185$ и $n = 134$) изучали роль дополнительной установки слинга к пластике пролапса ОМТ. Отношение риска стрессового недержания мочи составило 0,30 в пользу комбинированного лечения. В одном из исследований также сравнивали одновременную установку слинга и ее выполнение через три месяца при сохранении стрессового недержания мочи [691]. Через 12 месяцев наблюдения не выявлено различий в частоте недержания мочи (отношение риска 0,41), однако 44% женщин не потребовалось установки слинга и 29% не имели недержания мочи.

4.7.4.4.2. Пластика пролапса органов малого таза абдоминальным доступом у женщин со стрессовым недержанием мочи

В РКИ, включавшем 47 женщин с пролапсом ОМТ и стрессовым недержанием мочи, сравнивали пластику пролапса абдоминальным доступом (например, сакрокольпопексию) в комбинации с кольпосуспензией по Берчу и без нее. Комбинированное лечение не позволило снизить риск послеоперационного стрессового недержания мочи (отношение риска 1,38) [693]. Эти результаты подтверждены при пятилетнем наблюдении [694]. В другом РКИ сравнивали дополнительную установку слинга или кольпосуспензию по Берчу к абдоминальной сакрокольпопексии у 113 женщин с пролапсом ОМТ и стрессовым недержанием мочи [695]. Через два года отношение риска стрессового недержания мочи составило 0,54 в пользу комбинированного лечения.

4.7.4.5. Пластика пролапса органов малого таза вагинальным доступом у женщин без недержания мочи

В РКИ, посвященном сравнению вагинальной пластики пролапса ОМТ и ее комбинации с установкой слинга у 220 женщин, показано, что стрессовое недержание мочи развилось у 46/113 пациенток (40,7%) в первой группе и 30/107 пациенток (28,0%) в группе комбинированного лечения (отношение риска 0,69) [690].

4.7.4.5.1. Пластика пролапса органов малого таза абдоминальным доступом у женщин без недержания мочи

Результаты двух РКИ, в которых сравнивали абдоминальную сакрокольпопексию в комбинации с кольпосуспензией по Берчу ($n = 189$) или без нее ($n = 190$), свидетельствуют об эффективности комбинированного лечения (отношение риска развития стрессового недержания мочи 0,69) [696, 697].

4.7.4.5.2. Пластика пролапса органов малого таза вагинальным доступом у женщин со скрытым недержанием мочи

В пяти РКИ сравнивали пластику пролапса ОМТ вагинальным доступом ($n = 194$) и ее комбинацию с установкой слинга ($n = 174$) [666, 698-701]. Отношение риска стрессового недержания мочи составило 0,38 в пользу комбинированного лечения.

4.7.4.6. Осложнения при комбинированной пластике пролапса органов малого таза и коррекции стрессового недержания мочи

Для оценки осложнений проведен объединенный анализ результатов шести РКИ, посвященных пластике пролапса ОМТ вагинальным доступом с одновременной установкой слинга [666, 691, 692, 699-701]. Ургентное недержание мочи встречалось реже после комбинированной операции по сравнению с пластикой пролапса в виде монотерапии (28 и 42%, отношение риска 0,7), но наблюдалась тенденция к более выраженным расстройствам мочеиспускания. В группе комбинированного лечения была выше частота осложнений, непосредственно связанных с операцией (28 и 15%, отношение риска 1,8), а также серьезных осложнений, включая перфорацию мочевого пузыря, повреждение уретры и эрозию сетки (14 и 8%, отношение риска 1,7) [689].

В заключение, сложно обобщить результаты исследований, в котором оценивали различные операции для лечения пролапса ОМТ и недержания мочи. Комбинированное лечение позволяет снизить частоту стрессового недержания мочи, но сопровождается более высоким риском расстройств мочеиспускания и осложнений. В исследованиях по синтетическим слингам, как правило, наблюдаются более выраженные различия в показателях недержания мочи после комбинированного лечения по сравнению с другими антистрессовыми операциями. При этом необходимо взвешивать более низкий риск недержания мочи после комбинированного вмешательства с возможными осложнениями.

4.7.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению женщин со стрессовым недержанием мочи и пролапсом органов малого таза

Резюме по данным литературы	УД
Женщины с пролапсом ОМТ и недержанием мочи	
При краткосрочном наблюдении комбинированное хирургическое лечение пролапса ОМТ и стрессового недержания мочи более эффективно в устранении недержания мочи по сравнению с коррекцией только пролапса	1a
Получены противоречивые данные по отдаленному преимуществу комбинированного лечения пролапса ОМТ и стрессового недержания перед коррекцией только пролапса	1a
Комбинированное хирургическое лечение пролапса ОМТ и стрессового недержания мочи связано с более высоким риском осложнений	1a
Женщины с пролапсом ОМТ без недержания мочи	
После коррекции пролапса ОМТ может развиваться стрессовое недержание мочи	1a
Одновременное выполнение антистрессовой операции снижает риск послеоперационного недержания мочи, но повышает риск осложнений	1a
Женщины с пролапсом ОМТ и ГАМП	
Получены доказательства низкой убедительности, свидетельствующие об эффективности хирургического лечения пролапса ОМТ в уменьшении выраженности симптомов ГАМП	2

Рекомендации для женщин с симптоматическим пролапсом ОМТ и симптоматическим или скрытым стрессовым недержанием мочи	СР
Предлагайте одновременную коррекцию пролапса ОМТ и стрессового недержания мочи только после полного обсуждения рисков и преимуществ комбинированного лечения по сравнению с коррекцией только пролапса	Сильная
Предупреждайте женщин о более высоком риске осложнений при комбинированном лечении по сравнению с коррекцией только пролапса	Сильная
Рекомендации для женщин с симптоматическим пролапсом ОМТ без симптоматического или скрытого стрессового недержания мочи	
Предупреждайте женщин о риске развития стрессового недержания мочи после коррекции пролапса	Сильная
Предупреждайте женщин о том, что более высокий риск осложнений комбинированного лечения по сравнению только с коррекцией пролапса может перевешивать возможные преимущества антистрессовой операции	Сильная

4.8. Мочеполовые свищи

По диагностике и лечению мочеполовых свищей получены доказательства низкой убедительности, и настоящий обзор основан преимущественно на многочисленных сериях наблюдений и консенсусах. Эпидемиология, этиология, диагностика, лечение и профилактика развития акушерских свищей и свищей неакушерской этиологии описаны в руководстве ICI 2016 г. [702]. Большинство таких свищей имеют ятрогенный характер и развиваются в основном после операций на ОМТ (гистерэктомии по поводу доброкачественных или злокачественных опухолей, резекции кишечника и урологических операций). Риски во время операций на ОМТ повышаются пропорционально сложности операции, тяжести основного заболевания и при лучевой терапии в анамнезе (особенно при рецидиве опухоли). Развитие свища после облучения первичной опухоли может указывать на ее рецидив.

4.8.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

4.8.1.1. Акушерские свищи

Согласно данным ВОЗ, свищи встречаются более чем у двух миллионов женщин, преимущественно в странах Черной Африки и Азии. Объединенная распространенность свищей в популяционных исследованиях составляет 0,29/1000 беременностей [703]. В качестве причин со стороны системы здравоохранения можно выделить некачественное акушерское пособие, халатность, позднее обращение или невыработанные стандарты медсестринского ухода [703]. При этом плохо описаны осложненные роды. К основным индивидуальным факторам риска относят возраст при первом браке, низкий рост, беременность мальчиком, отсутствие антенатальной помощи, низкий социально-экономический статус, отсутствие работы и неграмотность [704–706]. Акушерские свищи вызывают крайне негативные последствия на глобальном и индивидуальном уровне и могут повышать риск плохого питания, сексуальной дисфункции, тревожности, депрессии, нарушений сна, социальной изоляции, ухудшения финансового положения и суицида [707, 708].

4.8.1.2. Ятрогенные свищи

Некачественное акушерское пособие является основной причиной развития пузырно-влагалищных свищей в развивающихся странах, в то время как большинство свищей в развитых странах связаны с гинекологическими операциями или вмешательствами на других органах малого таза.

4.8.1.2.1. Свищи после гинекологических операций

Основные причины послеоперационных пузырно-влагалищных свищей в развитых странах включают гистерэктомию при доброкачественной патологии (60–75%) и злокачественных опухолях (30%) и кесарево сечение (6%) [709, 710]. Частота развития свища после гистерэктомии составляет 0,1–4% [711].

Кроме того, свищи могут развиваться в виде осложнения первичной или рецидивной злокачественной опухоли, а также после онкологического лечения (операции, лучевая и/или химиотерапия).

В исследовании, включавшем 536 женщин с инвазивным раком шейки матки, перенесших радикальную гистерэктомию, частота повреждения мочевого пузыря составила 1,5%, пузырно-влагалищных свищей – 2,6%, а мочеточниково-влагалищных свищей – 2,4% [712]. Риск развития урогенитальных свищей после радикальной гистерэктомии примерно в 9 раз выше по сравнению со стандартной гистерэктомией при доброкачественных заболеваниях (абдоминальной или вагинальной) [713]. Свищи чаще развиваются при сохранении мочевого пузыря во время экзентерации таза [714].

4.8.1.2.2. Постлучевые свищи

Риск развития свищей выше после дистанционной лучевой терапии (1,9%), чем после интравагинальной брахитерапии (0,8%) [715]. Прогностические факторы не определены [716]. Вероятнее всего, это связано с различиями в публикациях по размеру и стадии опухоли, схеме лучевой терапии, таргетному объему и подводимой дозе.

4.8.1.2.3. Редкие причины пузырно-влагалищных свищей

Причиной отсроченного развития свищей могут быть инородные тела, включая пессарии, секс-игрушки, чашечки и т.д. [717–719]. Описана связь злоупотребления кетаминотом и развития свищей [720].

4.8.1.3. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу

Резюме по данным литературы	УД
Риск повреждения мочевыводящих путей с развитием свища выше у женщин со злокачественными опухолями, которым проводятся радикальные операции, по сравнению с пациентками с доброкачественной патологией, перенесшими стандартные вмешательства	2
Частота развития свищей после лучевой терапии и оперативного лечения пациентов с гинекологическими злокачественными опухолями сопоставима	4

4.8.2. Классификация

Учитывая большое количество классификаций пузырно-влагалищных свищей, необходимо разработать консенсуальную систему. Для диагностики и наблюдения широко применяются классификации Waaldijk и Goh [721–723]. Авторы изначально разработали их для акушерских свищей, но их реже применяли для ятрогенных свищей [724]. Классификация Waaldijk основана на размере и локализации свищей, которые разделяются на три основные категории: тип 1 – пузырно-влагалищные свищи без вовлечения уретры, тип 2 – свищи с поражением уретры (подразделяются на циркулярно охватывающие и не охватывающие уретру) и тип 3 – свищи с вовлечением других органов мочевой системы. В классификации Goh учитываются наличие или отсутствие поражения уретры и степень фиброза. Классификация ВОЗ (табл. 6) была разработана для разделения акушерских свищей на простые и сложные.

Таблица 6. Адаптированная классификация ВОЗ по свищам [703]*

Простые свищи с хорошим прогнозом	Сложные свищи с неизвестным прогнозом
<ul style="list-style-type: none">• Одиночный свищ размером <4 см• Пузырно-влагалищный свищ• Не нарушен механизм удержания мочи• Отсутствует циркулярное поражение уретры• Минимальный дефект тканей• Мочеточники не вовлечены• Первичная пластика	<ul style="list-style-type: none">• Свищ размером >4 см• Множественные свищи• Ректо-вагинальный смешанный свищ, шеечный свищ• Нарушен механизм удержания мочи• Рубцевание• Циркулярное поражение уретры• Обширный дефект тканей• Мочеточники дренируются во влагалище• Повторная пластика• Постлучевые свищи

* Хотя вначале классификация разрабатывалась для акушерских свищей, ее также можно использовать для ятрогенных свищей.

4.8.2.1. Рекомендации по классификации мочевых свищей

Рекомендация	СР
Для стандартизации терминологии необходимо классифицировать мочеые свищи	Слабая

4.8.3. Диагностика

Основной признак свища – это подтекание мочи. Оно обычно не сопровождается болью, может быть периодическим, если зависит от положения тела, или постоянным. К сожалению, только в половине случаев повреждения органов мочеполовой системы или желудочно-кишечного тракта выявляются интраоперационно [725]. При диагностике пузырно-влагалищных свищей обычно проводится физикальное исследование, как правило в сочетании с методами визуализации или лабораторными исследованиями. Прямой визуальный осмотр, цистоскопия и ретроградное наполнение мочевого пузыря краской позволяют подтвердить пузырно-влагалищный свищ при окрашивании тампона во влагалище. В некоторых случаях проводится тест с двойным окрашиванием, который дает возможность дифференцировать мочеточниково-влагалищный и пузырно-влагалищный свищ [710]. Уровень креатинина в выделяемой жидкости или скоплении асцитической жидкости и сравнение его с уровнем креатинина в крови подтверждает наличие свища. КТ с контрастным усилением с поздней экскреторной фазой представляет собой достоверный метод диагностики и дает информацию о целостности мочеточников и наличии уриномы. Кроме того, МРТ также дает диагностическую информацию, особенно в режиме T2-усиления [726].

4.8.4. Лечение свищей

4.8.4.1. Лечение пузырно-влагалищных свищей

4.8.4.1.1. Консервативное лечение

4.8.4.1.1.1. Самостоятельное закрытие свища

Частота самостоятельного закрытия свищей составляет $13 \pm 23\%$ [727], хотя это относится преимущественно к свищам размером <1 см [702, 728]. В этой связи методом лечения первой линии должна быть катетеризация мочевого пузыря или деривация мочи; однако в течение первых двух недель после развития свища можно рассмотреть вариант ревизии и пластики.

4.8.4.1.1.2. Лекарственная терапия

В ряде серий наблюдений описано успешное закрытие свищей после индукции аменореи на фоне эстрогенов, комбинации эстрогенов и прогестерона или аналогов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) при небольших (<7 мм) мочеточниково- или пузырно-влагалищных свищах после кесарева сечения [729-735]. В РКИ, посвященном сравнению фибринового клея и интерпозиции лоскута Мартиуса ($n = 14$; <4 см и $n = 5$; >5 см), не выявлено различий между двумя методами [736].

4.8.4.1.1.3. Паллиативная помощь и уход за кожей

В течение периода между диагностикой и пластикой необходимо использовать прокладки с целью профилактики кожных осложнений, связанных с постоянным недержанием мочи. Кроме того, рекомендуются барьерные кремы или топические эстрогены [737, 738].

4.8.4.1.1.4. Питание

Пациентам со свищами, связанными со злокачественными опухолями, лучевой терапией [739] или деривацией мочи [737, 738], требуется питательная поддержка.

4.8.4.1.1.5. Физиотерапия

Важное значение имеет раннее вовлечение физиотерапевта в предоперационное ведение и реабилитацию пациентов, у которых имеется слабость или контрактура конечностей или которые не могут поднять стопу [742, 743].

4.8.4.1.1.6. Антибактериальная терапия

Перед пластикой необходимо провести лечение активной инфекции половых органов или мочевыводящих путей [744].

4.8.4.1.1.7. Консультирование

Важное значение имеет реалистичное и достоверное информирование пациентов хирургом. Кроме того, настоятельно рекомендуется вовлекать медсестер или консультантов с опытом оказания помощи пациентам со свищами.

4.8.4.1.2. Хирургическое лечение

4.8.4.1.2.1. Время операции

Результаты исследований без контрольной группы свидетельствуют об отсутствии различий в эффективности раннего (<3 недель) и отсроченного (после 3 месяцев) лечения пузырно-влагалищных свищей.

4.8.4.1.2.2. Хирургические доступы

Влагалищный доступ

Существует два основных типа операций по пластике мочеполовых свищей: классический частичный кольпоклеизис [727] и чаще проводимая диссекция тканей с послойной пластикой или техника «разделения лоскутов» [745]. К настоящему времени отсутствуют сравнительные данные по эффективности.

Абдоминальный доступ

Пластика абдоминальным доступом показана при высоком расположении свища в своде и его недоступности через влагалище. Чреспузырная техника имеет преимущество внебрюшинного доступа. Простую чредробрюшинную пластику используют реже, хотя ряд авторов рекомендуют выполнять ее лапароскопическим доступом. Комбинированная чредробрюшинная и чреспузырная пластика эффективна для лечения свищей после кесарева сечения. К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы сравнивали абдоминальный и влагалищный доступ. Вторая или последующие операции уступают по эффективности первичной пластике [746].

В РКИ оценивали эффективность освежения краев свища. Несмотря на сопоставимые результаты, в случае рецидива группе освежения краев свищ был крупнее по размеру, чем в группе без освежения краев [747].

Лапароскопические и робот-ассистированные операции

В литературе опубликованы очень небольшие серии (по несколько пациентов), и, хотя лапароскопическая пластика эффективна как с робот-ассистенцией, так и без нее, в настоящее время невозможно сравнить ее результаты с другими методами.

Интерпозиция тканей

Во время пластики пузырно-влагалищных свищей обычно используют лоскуты ткани в качестве дополнительного слоя. Чаще всего это необходимо в рецидивных случаях после неудачной пластики, при постлучевых (описаны ниже), ишемических или акушерских свищах, большом размере свища или при сложном ушивании и натяжении из-за плохого качества тканей. К настоящему времени в литературе отсутствуют убедительные данные об улучшении результатов лечения неосложненных или осложненных пузырно-влагалищных свищей при интерпозиции тканей.

Послеоперационное ведение

В литературе отсутствуют убедительные данные по особенностям послеоперационного ведения, но в большинстве исследований уретральный катетер устанавливали не менее чем на 10 дней, а при постлучевых свищах – на более длительное время (до трех недель). При выполнении цистогаммы перед удалением катетера можно пропустить резидуальный свищ, если он располагается в зоне шейки мочевого пузыря или не выполнена микция.

4.8.4.1.3. Лечение осложнений пузырно-влагалищных свищей

Осложнения лечения пузырно-влагалищных свищей включают:

- персистенцию или рецидив свища;
- персистенцию или рецидив недержания мочи;
- рецидив СНМ или появление новых симптомов, включая ГАМП и/или стрессовое недержание мочи;
- инфекционные: раневая инфекция, ИМВП/уросепсис;
- обструкция мочеточника (перевязка, фиброз, повреждение);
- инфравезикальная обструкция (меатостеноз, стриктура уретры, обструкция шейки мочевого пузыря);
- контрактура мочевого пузыря;
- стеноз влагалища;
- сексуальная дисфункция (вагинизм/диспареуния);

- редкие осложнения (гранулемы/образование дивертикулов);
- неврологические осложнения (невозможность поднять стопу/нейрогенная дисфункция мочевого пузыря);
- психологическая травма (социальная изоляция/развод/психологические расстройства);
- бесплодие.

В литературе представлено недостаточно данных по лечению и осложнениям лечения свищей, и они в основном основаны на опыте экспертов. В настоящее время невозможно дать специфических рекомендаций.

4.8.4.2. Лечение постлучевых свищей

Для пластики часто приходится применять модифицированную хирургическую технику, поскольку при использовании вышеописанных методик эффективность значительно уступает результатам при ятрогенных свищах [748]. Учитывая обширные изменения вокруг постлучевых свищей, требуется длительное отведение мочи и/или кала [748, 749]. В качестве альтернативы у отдельных пациентов можно выполнить предварительную деривацию с последующим восстановлением проходимости во время пластики. В некоторых случаях требуемое время для лечения превышает ожидаемую продолжительность жизни и, если она очень короткая, целесообразнее выполнить окклюзию мочеточников.

4.8.4.3. Лечение мочеточниковых свищей

4.8.4.3.1. Общие принципы

Пациентам с высоким риском повреждения мочеточника операцию должен проводить опытный хирург, который может определить локализацию и сохранить мочеточник и его кровоснабжение, а также своевременно распознать травму. При интраоперационном выявлении повреждения мочеточника показана первичная пластика с соблюдением принципа иссечения поврежденных тканей, сохранения адекватного кровоснабжения и создания ненапряжного анастомоза с внутренним дренированием (стентированием) [750]. Отсроченные проявления травмы верхних мочевыводящих путей включают более медленное, чем обычно, восстановление после операции на органах брюшной полости или малого таза, большое количество отделяемого по дренажам или необъяснимое расширение чашечно-лоханочной системы.

Хотя в литературе отсутствуют данные по превосходству какой-либо из операций, достигнут консенсус о необходимости соблюдать принципы восстановления тканей и безопасного выполнения анастомозов. Реконструкцию должна проводить опытная бригада. Консервативное лечение включает внутреннее или наружное дренирование с помощью нефростомы и стентирования, если возможно, с последующей ранней (<2 недель) или отсроченной (>3 месяцев) пластикой свища [751]. Для наблюдения пациентов после пластики показаны функциональные и анатомические методы визуализации, чтобы исключить развитие стриктуры мочеточника или нарушение функции почек.

4.8.4.3.2. Мочеточниково-влагалищные свищи

Самым частым видом свищей верхних мочевыводящих путей в урологической практике являются мочеточниково-влагалищные свищи, которые развиваются в ранние сроки после гистерэктомии. В РКИ, включавшем 3141 женщину, которым проводились открытые и лапароскопические гинекологические операции, показано, что профилактическое стентирование не влияет на низкий риск повреждения мочеточника (1%) [752].

В некоторых случаях при травме мочеточника можно провести эндоскопическое лечение. Варианты включают ретроградное стентирование или чрескожную нефростомию с последующим антеградным стентированием при расширении чашечно-лоханочной системы или сопоставление краев мочеточника во время уретероскопии [753]. Отдаленные результаты эндоскопического лечения не изучены. При неэффективности эндоскопических методов или развитии вторичных стриктур стандартным подходом считается чрезбрюшинный доступ, при котором можно выполнить концевой анастомоз, реимплантацию мочеточников в мочевой пузырь с подшиванием к поясничной мышце, операцию Боари или кишечную пластику с или без реконфигурации. В качестве метода последнего выбора можно предложить нефрэктомия, особенно при плохой функции почки на стороне поражения и здоровой контралатеральной почке [754-758].

4.8.4.3.3. Лечение уретровлагалищных свищей

4.8.4.3.3.1. Этиология

Хотя у взрослых уретровлагалищные свищи встречаются редко, в большинстве случаев они имеют ятрогенную природу. Причины могут включать хирургическое лечение стрессового недержания

мочи с введением объемообразующих веществ или установкой синтетических слингов, операции при дивертикулах уретры и реконструкцию половых органов у взрослых. К образованию свища может приводить лучевая терапия и даже консервативное лечение пролапса ОМТ пессарием.

4.8.4.3.3.2. Диагностика

Для диагностики уретровлагалищного свища часто бывает достаточно вагинального исследования и тройного теста с марлей. С целью оценки локализации и доступности свища можно выполнить уретроцистоскопию. При трудностях в диагностике показана микционная цистоуретрография или УЗИ. В настоящее время расширяется применение трехмерной МРТ или КТ для точной оценки анатомии [759, 760].

4.8.4.3.3.3. Хирургическое лечение

Выбор метода хирургического лечения зависит от размера, локализации, этиологии свища и количества потерянной ткани. Принципы реконструкции включают осуществление доступа к свищу, создание слоя между стенкой влагалища и уретрой, герметичное ушивание стенки уретры, интерпозицию тканей и ушивание стенки влагалища.

Эффективность влагалищного доступа при первой операции составляет 70%, при повторной – 92%, а при абдоминальном доступе можно ушить свищ только в 58% случаев [761]. Влагалищный доступ дает преимущество по времени операции, длительности госпитализации и объему кровопотери.

Большинство авторов описали хирургические принципы, аналогичные таковым при пластике пузырно-влагалищных свищей: эффективность первичной реконструкции составляет 52–95,4%. Пушкарь и соавт. опубликовали результаты лечения уретровлагалищных свищей у 71 женщины. Первая операция влагалищным доступом была эффективна в 90,1% случаев, а при второй операции удалось закрыть еще 7,4% свищей. Несмотря на успешную пластику свища, у 52% женщин развилось стрессовое недержание мочи. В этом случае проводилась установка синтетического или аутологичного слинга, и примерно 60% женщин удерживали мочу, а еще у 32% больных уменьшилась выраженность недержания мочи. Кроме того, в 5,6% случаев развилась обструкция уретры, по поводу которой выполнялось бужирование или уретротомия [762].

4.8.4.3.3.4. Лоскуты и неоуретра

Сохраненный лоскут влагалища является самым простым материалом для закрытия шовной линии уретры. Из половой губы можно выкроить лоскут на ножке. Кожу половых губ обычно применяют для закрытия дефекта уретры, но с ее помощью также можно создать тубуляризованную неоуретру [763, 764]. Формирование неоуретры показано в основном при посттравматических свищах. В некоторых случаях операцию проводят чрезлобковым доступом [765]. Следует отметить, что опубликованные исследования включали небольшое количество пациентов и в них не описаны отдаленные результаты пластики свищей и показатели удержания мочи. С целью улучшения кровоснабжения и увеличения объема ткани для пластики можно использовать бульбокавернозную ткань в виде лоскута на ножке. Это позволяет снизить риск осложнений при установке слинга в тех случаях, когда после пластики развивается стрессовое недержание мочи [766, 767].

4.8.4.3.3.5. Лоскут Мартиуса

Хотя в крупном ретроспективном исследовании, включавшем 440 женщин, не выявлено преимуществ пластики акушерских свищей с использованием бульбокавернозной мышцы больших половых губ/жирового лоскута Мартиуса, ряд авторов по-прежнему считают его важным дополнением к лечению мочеполовых свищей при необходимости создания дополнительного хорошо кровоснабжаемого слоя ткани [768]. Серии по свищам неакушерской этиологии включали небольшое количество пациентов и имели ретроспективный характер. К настоящему времени не опубликовано проспективных данных или результатов РКИ [769]. Показания для использования лоскута Мартиуса при пластике свищей любого типа до конца не определены.

4.8.4.3.3.6. Лоскут прямой мышцы живота

Ряд авторов предлагают использовать лоскут прямой мышцы живота [770, 771].

4.8.4.3.3.7. Альтернативные доступы

Koriatim описал позадилобную ретроуретральную технику [772]. Этот доступ позволяет выкроить тубуляризованный пузырно-уретральный лоскут с формированием неоуретры и механизма удержания мочи.

4.8.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уретровлагалищных свищей

Резюме по данным литературы	УД
Хирургические свищи, особенно небольшого размера, могут закрываться самостоятельно, однако точные показатели неизвестны	3
Отсутствуют данные о том, что время пластики свища влияет на ее эффективность	3
Отсутствуют убедительные данные о различиях в эффективности пластики пузырно-влагалищных свищей влагалищным, чреспузырным и промежностным доступом	3
Важнейшее значение для успешной пластики свища имеет длительность непрерывного дренирования мочевого пузыря, хотя в литературе отсутствуют убедительные данные по превосходству какого-либо из режимов	3
При абдоминальных и влагалищных операциях можно использовать различные лоскуты для интерпозиции тканей, хотя опубликовано недостаточно данных по их применению в конкретных ситуациях	3
Постлучевые свищи	
Для успешной пластики постлучевого свища необходимы деривация мочи и использование тканей, не входивших в поле облучения	3
Мочеточниковые свищи	
Профилактическая установка стентов не снижает риск повреждения мочеточников во время гинекологических операций	2
Антеградная внутрисветовая дистальная окклюзия мочеточника в сочетании с установкой нефростомы позволяет уменьшить подтекание мочи при злокачественных свищах в терминальной стадии	4
Уретровлагалищный свищ	
Пластика уретровлагалищного свища может осложняться развитием стрессового недержания мочи, стриктуры и укорочения уретры, в связи с чем показано длительное наблюдение	3

Рекомендации	СР
Общие	
При описании результатов лечения свищей авторы должны отдельно указывать частоту закрытия свищей и показатели недержания мочи, а также интервалы наблюдения	Сильная
Для профилактики повреждения мочеточников во время гинекологических операций не показано стентирование на рутинной основе	Сильная
При большом количестве отделяемого и высоком уровне в нем креатинина или расширении чашечно-лоханочной системы после операций на ОМТ следует исключать повреждение мочеточника или свищ	Сильная
Для диагностики и определения локализации свищей показаны трехмерные методы визуализации, особенно при отсутствии изменений при вагинальном исследовании или цистоскопии	Слабая
При наличии опыта и оборудования вначале показано консервативное или эндоскопическое лечение свищей верхних мочевыводящих путей	Слабая
Принципы хирургического лечения	
Хирурги, занимающиеся пластикой свищей, должны иметь соответствующую подготовку, навыки и опыт, чтобы в каждом случае выбрать оптимальный метод лечения	Слабая
До и после пластики свищей важно уделять внимание правильному уходу за кожей, питанию, реабилитации, консультированию и поддержке пациентов	Слабая
Пластика свища проводится в соответствии с потребностями пациента и хирурга, как только разрешится отек, воспаление, некроз тканей или инфекция	Слабая
Необходимо обеспечить непрерывное дренирование мочевого пузыря после пластики свища до тех пор, пока не подтвердится его заживление (по мнению экспертов, для простых свищей и/или ятрогенных свищей достаточно 10–14 дней; для сложных и/или постлучевых свищей – 14–21 день)	Слабая
При необходимости деривации мочи и/или кала не рекомендуется использовать для пластики ткани, подвергшиеся облучению	Слабая
При пластике постлучевых свищей показана интерпозиция лоскута	Слабая
Абдоминальную пластику персистирующих мочеточниково-влагалищных свищей можно выполнить открытым, лапароскопическим и робот-ассистированным доступом, в зависимости от возможностей и опыта	Слабая
Для пластики уретровлагалищных свищей необходимо использовать влагалищный доступ	Слабая

4.9. Дивертикулы уретры

Дивертикулы уретры у женщин представляют собой мешковидные выпячивания всей стенки уретры или только слизистой между периуретральными тканями и передней стенкой влагалища.

4.9.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Дивертикулы уретры являются редким заболеванием с распространенностью от 1 до 6%. Среди женщин с СНМ, обратившихся в высокоспециализированный центр, дивертикулы уретры диагностированы в 10% случаев [773]. Поскольку во многих случаях симптомы отсутствуют или устанавливается неправильный диагноз, истинные показатели могут отличаться [774–776]. Учитывая редкий характер заболевания, в большинстве исследований была небольшая выборка и их проводили в одном центре. Дивертикулы уретры, вероятно, развиваются вследствие длительной обструкции, инфекции и последующего прорыва периуретральных желез в просвет уретры, что приводит к формированию эпителизированной полости, соединяющейся с уретрой [774].

Свою роль может играть ятрогенное повреждение, поскольку у 20% женщин в анамнезе были операции на уретре, бужирование или травматичные роды [774, 777]. Также описано формирование дивертикулов после установки субуретрального слинга [778–780].

4.9.2. Классификация

Таблица 7. Система классификации дивертикулов уретры у женщин на основании характеристик*

Локализация	Средняя треть уретры Дистальная треть уретры Проксимальная треть уретры На всю длину
Конфигурация	Одиночный Многокамерный Седловидный
Сообщение с уретрой	В средней трети Сообщение не визуализируется В дистальной трети В проксимальной трети
Недержание мочи	Стрессовое недержание мочи Удержание мочи Постмиктурическое подкапывание Смешанное недержание мочи

* Сокращенная классификация дивертикулов уретры LNS C3 [777, 781, 782].

4.9.3. Диагностика

Основные симптомы дивертикулов уретры, включая боль, urgency, учащенное мочеиспускание, рецидивные ИМВП, выделения из влагалища, диспареунию, затрудненное мочеиспускание или недержание мочи [783], могут встречаться при многих других заболеваниях. Таким образом, дивертикулы уретры не имеют патогномоничного симптома. У многих пациенток они протекают бессимптомно. При этом, как правило, в уретре пальпируется образование. В ряде случаев появляется гнойное отделяемое из уретры; кроме того, в дивертикуле могут формироваться камни.

Диагноз дивертикула уретры устанавливают на основании физикального исследования, микционной цистоуретрографии и МРТ. Другие методы включают уретроцистоскопию, внутривлагалищное УЗИ тазового дна (трансвагинальное, иногда трансуретральное) и двойную баллонную уретрографию.

Ни в одном из исследований не приводятся данные по оптимальному методу подтверждения клинического диагноза, однако в серии из 27 пациентов авторы пришли к выводу, что МРТ с вагинальной или ректальной катушкой обладает более высокой точностью, чем видеоцистоуретрография [784], в определении размера и глубины дивертикула. В исследовании, включавшем 60 женщин, Pathi и соавт. показали, что чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность МРТ составляют 100, 83, 92 и 100% соответственно [785]. Dwarkasing и соавт. также описали 100% чувствительность и специфичность МРТ в группе из 60 пациенток [786]. При этом в другом исследовании (n = 41) в 25% случаев данные МРТ отличались от результатов хирургической ревизии [787]. Внутривлагалищная МРТ с вагинальной или ректальной катушкой дает более качественное изображение по сравнению со стандартной МРТ [788],

МРТ является золотым стандартом в диагностике и планировании хирургического лечения. Кроме того, на МРТ можно диагностировать воспаление или опухоль дивертикула [789, 790].

Для визуализации входа в дивертикул можно выполнить уретроцистоскопию. Локализация и количество входов позволяют планировать операцию, так как необходимо ушить все устья. При этом из-за сложности с уретроскопией у женщин вход в дивертикул можно визуализировать всего в 42% случаев [783].

Для оптимальной оценки конфигурации дивертикула при микционной цистоуретрографии необходимо выполнять изображения в переднезадней и боковой плоскости. Следует помнить о высокой частоте ложноотрицательных результатов, поскольку устье дивертикула должно быть проходным и женщине необходимо осуществить мочеиспускание во время исследования. При более сложных дивертикулах, когда имеются перегородки, можно неправильно оценить структуру или размер дивертикула [791]. Чувствительность микционной цистоуретрографии составляет 73,5%, значительно уступая МРТ [783].

Для диагностики дивертикула можно выполнить трансабдоминальное, трансвагинальное или промежностное УЗИ. Трансвагинальный доступ позволяет визуализировать уретру от меатуса до шейки мочевого пузыря в нескольких плоскостях и оценить количество, размер, локализацию и содержимое дивертикула. Техника исследования сложна и требует опыта. Кроме того, датчик может сдавливать уретру, что приводит к деформации [791]. По данным метаанализа, чувствительность УЗИ составляет 82% и уступает МРТ [791]. В недавней публикации по трансабдоминальному УЗИ описана чувствительность 95% [791]; данный метод требует дальнейшего изучения.

Для пациентов, которые не могут пройти МРТ и у которых не определяется устье дивертикула при цистоскопии, альтернативой является двойная баллонная уретрография. В современных сериях чувствительность метода составляет 94,7%, что сопоставимо с МРТ. Техника основана на положительном давлении для введения контраста в полость дивертикула между двумя баллонами; один расположен в мочевом пузыре, второй – за пределами устья дивертикула. При этом технически сложно достичь хорошей герметичности, чтобы создать закрытое пространство в уретре и не допустить вытекания контраста вокруг катетера. Процедура может быть болезненной и связана с риском развития ИМВП. Для ее проведения требуются опытный рентгенолог и специализированное оборудование. Учитывая популярность других методов диагностики, во многих отделениях данная техника не применяется [791].

4.9.3.1. Сопутствующие расстройства мочеиспускания

Хотя симптомы дивертикулов уретры зачастую неспецифические и варьируют, они могут сопровождаться расстройствами мочеиспускания, стрессовым или ургентным недержанием мочи.

У 60% женщин с дивертикулом уретры выявляется стрессовое недержание мочи [793]. Чаще всего дивертикул располагается в среднем отделе уретры и может нарушать функцию наружного сфинктера уретры. Кроме того, дивертикул может распространяться проксимально в сторону шейки мочевого пузыря в непосредственной близости от проксимального сфинктерного механизма. Такая морфология отчасти объясняет связь между наличием дивертикула и стрессовым недержанием мочи, а также повышенный риск недержания после удаления проксимально расположенных дивертикулов [794].

Дивертикулы уретры могут вызывать ИВО вследствие сдавления, задержку мочи, ургентность или ургентное недержание мочи [795]. Боль и дизурия, связанные с дивертикулом, также могут приводить к расстройствам мочеиспускания.

Исследование «давление – поток» может играть определенную роль при диагностике женщин с дивертикулами уретры и сопутствующими расстройствами мочеиспускания или стрессовым недержанием мочи [776, 796–798]. Уродинамическое исследование перед хирургическим лечением позволяет выявить нарушение функции детрузора, наличие стрессового недержания мочи или ИВО [799, 800].

Для обследования пациенток также применяется профилометрия, на которой можно увидеть двухфазный паттерн или снижение давления на уровне дивертикула [796, 798, 801]. Видеоуродинамическое исследование помогает дифференцировать стрессовое недержание мочи от парадоксальной ишурии вследствие накопления мочи в дивертикуле. Кроме того, флюороскопические изображения в покое и при напряжении иногда позволяют увидеть открытую шейку мочевого пузыря в покое. Это имеет важное значение у женщин с крупным дивертикулом на уровне средней части уретры, поскольку из-за нарушения функции обоих сфинктерных механизмов у них повышен риск недержания мочи после операции.

4.9.4. Лечение

Женщинам с минимальной выраженностью симптомов, которые отказываются от инвазивного лечения, показаны консервативные методы. Необходимо предупреждать о небольшом риске развития рака в дивертикуле (1–6%) [802, 803].

4.9.4.1. Хирургическое лечение

В литературе отсутствуют РКИ, посвященные сравнению эффективности различных методов хирургического лечения женщин с симптоматическим дивертикулом уретры. Для планирования операции требуется тщательная оценка анатомии дивертикула.

Существует три основных варианта операций: марсупиализация, эндоскопическое рассечение и радикальное удаление (дивертикулэктомия).

В современных сериях чаще всего описывают удаление дивертикула. Принципы успешной трансвагинальной дивертикулэктомии включают диссекцию хорошо кровоснабжаемого лоскута влагалища, сохранение периуретральной фасции для ушивания, удаление всей стенки дивертикула, иссечения устья и герметичное ушивание уретры, многорядный шов без перекрещивания шовных линий и сохранение или создание механизма, удерживающего мочу.

Показания к выкраиванию лоскута из жировой подушки половой губы, часто называемого лоскутом Мартиуса, варьируют, но его чаще всего применяют в следующих ситуациях: рецидивный дивертикул, большой дефект уретры или дефицит лоскута влагалища для ушивания [777, 781], необходимость пересечения уретры для доступа к дивертикулу, циркулярно охватывающему уретру [790], сложную конфигурацию дивертикула [795], а также планирование в последующем установки слинга с целью облегчить диссекцию [777].

Марсупиализация включает рассечение дивертикула со стороны влагалища для дренирования инфицированного содержимого. Затем стенку дивертикула прошивают рассасывающимися нитями, оставляя полость открытой, чтобы не допустить повторного скопления содержимого. При таком подходе остается кистозная структура, которая теоретически может привести к формированию уретровaginaльных свищей, поскольку имеется сообщение с устьем дивертикула. К преимуществам относятся короткое время операции и минимальная диссекция тканей. Такой вариант рекомендуется для беременных женщин с целью декомпрессии дивертикула и возможности безопасного родоразрешения естественным путем. В небольшой серии наблюдений показано, что 75% беременных женщин, которым проводилось динамическое наблюдение, потребовалось хирургическое лечение после родов [804].

Эндоскопическое рассечение применяется в редких случаях [805, 806]. Эта операция включает поиск узкой шейки дивертикула и ее рассечение с помощью резектоскопа. Марсупиализация дивертикула позволяет перевести узкое сообщение с уретрой, которое вызывает симптомы при появлении обструкции, в широкую, гладкую и свободно дренируемую мешотчатую полость.

4.9.4.2. Лечение сопутствующего стрессового недержания мочи

У многих женщин с дивертикулом уретры имеется стрессовое недержание мочи, и они могут обращаться по поводу обоих состояний. В метаанализе показано, что удаление дивертикула может способствовать устранению стрессового недержания мочи даже без одновременной антистрессовой операции, хотя не представлено данных в отношении тяжести симптомов, поэтому можно предположить, что у многих женщин исходно было недержание мочи легкой степени [783]. По этой причине в ряде случаев может потребоваться дополнительная коррекция [794, 806]. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по оптимальному времени хирургического лечения двух состояний. Пациентам с симптоматическим стрессовым недержанием мочи, вызывающим беспокойство, можно одновременно с удалением дивертикула выполнить антистрессовую операцию. В ранних публикациях получены хорошие результаты при одновременной суспензии шейки мочевого пузыря [800], а в современных исследованиях показана удовлетворительная эффективность пубовагинальных фасциальных слингов [807-810]. В качестве одновременной антистрессовой операции не рекомендуется устанавливать синтетические слинги [811], поскольку синтетический материал вблизи шовной линии в условиях потенциально инфицированной мочи может повышать риск эрозии сетки в уретру и влагалище, а также образования уретровaginaльного свища и гранулемы инородных тел.

Трансвагинальное удаление дивертикула уретры имеет высокую эффективность (определяется как отсутствие недержания мочи) – от 84 до 98%. При среднем периоде наблюдения 12–50 месяцев частота повторной операции после первичной пластики составляет 2–13% [774, 777, 794, 812]. Устранение симптомов наблюдается у 68,8% женщин, но уменьшение выраженности симптомов описывалось менее чем в половине исследований [813]. В серии наблюдений показано, что частота накопительных симптомов после операции снижается с 60 до 16% [794]. При длительном наблюдении частота urgency после удаления дивертикула составляет 54% [814], а у 36% женщин развивается urgency недержание мочи [806]. Такие симптомы могут свидетельствовать о персистенции, рецидиве дивертикула, развитии ГАМП или обструкции уретры.

Ранние послеоперационные осложнения включают ИМВП (0–39%), развитие стрессового недержания мочи (3,8–33%) и задержку мочи (0–9%), особенно при одновременной установке аутологичного пубовагинального слинга [774, 777, 794, 812]. Частота поздних осложнений, например стрикту-

ры уретры, составляет 0–5,2% [774, 777, 806, 812]. Уретровагинальный свищ является крайне тяжелым осложнением, которое развивается в 0,9–8,3% случаев [815]. Дистальные свищи, располагающиеся за сфинктерным механизмом, могут приводить к раздвоению струи мочи или мочеиспусканию через влагалище и не всегда требуют пластики. При локализации свища между средней частью уретры и шейкой мочевого пузыря может развиваться недержание мочи. В таких случаях показана пластика с интерпозицией тканей, например лоскута Мартиуса. Оптимальное время пластики не определено, но проведение ее через 3–6 месяцев является хорошим балансом между дискомфортом для женщины и состоянием тканей. Редкие осложнения включают некроз дистального отдела мочеточника, повреждение мочевого пузыря, уретры, мочеточника, рубцевание или сужение влагалища с развитием диспареунии [815].

В серии наблюдений частота рецидивов в течение года при U-образных дивертикулах составила 33%, а при дивертикулах, циркулярно охватывающих уретру, – 60% [781]. По данным Ingber и соавт., рецидив развился у 10,7% из 122 женщин. Риск рецидива выше у пациенток с проксимальными и множественными дивертикулами, операциями на ОМТ или лучевой терапией в анамнезе [814]. Рецидив дивертикула уретры после успешного иссечения может быть связан с присоединением инфекции или травмой, например родами, а также появлением нового дивертикула. Кроме того, причиной рецидива может быть неполное удаление дивертикула, неадекватное ушивание уретры, резидуальное «мертвое» пространство (при дивертикулах, циркулярно охватывающих уретру) или другие факторы. Повторная операция связана с техническими сложностями из-за измененной анатомии, рубцевания и трудностей в определении анатомических слоев.

После дивертикулэктомии может развиваться стрессовое недержание мочи или усилиться его выраженность. Вероятно, это связано с повреждением сфинктера при диссекции или скарификации, препятствующим закрытию просвета уретры. После дивертикулэктомии стрессовое недержание мочи развивается у 10,6% женщин, и факторы риска включают проксимальные и крупные дивертикулы (>30 мм) [794]. По данным Lee и соавт., стрессовое недержание любой степени появляется у 49% пациенток, но в большинстве случаев оно имеет легкую степень и не требует дополнительного лечения [816]. Всего 10% женщин в последующем выполнена антистрессовая операция. В литературе представлено недостаточно данных по лечению стрессового недержания мочи после дивертикулэктомии. Чаще всего проводится установка аутологичного пубовагинального слинга [805] с последующей позадилоной суспензией [806]. Кроме того, описано два случая установки синтетических слингов без осложнений [781, 794], хотя такой подход остается противоречивым.

4.9.4.3. Морфологические изменения

Большинство дивертикулов уретры покрыты плоским, переходно-клеточным или цилиндрическим эпителием [777, 817, 818]. В метаанализе показана высокая частота хронического или острого воспаления (68,6%), а самым частым изменением является нефрогенная метаплазия (8% случаев). В дивертикулах могут развиваться злокачественные опухоли (6%), включая инвазивную аденокарциному [819] и плоскоклеточную карциному (0,7%). Неизвестно, что развивается раньше – дивертикул с последующей малигнизацией или злокачественная опухоль с появлением дивертикула. В таких случаях лечение проводится как при уретральном раке у женщин.

4.9.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению дивертикулов уретры

Резюме по данным литературы	УД
МРТ обладает самой высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике дивертикулов уретры	3
Хирургическое удаление симптоматических дивертикулов уретры дает хорошие отдаленные результаты, однако необходимо предупреждать пациенток о риске рецидива и развития стрессового недержания мочи	3

Рекомендации	СР
При симптоматических дивертикулах уретры показано хирургическое лечение	Слабая
При выборе консервативного лечения необходимо предупреждать о небольшом риске развития рака (1–6%)	Слабая
Следует тщательно опрашивать и обследовать больных с сопутствующими расстройствами мочеиспускания и недержанием мочи	Сильная
Если имеется вызывающее беспокойство стрессовое недержание мочи, можно предложить одновременно установить несинтетический слинг во время дивертикулэктомии	Слабая
Необходимо информировать пациенток о возможности развития или сохранения СНМ, включая недержание мочи, несмотря на технически успешное иссечение дивертикула	Сильная

5. Литература

1. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857671/>
2. Milsom, I., et al. Effect of bothersome overactive bladder symptoms on health-related quality of life, anxiety, depression, and treatment seeking in the United States: results from EpiLUTS. *Urology*, 2012. 80: 90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22748867/>
3. Felde, G., et al. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26584597/>
4. Eapen, R.S., et al. Review of the epidemiology of overactive bladder. *Res Rep Urol*, 2016. 8: 71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350947/>
5. Coyne, K.S., et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int*, 2009. 104: 352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281467/>
6. Coyne, K.S., et al. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int*, 2009. 103 Suppl 3: 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19302497/>
7. Irwin, D.E., et al. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. *BJU Int*, 2009. 103: 202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19278532/>
8. Abrams, P., et al. 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012. https://www.ics.org/Publications/ICI_5/INCONTINENCE.pdf
9. Blok, B., et al. EAU Guidelines on Neuro-urology. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403235/>
10. Radmayr, C., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
11. Fawzy F., et al. What are the benefits and potential harms of the surgical and non-surgical treatment options for the management of women with overactive bladder syndrome? Prospero, 2021. https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?RecordID=192207
12. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
13. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
14. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/>
15. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
16. D'Ancona, C., et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681183/>
17. Bonkat, G., et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
18. Engeler, D., et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/>
19. Martin, L., et al. Comparison of Methods to Identify Stress Urinary Incontinence in Women With Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2021. 27: e127. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369965/>
20. U.S. Department of Health and Human Services, F.a.D.A. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. [access data March 2022]. <https://www.fda.gov/media/77832/download>

21. Farrell, S.A., et al. Women's ability to assess their urinary incontinence type using the QUID as an educational tool. *Int Urogynecol J*, 2013. 24: 759.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22940842/>
22. Hess, R., et al. Long-term efficacy and safety of questionnaire-based initiation of urgency urinary incontinence treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. 209: 244 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23659987/>
23. ICIQ Development Group. International Consultation on Incontinence Questionnaire Female Lower Urinary Tract Symptoms Modules (ICIQ-FLUTS) ICIQ Project, 2014.
<https://iciq.net/iciq-fluts>
24. Chapple, C., et al. Validation of the Overactive Bladder-Bladder Assessment Tool (OAB-BAT): A Potential Alternative to the Standard Bladder Diary for Monitoring OAB Outcomes. *Eur Urol Focus*, 2021. 7: 1176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33451958/>
25. Malde, S., et al. Case-finding tools for the diagnosis of OAB in women: A narrative review. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578764/>
26. Chan, S.S., et al. Responsiveness of the Pelvic Floor Distress Inventory and Pelvic Floor Impact Questionnaire in women undergoing treatment for pelvic floor disorders. *Int Urogynecol J*, 2013. 24: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22669425/>
27. Kim, J., et al. Is there a relationship between incontinence impact questionnaire 7 score after surgery for stress urinary incontinence and patient-perceived satisfaction and improvement? *J Urol*, 2013. 189: e647.
<https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2013.02.3126>
28. Wuytack, F., et al. A systematic review of utility-based and disease-specific quality of life measurement instruments for women with urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2021. 40: 1275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34082483/>
29. Rosier, P.F.W.M. et al. Committee 6. Urodynamic testing, In: *Incontinence*, P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein, Eds. 2017, CI-ICS. International Continence Society: Bristol UK.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
30. Shy, M., et al. Objective Evaluation of Overactive Bladder: Which Surveys Should I Use? *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2013. 8: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439804/>
31. Haylen, B.T., et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21181958/>
32. Brown, J.S., et al. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. *Urology*, 2003. 61: 802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12670569/>
33. Nygaard, I., et al. Reproducibility of the seven-day voiding diary in women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000. 11: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738929/>
34. Bright, E., et al. Developing and validating the International Consultation on Incontinence Questionnaire bladder diary. *Eur Urol*, 2014. 66: 294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647230/>
35. Jimenez-Cidre, M.A., et al. The 3-day bladder diary is a feasible, reliable and valid tool to evaluate the lower urinary tract symptoms in women. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264859/>
36. Ertberg, P., et al. A comparison of three methods to evaluate maximum bladder capacity: cystometry, uroflowmetry and a 24-h voiding diary in women with urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003. 82: 374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716323/>
37. Fitzgerald, M.P., et al. Variability of 24-hour voiding diary variables among asymptomatic women. *J Urol*, 2003. 169: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478137/>
38. Burgio, K.L., et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998. 280: 1995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9863850/>
39. Fayyad, A.M., et al. Urine production and bladder diary measurements in women with type 2 diabetes mellitus and their relation to lower urinary tract symptoms and voiding dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19760759/>

40. Homma, Y., et al. Assessment of overactive bladder symptoms: comparison of 3-day bladder diary and the overactive bladder symptoms score. *Urology*, 2011. 77: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20951412/>
41. Stav, K., et al. Women overestimate daytime urinary frequency: the importance of the bladder diary. *J Urol*, 2009. 181: 2176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296975/>
42. van Brummen, H.J., et al. The association between overactive bladder symptoms and objective parameters from bladder diary and filling cystometry. *Neurourol Urodyn*, 2004. 23: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694455/>
43. Yap, T.L., et al. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. *BJU Int*, 2007. 99: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16956355/>
44. Bright, E., et al. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 348.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284023/>
45. Buchsbaum, G.M., et al. Utility of urine reagent strip in screening women with incontinence for urinary tract infection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2004. 15: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15278254/>
46. Arinzon, Z., et al. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012. 55: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963175/>
47. Moore, E.E., et al. Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 2008. 111: 317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18238968/>
48. Ouslander, J.G., et al. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? *Ann Intern Med*, 1995. 122: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7717597/>
49. Griffiths, D.J., et al. Variability of post-void residual urine volume in the elderly. *Urol Res*, 1996. 24: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8966837/>
50. Marks, L.S., et al. Three-dimensional ultrasound device for rapid determination of bladder volume. *Urology*, 1997. 50: 341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9301695/>
51. Nygaard, I.E. Postvoid residual volume cannot be accurately estimated by bimanual examination. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 1996. 7: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8798090/>
52. Ouslander, J.G., et al. Use of a portable ultrasound device to measure post-void residual volume among incontinent nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*, 1994. 42: 1189.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7963206/>
53. Stoller, M.L., et al. The accuracy of a catheterized residual urine. *J Urol*, 1989. 141: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2908944/>
54. Gehrich, A., et al. Establishing a mean postvoid residual volume in asymptomatic perimenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 2007. 110: 827.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906016/>
55. Robinson, D., et al. Defining female voiding dysfunction: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415792/>
56. Haylen, B.T., et al. Immediate postvoid residual volumes in women with symptoms of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol*, 2008. 111: 1305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18515513/>
57. Lukacz, E.S., et al. Elevated postvoid residual in women with pelvic floor disorders: prevalence and associated risk factors. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2007. 18: 397.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16804634/>
58. Milleman, M., et al. Post-void residual urine volume in women with overactive bladder symptoms. *J Urol*, 2004. 172: 1911.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540753/>
59. Tseng, L.H., et al. Postvoid residual urine in women with stress incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563112/>
60. Siroky, M.B., et al. The flow rate nomogram: I. Development. *J Urol*, 1979. 122: 665.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/159366/>

61. Haylen, B.T., et al. Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations-- the Liverpool nomograms. *Br J Urol*, 1989. 64: 30.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2765766/>
62. Rosier, P., et al. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 1243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27917521/>
63. Abrams, P., et al. United Kingdom Continence Society: Minimum standards for urodynamic studies, 2018. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 838.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648750/>
64. Dorflinger, A., et al. Urethral pressure profile: is it affected by position? *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12382246/>
65. Wang, A.C., et al. A comparison of urethral pressure profilometry using microtip and double-lumen perfusion catheters in women with genuine stress incontinence. *BJOG*, 2002. 109: 322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11950188/>
66. Zehnder, P., et al. Air charged and microtip catheters cannot be used interchangeably for urethral pressure measurement: a prospective, single-blind, randomized trial. *J Urol*, 2008. 180: 1013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639301/>
67. NICE Guidance – Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. *BJU International*, 2019. 123: 777.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31008559/>
68. van Leijsen, S.A., et al. The correlation between clinical and urodynamic diagnosis in classifying the type of urinary incontinence in women. A systematic review of the literature. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21298721/>
69. limited update March 2022 109 69. Schick, E., et al. Predictive value of maximum urethral closure pressure, urethral hypermobility and urethral incompetence in the diagnosis of clinically significant female genuine stress incontinence. *J Urol*, 2004. 171: 1871.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076296/>
70. Albo, M.E., et al. Burch colposuspension versus fascial sling to reduce urinary stress incontinence. *N Engl J Med*, 2007. 356: 2143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517855/>
71. Klarskov, N. Urethral pressure reflectometry. A method for simultaneous measurements of pressure and cross-sectional area in the female urethra. *Dan Med J*, 2012. 59: B4412.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22381095/>
72. Dokmeci, F., et al. Comparison of ambulatory versus conventional urodynamics in females with urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 518.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19731314/>
73. Radley, S.C., et al. Conventional and ambulatory urodynamic findings in women with symptoms suggestive of bladder overactivity. *J Urol*, 2001. 166: 2253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11696746/>
74. Pang, K.H., et al. Diagnostic Tests for Female Bladder Outlet Obstruction: A Systematic Review from the European Association of Urology Non-neurogenic Female LUTS Guidelines Panel. *Eur Urol Focus*, 2021. S2405: 00231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34538750/>
75. Rademakers, K., et al. Recommendations for future development of contractility and obstruction nomograms for women. *ICI-RS 2014. Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872573/>
76. Osman, N.I., et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol*, 2014. 65: 389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184024/>
77. Nitti, V.W., et al. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol*, 1999. 161: 1535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210391/>
78. Clement, K.D., et al. Urodynamic studies for management of urinary incontinence in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 2013: CD003195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166676/>
79. Rachaneni, S., et al. Does preoperative urodynamics improve outcomes for women undergoing surgery for stress urinary incontinence? A systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2015. 122: 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25041381/>

80. Nager, C.W., et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med*, 2012. 366: 1987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551104/>
81. Serati, M., et al. Urodynamics useless before surgery for female stress urinary incontinence: Are you sure? Results from a multicenter single nation database. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 809.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26061435/>
82. Gravas, S., et al. EAU Guidelines on the management of Non-neurogenic Male LUTS. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam. 2022, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
83. Nager, C.W., et al. Baseline urodynamic predictors of treatment failure 1 year after mid urethral sling surgery. *J Urol*, 2011. 186: 597.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683412/>
84. Lin, F.C., et al. The Role of Urodynamic Testing Prior to Third-Line OAB Therapy. *Curr Bladder Dysf Rep*, 2020. 15: 159.
<https://www.researchgate.net/publication/341978617>
85. Nitti, V.W., et al. Response to fesoterodine in patients with an overactive bladder and urgency urinary incontinence is independent of the urodynamic finding of detrusor overactivity. *BJU Int*, 2010. 105: 1268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889062/>
86. Dawson, T., et al. Factors predictive of post-TVT voiding dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2007. 18: 1297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17347790/>
87. Hong, B., et al. Factors predictive of urinary retention after a tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. *J Urol*, 2003. 170: 852.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12913715/>
88. Miller, E.A., et al. Preoperative urodynamic evaluation may predict voiding dysfunction in women undergoing pubovaginal sling. *J Urol*, 2003. 169: 2234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771757/>
89. Groen, J., et al. Bladder contraction strength parameters poorly predict the necessity of long-term catheterization after a pubovaginal rectus fascial sling procedure. *J Urol*, 2004. 172: 1006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311024/>
90. Abdel-Fattah, M., et al. Pelvicol pubovaginal sling versus tension-free vaginal tape for treatment of urodynamic stress incontinence: a prospective randomized three-year follow-up study. *Eur Urol*, 2004. 46: 629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15474274/>
91. Lemack, G.E., et al. Normal preoperative urodynamic testing does not predict voiding dysfunction after Burch colposuspension versus pubovaginal sling. *J Urol*, 2008. 180: 2076.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804239/>
92. Al Afraa, T., et al. Normal lower urinary tract assessment in women: I. Uroflowmetry and post-void residual, pad tests, and bladder diaries. *Int Urogynecol J*, 2012. 23: 681.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21935667/>
93. Krhut, J., et al. Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23797972/>
94. Painter, V., et al. Does patient activity level affect 24-hr pad test results in stress-incontinent women? *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21780173/>
95. Rimstad, L., et al. Pad stress tests with increasing load for the diagnosis of stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23913797/>
96. Costantini, E., et al. Sensitivity and specificity of one-hour pad test as a predictive value for female urinary incontinence. *Urol Int*, 2008. 81: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18758212/>
97. Richter, H.E., et al. Demographic and clinical predictors of treatment failure one year after midurethral sling surgery. *Obstet Gynecol*, 2011. 117: 913.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422865/>
98. Ward, K.L., et al. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190: 324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14981369/>

99. Lose, G., et al. Pad-weighing test performed with standardized bladder volume. *Urology*, 1988. 32: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3388665/>
100. Khullar, V., et al. , Committee 7 Imaging, neurophysiological testing and other tests, In: Incontinence P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein, Eds, 2017, ICI-ICS. International Continence Society: Bristol, UK.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
101. Deng, S., et al. ROC analysis and significance of transperineal ultrasound in the diagnosis of stress urinary incontinence. *J Med Imaging Health Info*, 2020. 10: 113.
<https://www.ingentaconnect.com/content/asp/jmihi/2020/00000010/00000001/art00019;jsessionid=2kc469smid7os.x-ic-live-02>
102. Keshavarz, E., et al. Prediction of Stress Urinary Incontinence Using the Retrovesical (beta) Angle in Transperineal Ultrasound. *J Ultrasound Med*, 2021. 40: 1485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33035377/>
103. Illiano, E., et al. Translabial ultrasound: a non-invasive technique for assessing “technical errors” after TOT failure. *Int Urogynecol J*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191103/>
104. Panayi, D.C., et al. Transvaginal ultrasound measurement of bladder wall thickness: a more reliable approach than transperineal and transabdominal approaches. *BJU Int*, 2010. 106: 1519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438565/>
105. Antunes-Lopes, T., et al. Biomarkers in lower urinary tract symptoms/overactive bladder: a critical overview. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841379/>
106. Lekskulchai, O., et al. Is detrusor hypertrophy in women associated with voiding dysfunction? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009. 49: 653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070717/>
107. limited update March 2022 111 107. Woodfield, C.A., et al. Imaging pelvic floor disorders: trend toward comprehensive MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. 194: 1640.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20489108/>
108. Lockhart, M.E., et al. Reproducibility of dynamic MR imaging pelvic measurements: a multiinstitutional study. *Radiology*, 2008. 249: 534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18796659/>
109. Shek, K.L., et al. The urethral motion profile before and after suburethral sling placement. *J Urol*, 2010. 183: 1450.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171657/>
110. Chantarasorn, V., et al. Sonographic appearance of transobturator slings: implications for function and dysfunction. *Int Urogynecol J*, 2011. 22: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20967418/>
111. Mossa, A.H., et al. Urinary metabolomics predict the severity of overactive bladder syndrome in an aging female population. *Int Urogynecol J*, 2020. 31: 1023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813035/>
112. Govender, Y., et al. The Current Evidence on the Association Between the Urinary Microbiome and Urinary Incontinence in Women. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019. 1: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119104/>
113. Haylen, B.T., et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19941278/>
114. Irwin, D.E., et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*, 2006. 50: 1306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17049716/>
115. Tsiapakidou, S., et al. The use of urinary biomarkers in the diagnosis of overactive bladder in female patients. A systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*, 2021. 32: 3143/.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34363496/>
116. Geng, V., et al. Catheterisation Indwelling catheters in adults – Urethral and Suprapubic - Evidencebased Guidelines for Best Practice in Urological Health Care. 2012 Edn. European Association of Urology Nurses (EAUN), Arnhem, the Netherlands.
<http://nurses.uroweb.org/guideline/catheterisation-indwelling-catheters-in-adults-urethral-and-suprapubic/>
117. Brazzelli, M., et al. Absorbent products for containing urinary and/or fecal incontinence in adults. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2002. 29: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11810074/>

118. Fader, M., et al. A multi-centre evaluation of absorbent products for men with light urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2006. 25: 689.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009303/>
119. Fader, M., et al. Absorbent products for urinary/faecal incontinence: a comparative evaluation of key product designs. *Health Technol Assess*, 2008. 12: iii.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18547500/>
120. Jahn, P., et al. Types of indwelling urinary catheters for long-term bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: CD004997.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076911/>
121. Hunter, K.F., et al. Long-term bladder drainage: Suprapubic catheter versus other methods: a scoping review. *Neurourol Urodyn*, 2013. 32: 944.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23192860/>
122. Tazuin-Fin, P., et al. Sublingual oxybutynin reduces postoperative pain related to indwelling bladder catheter after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth*, 2007. 99: 572.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17681969/>
123. Agarwal, A., et al. The efficacy of tolterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anesth Analg*, 2005. 101: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192522/>
124. Chung, J.M., et al. Evaluation of the Efficacy of Solifenacin for Preventing Catheter-Related Bladder Discomfort After Transurethral Resection of Bladder Tumors in Patients With Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective, Randomized, Multicenter Study. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27346074/>
125. Tijani, K.H., et al. Role of tolterodine in the management of postoperative catheter-related bladder discomfort: Findings in a Nigerian teaching hospital. *Niger J Clin Pract*, 2017. 20: 484.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28406132/>
126. Young, M.J., et al. Another Therapeutic Role for Intravesical Botulinum Toxin: Patients with Long-stay Catheters and Refractory Bladder Pain and Catheter Bypass Leakage. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392867/>
127. Prieto, J., et al. Intermittent catheterisation for long-term bladder management. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: CD006008.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208303/>
128. Tradewell, M., et al. Systematic review and practice policy statements on urinary tract infection prevention in adults with spina bifida. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: S205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29928619/>
129. Woodbury, M.G., et al. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. *Can J Urol*, 2008. 15: 4065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18570710/>
130. Cottenden A, et al. Management using continence products. In: *Incontinence*, C.L. Abrams P, Wagg A, Wein A, Editor. 2017, ICS ICUD.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
131. Prieto, J., et al. Catheter designs, techniques and strategies for intermittent catheterisation: What is the evidence for preventing symptomatic UTI and other complications? A Cochrane systematic review. *Eur Urol Suppl*, 2014. 13: e762.
https://www.researchgate.net/publication/273616997_762
132. Hakansson, M.A. Reuse versus single-use catheters for intermittent catheterization: what is safe and preferred? Review of current status. *Spinal Cord*, 2014. 52: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24861702/>
133. Hagen, S., et al. Washout policies in long-term indwelling urinary catheterisation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD004012.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20238325/>
134. Niel-Weise, B.S., et al. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD004201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895939/>
135. Fisher, H., et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2018. 18: 957.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037647/>
136. Arya, L.A., et al. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. *Obstet Gynecol*, 2000. 96: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10862848/>

137. Bryant, C.M., et al. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *Br J Nurs*, 2002. 11: 560.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11979209/>
138. Le Berre, M., et al. What do we really know about the role of caffeine on urinary tract symptoms? A scoping review on caffeine consumption and lower urinary tract symptoms in adults. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 1217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270903/>
139. Swithinkbank, L., et al. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. *J Urol*, 2005. 174: 187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947624/>
140. Dowd, T.T., et al. Fluid intake and urinary incontinence in older community-dwelling women. *J Community Health Nurs*, 1996. 13: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8916607/>
141. Hashim, H., et al. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int*, 2008. 102: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18284414/>
142. Zimmern, P., et al. Effect of fluid management on fluid intake and urge incontinence in a trial for overactive bladder in women. *BJU Int*, 2010. 105: 1680.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912207/>
143. Hunskaar, S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951445/>
144. limited update March 2022 113 144. Subak, L.L., et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*, 2009. 360: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179316/>
145. Chen, C.C., et al. Obesity is associated with increased prevalence and severity of pelvic floor disorders in women considering bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 2009. 5: 411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136310/>
146. Hannestad, Y.S., et al. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG*, 2003. 110: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12628262/>
147. Danforth, K.N., et al. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 194: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458626/>
148. Imamura, M., et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and costeffectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. *Health Technol Assess*, 2010. 14: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20738930/>
149. Reisch, B., et al. Cognitive components of behavioral therapy for overactive bladder: a systematic review. *Int Urogynecol J*, 2021. 32: 2619.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609161/>
150. Eustice, S., et al. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD002113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796861/>
151. Ostaszkievicz, J., et al. Habit retraining for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004. 2010: CD002801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15106179/>
152. Shamliyan, T., et al. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Apr. Report No.: 11-EHC074-EF.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22624162/>
153. Rai, B.P., et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12: CD003193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235594/>
154. Shafik, A., et al. Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. *World J Urol*, 2003. 20: 374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682771/>
155. Huang, Z., et al. Efficacy of telemedicine for urinary incontinence in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J*, 2020. 31: 1507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476050/>
156. Stewart, F., et al. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 12: CD010098.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27935011/>

157. Zhao, Y., et al. Acupuncture for adults with overactive bladder: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97: e9838.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465566/>
158. Hargreaves, E., et al. Acupuncture for treating overactive bladder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. CD013519.
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013519/full>
159. Finazzi-Agro, E., et al. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2010. 184: 2001.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850833/>
160. Peters, K.M., et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUmT trial. *J Urol*, 2010. 183: 1438.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171677/>
161. Wang, M., et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*, 2020. 31: 2457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681345/>
162. Peters, K.M., et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol*, 2009. 182: 1055.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616802/>
163. Peters, K.M., et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. *J Urol*, 2013. 189: 2194.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219541/>
164. Schreiner, L., et al. Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women. *Int Urogynecol J*, 2010. 21: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458465/>
165. Booth, J., et al. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731583/>
166. Sonmez, R., et al. Efficacy of percutaneous and transcutaneous tibial nerve stimulation in women with idiopathic overactive bladder: A prospective randomised controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med*, 2021. 65: 101486.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33429090/>
167. Chapple, C., et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2005. 48: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15885877/>
168. Chapple, C.R., et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2008. 54: 543.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18599186/>
169. McDonagh, M.S., et al. Drug Class Review: Agents for Overactive Bladder: Final Report Update 4. 2009: Portland (OR).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21089246/>
170. Shamliyan, T.A., et al. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med*, 2008. 148: 459.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18268288/>
171. Buser, N., et al. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol*, 2012. 62: 1040.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999811/>
172. Reynolds, W.S., et al. Comparative Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladder in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2015. 125: 1423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000514/>
173. Herbison, P., et al. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575999/>
174. Chapple, C., et al. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int*, 2014. 114: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552358/>
175. Kaplan, S.A., et al. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER. *Int J Clin Pract*, 2014. 68: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898471/>

176. Goldfischer, E.R., et al. Efficacy and safety of oxybutynin topical gel 3% in patients with urgency and/or mixed urinary incontinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24133005/>
177. Nazir, J., et al. Comparative efficacy and tolerability of solifenacin 5 mg/day versus other oral antimuscarinic agents in overactive bladder: A systematic literature review and network metaanalysis. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 986.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140559/>
178. Novara, G., et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*, 2008. 54: 740.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18632201/>
179. Chapple, C., et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol*, 2007. 52: 1204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17651893/>
180. Herschorn, S., et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int*, 2010. 105: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132103/>
181. DuBeau, C.E., et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine versus tolterodine in older and younger subjects with overactive bladder: a post hoc, pooled analysis from two placebo-controlled trials. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 1258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907761/>
182. Hartmann, K.E., et al. Treatment of overactive bladder in women. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2009: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19947666/>
183. Goode, P.S., et al. Incontinence in older women. *JAMA*, 2010. 303: 2172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516418/>
184. Gormley, E.A., et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/ SUFU guideline. *J Urol*, 2012. 188: 2455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23098785/>
185. Mattiasson, A., et al. Efficacy of simplified bladder training in patients with overactive bladder receiving a solifenacin flexible-dose regimen: results from a randomized study. *BJU Int*, 2010. 105: 1126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19818077/>
186. Ayeleke, R.O., et al. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD010551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526663/>
187. Manriquez, V., et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation versus extended release oxybutynin in overactive bladder patients. A prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016. 196: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645117/>
188. Franzen, K., et al. Electrical stimulation compared with tolterodine for treatment of urge/urge incontinence amongst women--a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*, 2010. 21: 1517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585755/>
189. Mostafaei, H., et al. Placebo Response in Patients with Oral Therapy for Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33674256/>
190. Mostafaei, H., et al. Nocebo Response in the Pharmacological Management of Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2020. 7: 1143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153953/>
191. Kosilov, K.V., et al. Randomized controlled trial of cyclic and continuous therapy with trospium and solifenacin combination for severe overactive bladder in elderly patients with regard to patient compliance. *Ther Adv Urol*, 2014. 6: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25435915/>
192. Nambiar, A.K., et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol*, 2018. 73: 596.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398262/>
193. Sand, P.K., et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine in subjects with overactive bladder symptoms stratified by age: pooled analysis of two open-label extension studies. *Drugs Aging*, 2012. 29: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22276958/>

194. Scarpero, H., et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fesoterodine treatment in men and women with overactive bladder symptoms. *Curr Med Res Opin*, 2011. 27: 921.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21355814/>
195. D'Souza, A.O., et al. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm*, 2008. 14: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439051/>
196. Sears, C.L., et al. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. *J Urol*, 2010. 183: 1077.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092838/>
197. Shaya, F.T., et al. Persistence with overactive bladder pharmacotherapy in a Medicaid population. *Am J Manag Care*, 2005. 11: S121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16161385/>
198. Yeaw, J., et al. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm*, 2009. 15: 728.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19954264/>
199. Yu, Y.F., et al. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the california medicaid program. *Value Health*, 2005. 8: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16091027/>
200. Kalder, M., et al. Discontinuation of treatment using anticholinergic medications in patients with urinary incontinence. *Obstet Gynecol*, 2014. 124: 794.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198276/>
201. Chapple, C.R., et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127366/>
202. Cui, Y., et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and metaanalysis of phase III trials. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896942/>
203. Herschorn, S., et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*, 2013. 82: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769122/>
204. Yamaguchi, O., et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int*, 2014. 113: 951.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24471907/>
205. Wu, T., et al. The role of mirabegron in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*, 2014. 93: 326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25115445/>
206. Maman, K., et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol*, 2014. 65: 755.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275310/>
207. Athanasiou, S., et al. Mirabegron in female patients with overactive bladder syndrome: What's new? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020. 251: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32480182/>
208. Chapple, C.R., et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*, 2013. 63: 296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23195283/>
209. Shi, H., et al. The efficacy and safety of Vibegron in treating overactive bladder: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 1255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421908/>
210. Su, S., et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder. *Medicine (Baltimore)*, 2021. 100: e23171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33592817/>
211. Castro-Diaz, D., et al. The effect of mirabegron on patient-related outcomes in patients with overactive bladder: the results of post hoc correlation and responder analyses using pooled data from three randomized Phase III trials. *Qual Life Res*, 2015. 24: 1719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25688038/>

212. Chapple, C., et al. Efficacy of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: a post hoc analysis of pooled data from three randomised phase 3 trials. *Eur Urol*, 2015. 67: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092537/>
213. Malik, M., et al. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther*, 2012. 92: 696.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149929/>
214. Martin, N., et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the ocular safety of mirabegron in normotensive IOP research subjects. *Eur Urol Suppl*, 2014. 13: e686.
<https://pillbuys.com/research/Bicalutamide/2.pdf>
215. Kelleher, C., et al. A post-HOC analysis of pooled data from 3 randomised phase 3 trials of mirabegron in patients with overactive bladder (OAB): Correlations between objective and subjective outcome measures. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2013. 24: S119.
216. Wagg, A., et al. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: 343.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644809/>
217. MacDiarmid, S., et al. Mirabegron as Add-On Treatment to Solifenacin in Patients with Incontinent Overactive Bladder and an Inadequate Response to Solifenacin Monotherapy. *J Urol*, 2016. 196: 809.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063854/>
218. Tannenbaum, C., et al. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging*, 2012. 29: 639.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22812538/>
219. Gray, S.L., et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*, 2015. 175: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25621434/>
220. Risacher, S.L., et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol*, 2016. 73: 721.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088965/>
221. Kessler, T.M., et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One*, 2011. 6: e16718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21373193/>
222. Paquette, A., et al. Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? *J Am Geriatr Soc*, 2011. 59: 1332.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21718264/>
223. Kay, G., et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*, 2006. 50: 317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16687205/>
224. Isik, A.T., et al. Trosipium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging*, 2009. 13: 672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19657549/>
225. Lackner, T.E., et al. Randomized, placebo-controlled trial of the cognitive effect, safety, and tolerability of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired nursing home residents with urge urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56: 862.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18410326/>
226. Wagg, A., et al. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol*, 2013. 64: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332882/>
227. Sink, K.M., et al. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56: 847.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384584/>
228. Wagg, A., et al. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006. 4: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16730617/>
229. Wesnes, K.A., et al. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. *Expert Opin Drug Saf*, 2009. 8: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19747069/>

230. Zinner, N., et al. Impact of solifenacin on quality of life, medical care use, work productivity, and health utility in the elderly: an exploratory subgroup analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2009. 7: 373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20129258/>
231. Herschorn, S., et al. Tolerability of solifenacin and oxybutynin immediate release in older (> 65 years) and younger (<= 65 years) patients with overactive bladder: sub-analysis from a Canadian, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*, 2011. 27: 375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21175373/>
232. Drutz, H.P., et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 1999. 10: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10543335/>
233. Michel, M.C., et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol*, 2002. 168: 1027.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187215/>
234. Millard, R., et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity. *J Urol*, 1999. 161: 1551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210394/>
235. Zinner, N.R., et al. Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. *J Am Geriatr Soc*, 2002. 50: 799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12028164/>
236. Jumadilova, Z., et al. Retrospective evaluation of outcomes in patients with overactive bladder receiving tolterodine versus oxybutynin. *Am J Health Syst Pharm*, 2006. 63: 2357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17106009/>
237. Chapple, C., et al. Darifenacin treatment of patients >or= 65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. *Curr Med Res Opin*, 2007. 23: 2347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706004/>
238. Lipton, R.B., et al. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol*, 2005. 173: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643227/>
239. Pietzko, A., et al. Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994. 47: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7875185/>
240. Todorova, A., et al. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol*, 2001. 41: 636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402632/>
241. Staskin, D.R., et al. Trospium chloride once-daily extended release is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder syndrome: an integrated analysis of two randomised, phase III trials. *Int J Clin Pract*, 2009. 63: 1715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19930332/>
242. Sand, P.K., et al. Trospium chloride once-daily extended release is efficacious and tolerated in elderly subjects (aged >= 75 years) with overactive bladder syndrome. *BJU Int*, 2011. 107: 612.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20707790/>
243. Kraus, S.R., et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in older and younger subjects with overactive bladder. *Urology*, 2010. 76: 1350.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974482/>
244. Dubeau, C.E., et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2014. 191: 395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23973522/>
245. Wagg, A., et al. Review of the efficacy and safety of fesoterodine for treating overactive bladder and urgency urinary incontinence in elderly patients. *Drugs Aging*, 2015. 32: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673122/>
246. Ancelin, M.L., et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*, 2006. 332: 455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452102/>
247. Wagg, A., et al. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract*, 2010. 64: 1279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20529135/>
248. Wagg, A., et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of flexible-dose fesoterodine in elderly patients with overactive bladder: open-label extension of the SOFIA trial. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460503/>

249. Boustani, M., et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*, 2008. 4: 311.
<https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/1745509X.4.3.311>
250. Cai, X., et al. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement*, 2013. 9: 377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23183138/>
251. Campbell, N., et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*, 2009. 4: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19554093/>
252. Carriere, I., et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*, 2009. 169: 1317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636034/>
253. Fox, C., et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*, 2011. 59: 1477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21707557/>
254. Rogers, R.G., et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the assessment of sexual health of women with pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 1220.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441607/>
255. Biehl, C., et al. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*, 2019. 26: 431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30363010/>
256. Cody, J.D., et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: CD001405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076892/>
257. Lyytinen, H., et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol*, 2006. 108: 1354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138766/>
258. Yumru, A.E., et al. The use of local 17beta-oestradiol treatment for improving vaginal symptoms associated with post-menopausal oestrogen deficiency. *J Int Med Res*, 2009. 37: 198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19215691/>
259. Mangera, A., et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol*, 2011. 60: 784.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782318/>
260. Chapple, C., et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2013. 64: 249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23608668/>
261. Veeratterapillay, R., et al. Discontinuation rates and inter-injection interval for repeated intravesical botulinum toxin type A injections for detrusor overactivity. *Int J Urol*, 2014. 21: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23819724/>
262. Mohee, A., et al. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). *BJU Int*, 2013. 111: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672569/>
263. Nitti, V.W., et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*, 2013. 189: 2186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23246476/>
264. Duthie, J.B., et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD005493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161392/>
265. White, W.M., et al. Short-term efficacy of botulinum toxin a for refractory overactive bladder in the elderly population. *J Urol*, 2008. 180: 2522.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930481/>
266. Nitti, V.W., et al. Durable Efficacy and Safety of Long-Term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: Final Results of a 3.5-Year Study. *J Urol*, 2016. 196: 791.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27038769/>
267. Visco, A.G., et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med*, 2012. 367: 1803.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036134/>

268. Drake, M.J., et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network metaanalysis. *BJU Int*, 2017. 120: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28670786/>
269. Rovner, E., et al. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 556.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21351127/>
270. Jairam, R., et al. Predictive Factors in Sacral Neuromodulation: A Systematic Review. *Urol Int*, 2021. 1: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058731/>
271. Herbison, G.P., et al. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD004202.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370596/>
272. Weil, E.H., et al. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol*, 2000. 37: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10705194/>
273. Schmidt, R.A., et al. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. *J Urol*, 1999. 162: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411037/>
274. Brazzelli, M., et al. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. *J Urol*, 2006. 175: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469561/>
275. Groen, J., et al. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. *J Urol*, 2011. 186: 954.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791355/>
276. van Kerrebroeck, P.E., et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol*, 2007. 178: 2029.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869298/>
277. Amundsen, C.L., et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016. 316: 1366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27701661/>
278. Siegel, S., et al. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24415559/>
279. Amundsen, C.L., et al. Two-Year Outcomes of Sacral Neuromodulation Versus OnabotulinumtoxinA for Refractory Urgency Urinary Incontinence: A Randomized Trial. *Eur Urol*, 2018. 74: 66.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482936/>
280. Tutolo, M., et al. Efficacy and Safety of Sacral and Percutaneous Tibial Neuromodulation in Nonneurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 2018. 73: 406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336927/>
281. Groenendijk, P.M., et al. Urodynamic evaluation of sacral neuromodulation for urge urinary incontinence. *BJU Int*, 2008. 101: 325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18070199/>
282. Corcos, J., et al. The use of vaginal lasers in the treatment of urinary incontinence and overactive bladder, systematic review. *Int Urogynecol J*, 2021. 32: 553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175226/>
283. Cody, J.D., et al. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD003306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336788/>
284. Kockelbergh, R.C., et al. Clam enterocystoplasty in general urological practice. *Br J Urol*, 1991. 68: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1873689/>
285. Cohen, A.J., et al. Comparative Outcomes and Perioperative Complications of Robotic Vs Open Cystoplasty and Complex Reconstructions. *Urology*, 2016. 97: 172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443464/>
286. Awad, S.A., et al. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. *Br J Urol*, 1998. 81: 569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598629/>

287. Lane, T., et al. Carcinoma following augmentation ileocystoplasty. *Urol Int*, 2000. 64: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10782030/>
288. Stone, A.R., et al. Carcinoma associated with augmentation cystoplasty. *Br J Urol*, 1987. 60: 236.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3676669/>
289. Leedham, P.W., et al. Adenocarcinoma developing in an ileocystoplasty. *Br J Surg*, 1973. 60: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4685940/>
290. Biarreau, X., et al. Risk of malignancy after augmentation cystoplasty: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 675.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867054/>
291. Greenwell, T.J., et al. Augmentation cystoplasty. *BJU Int*, 2001. 88: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11678743/>
292. Covert, W.M., et al. The role of mucoregulatory agents after continence-preserving urinary diversion surgery. *Am J Health Syst Pharm*, 2012. 69: 483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22382478/>
293. Padmanabhan, P., et al. Five-year cost analysis of intra-detrusor injection of botulinum toxin type A and augmentation cystoplasty for refractory neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol*, 2011. 29: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21110030/>
294. Cartwright, P.C., et al. Bladder autoaugmentation: partial detrusor excision to augment the bladder without use of bowel. *J Urol*, 1989. 142: 1050.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2795729/>
295. Leng, W.W., et al. Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indications and outcomes for bladder augmentation. *J Urol*, 1999. 161: 758.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022679/>
296. ter Meulen, P.H., et al. A study on the feasibility of vesicomatomy in patients with motor urge incontinence. *Eur Urol*, 1997. 32: 166.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9286647/>
297. Wu, J.M., et al. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. *Obstet Gynecol*, 2009. 114: 1278.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935030/>
298. Hunskaar, S., et al. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int*, 2004. 93: 324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764130/>
299. Thom, D.H., et al. Differences in prevalence of urinary incontinence by race/ethnicity. *J Urol*, 2006. 175: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406923/>
300. Mitchell, E.S., et al. Correlates of urinary incontinence during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Climacteric*, 2013. 16: 653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23560943/>
301. Minassian, V.A., et al. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. *Obstet Gynecol*, 2008. 111: 324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18238969/>
302. Brown, J.S., et al. Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Obstet Gynecol*, 1996. 87: 715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8677073/>
303. B, K., et al. Is Physical Activity Good or Bad for the Female Pelvic Floor? A Narrative Review. *Sports Med*, 2020. 50: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31820378/>
304. DeLancey, J.O. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. 170: 1713.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8203431/>
305. Aoki, Y., et al. Urinary incontinence in women. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. 3: 17042.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681849/>
306. Hillary, C.J., et al. Considerations in the modern management of stress urinary incontinence resulting from intrinsic sphincter deficiency. *World J Urol*, 2015. 33: 1251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26060138/>
307. Medina, C.A., et al. Evaluation and surgery for stress urinary incontinence: A FIGO working group report. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 518.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950893/>

308. Patnam, R., et al. Standing Vs Supine; Does it Matter in Cough Stress Testing? *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2017. 23: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079569/>
309. Guralnick, M.L., et al. ICS Educational Module: Cough stress test in the evaluation of female urinary incontinence: Introducing the ICS-Uniform Cough Stress Test. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 1849.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926966/>
310. Rosier, P., et al. Committee 6: Urodynamic Testing, In: 5th International Consultation on Incontinence, Paris February, 2012, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2013: Paris, France.
<https://www.worldcat.org/title/incontinence-5th-international-consultation-on-incontinence-parisfebruary-2012/oclc/859227786>
311. Sirls, L.T., et al. The effect of urodynamic testing on clinical diagnosis, treatment plan and outcomes in women undergoing stress urinary incontinence surgery. *J Urol*, 2013. 189: 204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982425/>
312. van Leijsen, S.A., et al. Can preoperative urodynamic investigation be omitted in women with stress urinary incontinence? A non-inferiority randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 1118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22488817/>
313. van Leijsen, S.A., et al. Value of urodynamics before stress urinary incontinence surgery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2013. 121: 999.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635736/>
314. Costantini, E., et al. Preoperative Valsalva leak point pressure may not predict outcome of mid-urethral slings. Analysis from a randomized controlled trial of retropubic versus transobturator mid-urethral slings. *Int Braz J Urol*, 2008. 34: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18341724/>
315. Finazzi-Agr, E., et al. Comments on "A randomized trial of urodynamic testing before stressincontinence surgery" (N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):1987-1997) From the Italian Society of Urodynamics. *Neurourol Urodyn*, 2013. 32: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023985/>
316. Lewicky-Gaup, C., et al. "The cough game": are there characteristic urethrovesical movement patterns associated with stress incontinence? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2009. 20: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18850057/>
317. Shek, K.L., et al. The effect of childbirth on urethral mobility: a prospective observational study. *J Urol*, 2010. 184: 629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639028/>
318. Kociszewski, J., et al. Tape functionality: sonographic tape characteristics and outcome after TVT incontinence surgery. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18288705/>
319. Morgan, D.M., et al. Urethral sphincter morphology and function with and without stress incontinence. *J Urol*, 2009. 182: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19450822/>
320. Nguyen, L., et al. Surgical technique to overcome anatomical shortcoming: balancing postprostatectomy continence outcomes of urethral sphincter lengths on preoperative magnetic resonance imaging. *J Urol*, 2008. 179: 1907.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353395/>
321. Nygaard, I., et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA*, 2008. 300: 1311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799443/>
322. Gozukara, Y.M., et al. The improvement in pelvic floor symptoms with weight loss in obese women does not correlate with the changes in pelvic anatomy. *Int Urogynecol J*, 2014. 25: 1219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24711149/>
323. Brown, J.S., et al. Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence: the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 2006. 29: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16443892/>
324. Bump, R.C., et al. Obesity and lower urinary tract function in women: effect of surgically induced weight loss. *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 167: 392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1497041/>
325. Subak, L.L., et al. Does weight loss improve incontinence in moderately obese women? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2002. 13: 40.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11999205/>
326. Wing, R.R., et al. Improving urinary incontinence in overweight and obese women through modest weight loss. *Obstet Gynecol*, 2010. 116: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664387/>

327. Subak, L.L., et al. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. *J Urol*, 2005. 174: 190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947625/>
328. Phelan, S., et al. Weight loss prevents urinary incontinence in women with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *J Urol*, 2012. 187: 939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22264468/>
329. Burgio, K.L., et al. Changes in urinary and fecal incontinence symptoms with weight loss surgery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol*, 2007. 110: 1034.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17978117/>
330. Deitel, M., et al. Gynecologic-obstetric changes after loss of massive excess weight following bariatric surgery. *J Am Coll Nutr*, 1988. 7: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3361039/>
331. Laungani, R.G., et al. Effect of laparoscopic gastric bypass surgery on urinary incontinence in morbidly obese women. *Surg Obes Relat Dis*, 2009. 5: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342304/>
332. Mishra, G.D., et al. Body weight through adult life and risk of urinary incontinence in middle-aged women: results from a British prospective cohort. *Int J Obes (Lond)*, 2008. 32: 1415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18626483/>
333. Richter, H.E., et al. The impact of obesity on urinary incontinence symptoms, severity, urodynamic characteristics and quality of life. *J Urol*, 2010. 183: 622.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018326/>
334. Leshem, A., et al. Effects of Bariatric Surgery on Female Pelvic Floor Disorders. *Urology*, 2017. 105: 42.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315786/>
335. Knepfler, T., et al. Bariatric surgery improves female pelvic floor disorders. *J Visc Surg*, 2016. 153: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678846/>
336. Subak, L.L., et al. Urinary Incontinence Before and After Bariatric Surgery. *JAMA Intern Med*, 2015. 175: 1378.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26098620/>
337. Miller, J.M., et al. A pelvic muscle precontraction can reduce cough-related urine loss in selected women with mild SUI. *J Am Geriatr Soc*, 1998. 46: 870.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9670874/>
338. B, K. Pelvic floor muscle training is effective in treatment of female stress urinary incontinence, but how does it work? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2004. 15: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15014933/>
339. Zubieta, M., et al. Influence of voluntary pelvic floor muscle contraction and pelvic floor muscle training on urethral closure pressures: a systematic literature review. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407561/>
340. Braekken, I.H., et al. Morphological changes after pelvic floor muscle training measured by 3-dimensional ultrasonography: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2010. 115: 317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20093905/>
341. Dumoulin, C., et al. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 10: CD005654.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288727/>
342. Herderschee, R., et al. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD009252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21735442/>
343. Hagen, S., et al. , Effectiveness and cost-effectiveness of biofeedback-assisted pelvic floor muscle training for female urinary incontinence: a multicentre randomised controlled trial (abstract 485), in *ICS2019*. 2019, ICS: Gothenburg, Sweden.
<https://www.ics.org/2019/abstract/489>
344. Dumoulin, C., et al. Group-Based vs Individual Pelvic Floor Muscle Training to Treat Urinary Incontinence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 2020. 180: 1284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744599/>
345. Hay-Smith, E.J., et al. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD009508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161451/>
346. Herbison, G.P., et al. Weighted vaginal cones for urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 2013: CD002114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836411/>

347. Dumoulin, C., Committee 12, Conservative management, In: Incontinence, P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein, Eds. 2017.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
348. Labrie, J., et al. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med*, 2013. 369: 1124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24047061/>
349. Stewart, F., et al. Electrical stimulation with non-implanted devices for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 12: CD012390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29271482/>
350. Mateus-Vasconcelos, E.C.L., et al. Effects of three interventions in facilitating voluntary pelvic floor muscle contraction in women: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*, 2018. 22: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29429823/>
351. B, K., et al. Does it work in the long term?--A systematic review on pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2013. 32: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847318/>
352. Woodley, S.J., et al. Pelvic floor muscle training for preventing and treating urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 2020: CD007471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378735/>
353. Sigurdardottir, T., et al. Can postpartum pelvic floor muscle training reduce urinary and anal incontinence?: An assessor-blinded randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2020. 222: 247 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526791/>
354. Wagg, A., et al. Committee 11, Incontinence in frail older persons, In: Incontinence, P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein, Eds. 2017.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
355. Stenzelius, K., et al. The effect of conservative treatment of urinary incontinence among older and frail older people: a systematic review. *Age Ageing*, 2015. 44: 736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112402/>
356. Ayeleke, R.O., et al. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 11: CD010551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24259154/>
357. Gilling, P.J., et al. A double-blind randomized controlled trial of electromagnetic stimulation of the pelvic floor vs sham therapy in the treatment of women with stress urinary incontinence. *BJU Int*, 2009. 103: 1386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154474/>
358. Lai, X., et al. Is electroacupuncture safe and effective for treatment of stress urinary incontinence in women? A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*, 2020. 48: 300060520948337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045874/>
359. Robinson, D., et al. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 754.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21661025/>
360. Mettler, L., et al. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas*, 1991. 14: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1791769/>
361. Weber, M.A., et al. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. *PLoS One*, 2015. 10: e0136265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26383760/>
362. Castellani, D., et al. Low-Dose Intravaginal Estriol and Pelvic Floor Rehabilitation in Post- Menopausal Stress Urinary Incontinence. *Urol Int*, 2015. 95: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26043913/>
363. Jackson, S., et al. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106: 711.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10428529/>
364. Fantl, J.A., et al. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. The Continence Program for Women Research Group. *Obstet Gynecol*, 1996. 88: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8885906/>
365. Grady, D., et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol*, 2001. 97: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11152919/>
366. Hendrix, S.L., et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*, 2005. 293: 935.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728164/>

367. Rossouw, J.E., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002. 288: 321. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117397/>
368. Steinauer, J.E., et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol*, 2005. 106: 940. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16260510/>
369. Goldstein, S.R., et al. Incidence of urinary incontinence in postmenopausal women treated with raloxifene or estrogen. *Menopause*, 2005. 12: 160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772563/>
370. Molander, U., et al. Effect of oral oestriol on vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the post-menopause. *Maturitas*, 1990. 12: 113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2255263/>
371. Wang, C.J., et al. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*, 2011. 185: 219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074790/>
372. Mariappan, P., et al. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol*, 2007. 51: 67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17014950/>
373. Li, J., et al. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and metaanalysis. *Int Urol Nephrol*, 2013. 45: 679. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23504618/>
374. Ghoniem, G.M., et al. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. *J Urol*, 2005. 173: 1647. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821528/>
375. Bump, R.C., et al. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence. *BJU Int*, 2008. 102: 214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422764/>
376. Vella, M., et al. Duloxetine 1 year on: the long-term outcome of a cohort of women prescribed duloxetine. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2008. 19: 961. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18231697/>
377. Maund, E., et al. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. *CMAJ*, 2017. 189: E194. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28246265/>
378. Acharya, N., et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2006. 26: 587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17110815/>
379. Alhasso, A., et al. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005. 2010: CD001842. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034867/>
380. Cumberledge, J. First Do No Harm. The report of the Independent Medicines and Medical Devices Safety Review. 2020. https://www.immdsreview.org.uk/downloads/IMMDSReview_Web.pdf
381. Chapple, C.R., et al. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol*, 2017. 72: 424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413126/>
382. Brazzelli, M., et al. Surgical treatments for women with stress urinary incontinence: the ESTER systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2019. 23: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929658/>
383. Javanbakht, M., et al. Surgical treatments for women with stress urinary incontinence: a systematic review of economic evidence. *Syst Rev*, 2020. 9: 85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312310/>
384. Franzen, K., et al. Surgery for urinary incontinence in women 65 years and older: a systematic review. *Int Urogynecol J*, 2015. 26: 1095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477140/>
385. Freites, J., et al. Laparoscopic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 12: CD002239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821550/>

386. Glazener, C.M., et al. Anterior vaginal repair for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 7: CD001755.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28759116/>
387. Lapitan, M.C., et al. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 2: CD002912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878400/>
388. Sarma, A.V., et al. Risk factors for urinary incontinence among women with type 1 diabetes: findings from the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Urology*, 2009. 73: 1203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19362350/>
389. Gumus, II, et al. Laparoscopic single-port Burch colposuspension with an extraperitoneal approach and standard instruments for stress urinary incontinence: early results from a series of 15 patients. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2013. 22: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22909022/>
390. Guerrero, K.L., et al. A randomised controlled trial comparing TVT, Pelvicol and autologous fascial slings for the treatment of stress urinary incontinence in women. *BJOG*, 2010. 117: 1493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20939862/>
391. Brubaker, L., et al. 5-year continence rates, satisfaction and adverse events of burch urethropexy and fascial sling surgery for urinary incontinence. *J Urol*, 2012. 187: 1324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341290/>
392. Kirchin, V., et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD003881.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336797/>
393. Kirchin, V., et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 7: CD003881.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738443/>
394. Davis, N.F., et al. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int Urogynecol J*, 2013. 24: 913.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23224022/>
395. Ghoniem, G.M., et al. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*, 2013. 24: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699885/>
396. Kasi, A.D., et al. Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid(R)) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 367.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209952/>
397. Siddiqui, Z.A., et al. Intraurethral bulking agents for the management of female stress urinary incontinence: a systematic review. *Int Urogynecol J*, 2017. 28: 1275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220200/>
398. Matsuo, P.K., et al. The efficacy and safety of urethral injection therapy for urinary incontinence in women: a systematic review. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016. 71: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934239/>
399. Zhao, Y., et al. Bulking agents - an analysis of 500 cases and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2016. 43: 666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30074316/>
400. Lee, P.E., et al. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: a randomized double-blind controlled trial. *J Urol*, 2001. 165: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11125386/>
401. Schulz, J.A., et al. Bulking agents for stress urinary incontinence: short-term results and complications in a randomized comparison of periurethral and transurethral injections. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2004. 15: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15517671/>
402. Kuhn, A., et al. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2008. 19: 817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18157642/>
403. Krhut, J., et al. Treatment of stress urinary incontinence using polyacrylamide hydrogel in women after radiotherapy: 1-year follow-up. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26342812/>
404. Carr, L.K., et al. Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. *J Urol*, 2013. 189: 595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23260547/>

405. Maher, C.F., et al. Pubovaginal sling versus transurethral Macroplastique for stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a prospective randomised controlled trial. *BJOG*, 2005. 112: 797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15924540/>
406. Itkonen Freitas, A.M., et al. Tension-Free Vaginal Tape Surgery versus Polyacrylamide Hydrogel Injection for Primary Stress Urinary Incontinence: A Randomized Clinical Trial. *J Urol*, 2020. 203: 372.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479396/>
407. Pivazyan, L., et al. Effectiveness and safety of bulking agents versus surgical methods in women with stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351463/>
408. Wang, Y., et al. Safety and efficacy of vaginal laser therapy for stress urinary incontinence: a metaanalysis. *Ann Palliative Med*, 2021. 10: 2736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549008/>
409. Abrams, P., et al. Synthetic vaginal tapes for stress incontinence: proposals for improved regulation of new devices in Europe. *Eur Urol*, 2011. 60: 1207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855204/>
410. Ford, A.A., et al. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 7: CD006375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756647/>
411. Albo, M.E., et al. Treatment success of retropubic and transobturator mid urethral slings at 24 months. *J Urol*, 2012. 188: 2281.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083653/>
412. Kenton, K., et al. 5-year longitudinal followup after retropubic and transobturator mid urethral slings. *J Urol*, 2015. 193: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158274/>
413. Serati, M., et al. Tension-free Vaginal Tape-Obturator for Treatment of Pure Urodynamic Stress Urinary Incontinence: Efficacy and Adverse Effects at 10-year Follow-up. *Eur Urol*, 2017. 71: 674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27597239/>
414. Svenningsen, R., et al. Long-term follow-up of the retropubic tension-free vaginal tape procedure. *Int Urogynecol J*, 2013. 24: 1271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23417313/>
415. Natale, F., et al. Transobturator Tape: Over 10 Years Follow-up. *Urology*, 2019. 129: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890420/>
416. Nilsson, C.G., et al. Seventeen years' follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*, 2013. 24: 1265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23563892/>
417. Lier, D., et al. Surgical treatment of stress urinary incontinence-trans-obturator tape compared with tension-free vaginal tape-5-year follow up: an economic evaluation. *BJOG*, 2017. 124: 1431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27506185/>
418. Ford, A.A., et al. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD006375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130017/>
419. Fusco, F., et al. Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal Slings, and Midurethral Tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol*, 2017. 72: 567.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479203/>
420. Cheung, R.Y., et al. Inside-out versus outside-in transobturator tension-free vaginal tape: a 5-year prospective comparative study. *Int J Urol*, 2014. 21: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23675961/>
421. Abdel-Fattah, M., et al. Long-term outcomes for transobturator tension-free vaginal tapes in women with urodynamic mixed urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 902.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28028822/>
422. Morling, J.R., et al. Adverse events after first, single, mesh and non-mesh surgical procedures for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in Scotland, 1997-2016: a population-based cohort study. *Lancet*, 2017. 389: 629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28010993/>
423. Keltie, K., et al. Complications following vaginal mesh procedures for stress urinary incontinence: an 8 year study of 92,246 women. *Sci Rep*, 2017. 7: 12015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28931856/>

424. Morton, S., et al. Complications of synthetic mesh inserted for stress urinary incontinence. *BJU Int*, 2021. 127: 4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981191/>
425. Alwaal, A., et al. Female sexual function following mid-urethral slings for the treatment of stress urinary incontinence. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27146350/>
426. Fan, Y., et al. Incontinence-specific quality of life measures used in trials of sling procedures for female stress urinary incontinence: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 1277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093584/>
427. Wyndaele, J.J., et al. A randomized, controlled clinical trial of an intravesical pressure-attenuation balloon system for the treatment of stress urinary incontinence in females. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598453/>
428. McCammon, K., et al. Three-month primary efficacy data for the SUCCESS Trial; a phase III, multicenter, prospective, randomized, controlled study treating female stress urinary incontinence with the vesair intravesical balloon. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29095516/>
429. Winkler, H., et al. Twelve-Month Efficacy and Safety Data for the “Stress Incontinence Control, Efficacy and Safety Study”: A Phase III, Multicenter, Prospective, Randomized, Controlled Study Treating Female Stress Urinary Incontinence Using the Vesair Intravesical Balloon. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2018. 24: 222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953076/>
430. Lipp, A., et al. Mechanical devices for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 2014: CD001756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517397/>
431. Shaikh, S., et al. Mechanical devices for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: CD001756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855977/>
432. Ph , V., et al. A systematic review of the treatment for female stress urinary incontinence by ACT balloon placement (Uromedica, Irvine, CA, USA). *World J Urol*, 2014. 32: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23783882/>
433. Peyronnet, B., et al. AMS-800 Artificial urinary sphincter in female patients with stress urinary incontinence: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38 Suppl 4: S28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298943/>
434. Bakali, E., et al. Treatment of recurrent stress urinary incontinence after failed minimally invasive synthetic suburethral tape surgery in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD009407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23450602/>
435. Zimmern, P.E., et al. Management of recurrent stress urinary incontinence after burch and sling procedures. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598512/>
436. Bakali, E., et al. Interventions for treating recurrent stress urinary incontinence after failed minimally invasive synthetic midurethral tape surgery in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 9: CD009407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482580/>
437. Pradhan, A., et al. Effectiveness of midurethral slings in recurrent stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*, 2012. 23: 831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22576328/>
438. Agur, W., et al. Surgical treatment of recurrent stress urinary incontinence in women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Urol*, 2013. 64: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23680414/>
439. Nikolopoulos, K.I., et al. The surgical management of recurrent stress urinary incontinence: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015. 94: 568.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737292/>
440. Amaye-Obu, F.A., et al. Surgical management of recurrent stress urinary incontinence: A 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 181: 1296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10601904/>
441. Errando-Smet, C., et al. A re-adjustable sling for female recurrent stress incontinence and intrinsic sphincteric deficiency: Long-term results in 205 patients using the Remeex sling system. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 1349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29130569/>

442. Chung, E., et al. 25-year experience in the outcome of artificial urinary sphincter in the treatment of female urinary incontinence. *BJU Int*, 2010. 106: 1664.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500509/>
443. Costa, P., et al. The use of an artificial urinary sphincter in women with type III incontinence and a negative Marshall test. *J Urol*, 2001. 165: 1172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257664/>
444. Heitz, M., et al. [Therapy of female urinary incontinence with the AMS 800 artificial sphincter. Indications, outcome, complications and risk factors]. *Urologe A*, 1997. 36: 426.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9424794/>
445. Vayleux, B., et al. Female urinary incontinence and artificial urinary sphincter: study of efficacy and risk factors for failure and complications. *Eur Urol*, 2011. 59: 1048.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420781/>
446. Mandron, E., et al. Laparoscopic artificial urinary sphincter implantation for female genuine stress urinary incontinence: technique and 4-year experience in 25 patients. *BJU Int*, 2010. 106: 1194.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132197/>
447. Roupert, M., et al. Laparoscopic approach for artificial urinary sphincter implantation in women with intrinsic sphincter deficiency incontinence: a single-centre preliminary experience. *Eur Urol*, 2010. 57: 499.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346059/>
448. Brennand, E.A., et al. Five years after midurethral sling surgery for stress incontinence: obesity continues to have an impact on outcomes. *Int Urogynecol J*, 2017. 28: 621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686569/>
449. Brennand, E.A., et al. Twelve-month outcomes following midurethral sling procedures for stress incontinence: impact of obesity. *BJOG*, 2015. 122: 1705.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316484/>
450. Moore, R.D., et al. Two-year evaluation of the MiniArc in obese versus non-obese patients for treatment of stress urinary incontinence. *Int J Urol*, 2013. 20: 434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989174/>
451. Rechberger, T., et al. The clinical effectiveness of retropubic (IVS-02) and transobturator (IVS-04) midurethral slings: randomized trial. *Eur Urol*, 2009. 56: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285788/>
452. Barber, M.D., et al. Risk factors associated with failure 1 year after retropubic or transobturator midurethral slings. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199: 666 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19084098/>
453. Richter, H.E., et al. Predictors of treatment failure 24 months after surgery for stress urinary incontinence. *J Urol*, 2008. 179: 1024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18206917/>
454. Campeau, L., et al. A multicenter, prospective, randomized clinical trial comparing tension-free vaginal tape surgery and no treatment for the management of stress urinary incontinence in elderly women. *Neurourol Urodyn*, 2007. 26: 990.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17638307/>
455. Serati, M., et al. Transobturator vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence in elderly women without concomitant pelvic organ prolapse: is it effective and safe? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013. 166: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164504/>
456. Groutz, A., et al. The safety and efficacy of the “inside-out” trans-obturator TVT in elderly versus younger stress-incontinent women: a prospective study of 353 consecutive patients. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 380.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20665549/>
457. Chughtai, B., et al. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Mixed Urinary Incontinence in Women. *Rev Urol*, 2015. 17: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222643/>
458. Incontinence, P. Abrams, Cardozo, L, Wagg, A, Wein, A. (Eds). 2017, Bristol, UK.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
459. Minassian, V.A., et al. Severity of urinary incontinence and effect on quality of life in women by incontinence type. *Obstet Gynecol*, 2013. 121: 1083.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635747/>
460. Brubaker, L., et al. Mixed incontinence: comparing definitions in women having stress incontinence surgery. *Neurourol Urodyn*, 2009. 28: 268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19274758/>

461. Porena, M., et al. Mixed Incontinence: How Best to Manage It? *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2013. 8: 7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23396610/>
462. Jung, S.Y., et al. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol*, 1999. 162: 204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379788/>
463. Mahony, D.T., et al. Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and micturition. *Urology*, 1977. 9: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/556658/>
464. Nygaard, I.E. Evidence-Based Treatment for Mixed Urinary Incontinence. *JAMA*, 2019. 322: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31528991/>
465. Myers, D.L. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. *JAMA*, 2014. 311: 2007.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24846038/>
466. Nygaard, I.E., et al. Efficacy of pelvic floor muscle exercises in women with stress, urge, and mixed urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. 174: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8571994/>
467. Sar, D., et al. The effects of pelvic floor muscle training on stress and mixed urinary incontinence and quality of life. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2009. 36: 429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609165/>
468. Celiker Tosun, O., et al. Does pelvic floor muscle training abolish symptoms of urinary incontinence? A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 2015. 29: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25142280/>
469. Liu, B., et al. Electroacupuncture Versus Pelvic Floor Muscle Training Plus Solifenacin for Women With Mixed Urinary Incontinence: A Randomized Noninferiority Trial. *Mayo Clin Proc*, 2019. 94: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611454/>
470. Sung, V.W., et al. Effect of Behavioral and Pelvic Floor Muscle Therapy Combined With Surgery vs Surgery Alone on Incontinence Symptoms Among Women With Mixed Urinary Incontinence: The ESTEEM Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019. 322: 1066.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529007/>
471. Kaya, S., et al. Short-term effect of adding pelvic floor muscle training to bladder training for female urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*, 2015. 26: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266357/>
472. Khullar, V., et al. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology*, 2004. 64: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302476/>
473. Kreder, K.J., Jr., et al. Tolterodine is equally effective in patients with mixed incontinence and those with urge incontinence alone. *BJU Int*, 2003. 92: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12930432/>
474. Kelleher, C., et al. Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2006. 17: 382.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16283422/>
475. Staskin, D.R., et al. Short- and long-term efficacy of solifenacin treatment in patients with symptoms of mixed urinary incontinence. *BJU Int*, 2006. 97: 1256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16686722/>
476. Bent, A.E., et al. Duloxetine compared with placebo for the treatment of women with mixed urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17580357/>
477. Bump, R.C., et al. Mixed urinary incontinence symptoms: urodynamic findings, incontinence severity, and treatment response. *Obstet Gynecol*, 2003. 102: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12850610/>
478. Shirvan, M.K., et al. Tension-Free Vaginal Tape Plus Intradetrusor BOTOX Injection Versus Tension-Free Vaginal Tape Versus Intradetrusor BOTOX Injection in Equal-Weight Mixed Urinary Incontinence: A Prospective Randomized Study. *J Gynecol Surg*, 2013. 29: 235.
<https://www.researchgate.net/publication/257307558>
479. Kuo, H.C. Effect of detrusor function on the therapeutic outcome of a suburethral sling procedure using a polypropylene sling for stress urinary incontinence in women. *Scand J Urol Nephrol*, 2007. 41: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17454953/>

480. Colombo, M., et al. The Burch colposuspension for women with and without detrusor overactivity. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996. 103: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630311/>
481. Kulseng-Hanssen, S., et al. The tension free vaginal tape operation for women with mixed incontinence: Do preoperative variables predict the outcome? *Neurourol Urodyn*, 2007. 26: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894616/>
482. Kulseng-Hanssen, S., et al. Follow-up of TVT operations in 1,113 women with mixed urinary incontinence at 7 and 38 months. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2008. 19: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17891326/>
483. Sung, V.W., et al. Methods for a multicenter randomized trial for mixed urinary incontinence: rationale and patient-centeredness of the ESTEEM trial. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 1479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287818/>
484. Han, J.Y., et al. Effectiveness of retropubic tension-free vaginal tape and transobturator inside-out tape procedures in women with overactive bladder and stress urinary incontinence. *Int Neurourol J*, 2013. 17: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24143294/>
485. Natale, F., et al. Mixed urinary incontinence: A prospective study on the effect of trans-obturator mid-urethral sling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018. 221: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248808/>
486. Chapple, C.R., et al. Terminology report from the International Continence Society (ICS) Working Group on Underactive Bladder (UAB). *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 2928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203560/>
487. Resnick, N.M., et al. The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. *N Engl J Med*, 1989. 320: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2909873/>
488. Abarbanel, J., et al. Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2007. 69: 436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382138/>
489. Groutz, A., et al. Prevalence and characteristics of voiding difficulties in women: are subjective symptoms substantiated by objective urodynamic data? *Urology*, 1999. 54: 268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10443723/>
490. Jeong, S.J., et al. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Underactivity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. *Korean J Urol*, 2012. 53: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670194/>
491. Valente, S., et al. Epidemiology and demographics of the underactive bladder: a cross-sectional survey. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46 Suppl 1: S7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25238889/>
492. Cohn, J.A., et al. Underactive bladder in women: is there any evidence? *Curr Opin Urol*, 2016. 26: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927630/>
493. Madersbacher, H., et al. What are the causes and consequences of bladder overdistension? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419355/>
494. Suskind, A.M., et al. A new look at detrusor underactivity: impaired contractility versus afferent dysfunction. *Curr Urol Rep*, 2009. 10: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19709481/>
495. Abdel Raheem, A., et al. Voiding dysfunction in women: How to manage it correctly. *Arab J Urol*, 2013. 11: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558099/>
496. Jiang, Y.H., et al. Urothelial Barrier Deficits, Suburothelial Inflammation and Altered Sensory Protein Expression in Detrusor Underactivity. *J Urol*, 2017. 197: 197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436428/>
497. Gammie, A., et al. Signs and Symptoms of Detrusor Underactivity: An Analysis of Clinical Presentation and Urodynamic Tests From a Large Group of Patients Undergoing Pressure Flow Studies. *Eur Urol*, 2016. 69: 361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318706/>
498. Uren, A.D., et al. Qualitative Exploration of the Patient Experience of Underactive Bladder. *Eur Urol*, 2017. 72: 402.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400168/>

499. Uren, A.D., et al. The development of the ICIQ-UAB: A patient reported outcome measure for underactive bladder. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 996.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30801826/>
500. Kira, S., et al. Detrusor pressures in urodynamic studies during voiding in women. *Int Urogynecol J*, 2017. 28: 783.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999934/>
501. Osman, N.I., et al. Detrusor Underactivity and the Underactive Bladder: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *Eur Urol*, 2018. 74: 633.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30139634/>
502. Jeong, S.J., et al. How do we diagnose detrusor underactivity? Comparison of diagnostic criteria based on an urodynamic measure. *Investig Clin Urol*, 2017. 58: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681034/>
503. Griffiths, D.J., et al. Urinary bladder function and its control in healthy females. *Am J Physiol*, 1986. 251: R225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3740303/>
504. Abrams, P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int*, 1999. 84: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444116/>
505. Tan, T.L., et al. Stop test or pressure-flow study? Measuring detrusor contractility in older females. *Neurourol Urodyn*, 2004. 23: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15098212/>
506. Tan, T.L., et al. Which stop test is best? Measuring detrusor contractility in older females. *J Urol*, 2003. 169: 1023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576837/>
507. Griffiths, D.J. Assessment of detrusor contraction strength or contractility. *Neurourol Urodyn*, 1991. 10: 1.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.1930100102>
508. van Koeveinge, G.A., et al. Detrusor underactivity: a plea for new approaches to a common bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 723.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21661020/>
509. Sch fer, W. Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR, and a disease-specific approach for grading obstruction: from complex to simple. *World J Urol*, 1995. 13: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7773317/>
510. Ameda, K., et al. The long-term voiding function and sexual function after pelvic nerve-sparing radical surgery for rectal cancer. *Int J Urol*, 2005. 12: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15828952/>
511. Espino-Strebel, E.E., et al. A comparison of the feasibility and safety of nerve-sparing radical hysterectomy with the conventional radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20: 1274.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21495251/>
512. Salvatore S, et al. Pathophysiology of urinary incontinence, faecal incontinence and pelvic organ prolapse, In: *Incontinence C.L. Abrams P, Wagg A, Wein A, Editor. 2017, ICS-ICUD.*
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
513. El Akri, M., et al. Risk of prolapse and urinary complications in adult spina bifida patients with neurogenic acontractile detrusor using clean intermittent catheterization versus Valsalva voiding. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311685/>
514. Naess, I., et al. Can maximal voluntary pelvic floor muscle contraction reduce vaginal resting pressure and resting EMG activity? *Int Urogynecol J*, 2018. 29: 1623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29532122/>
515. Mercier, J., et al. Pelvic floor muscle training: mechanisms of action for the improvement of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*, 2020. 23: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105155/>
516. Ladi-Seyedian, S., et al. Management of non-neuropathic underactive bladder in children with voiding dysfunction by animated biofeedback: a randomized clinical trial. *Urology*, 2015. 85: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444633/>
517. Apostolidis A, et al. Neurological Urinary and fecal incontinence, In: *Incontinence, C.L. Abrams P, Wagg A, Wein A, Editor. 2017, ICS ICUD.*
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf

518. Huber, E.R., et al. [The value of intravesical electrostimulation in the treatment of acute prolonged bladder overdistension]. *Urologe A*, 2007. 46: 662.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17356837/>
519. Hartigan, S.M., et al. The inFlow intraurethral valve-pump for women with detrusor underactivity: A summary of peer-reviewed literature. *J Spinal Cord Med*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054612/>
520. Barendrecht, M.M., et al. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU Int*, 2007. 99: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17233798/>
521. Chang, S.J., et al. The effectiveness of tamsulosin in treating women with voiding difficulty. *Int J Urol*, 2008. 15: 981.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721208/>
522. Costantini, E., et al. Open-label, longitudinal study of tamsulosin for functional bladder outlet obstruction in women. *Urol Int*, 2009. 83: 311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19829032/>
523. Yamanishi, T., et al. Combination of a cholinergic drug and an alpha-blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. *Int J Urol*, 2004. 11: 88.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14706012/>
524. Buckley, B.S., et al. Drugs for treatment of urinary retention after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD008023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927768/>
525. Jonas, U., et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for urinary retention: results 18 months after implantation. *J Urol*, 2001. 165: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11125353/>
526. Gross, C., et al. Sacral neuromodulation for nonobstructive urinary retention: a meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2010. 16: 249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453352/>
527. Gani, J., et al. The underactive bladder: diagnosis and surgical treatment options. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: S186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791238/>
528. Swinn, M.J., et al. Sacral neuromodulation for women with Fowler's syndrome. *Eur Urol*, 2000. 38: 439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025383/>
529. Panicker, J.N., et al. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*, 2015. 14: 720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067125/>
530. Kuo, H.C. Recovery of detrusor function after urethral botulinum A toxin injection in patients with idiopathic low detrusor contractility and voiding dysfunction. *Urology*, 2007. 69: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17270614/>
531. Kuo, H.C. Effect of botulinum a toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. *Urology*, 2003. 61: 550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12639645/>
532. Lee, Y.-K., et al. Therapeutic Efficacy and Quality of Life Improvement in Women with Detrusor Underactivity Following Transurethral Incision of the Bladder Ne. *Urol Sci*, 2019. 30: 266.
<https://www.e-urol-sci.com/article.asp?issn=1879-5226;year=2019;volume=30;issue=6;spage=266>
533. ; epage=271;aulast=Lee 533. Thorner, D.A., et al. Outcomes of reduction cystoplasty in men with impaired detrusor contractility. *Urology*, 2014. 83: 882.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548706/>
534. Gakis, G., et al. Functional detrusor myoplasty for bladder acontractility: long-term results. *J Urol*, 2011. 185: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168866/>
535. Malde, S., et al. Female bladder outlet obstruction: Common symptoms masking an uncommon cause. *Low Urin Tract Symptoms*, 2019. 11: 72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990728/>
536. Irwin, D.E., et al. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int*, 2011. 108: 1132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21231991/>
537. Moossdorff-Steinhauser, H., et al. A Survey on Voiding Complaints in Women Presenting at a Pelvic Care Center. *Curr Urol*, 2019. 13: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31579228/>

538. Kupelian, V., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*, 2006. 166: 2381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130393/>
539. Haylen, B.T., et al. Has the true prevalence of voiding difficulty in urogynecology patients been underestimated? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2007. 18: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16596458/>
540. Hoffman, D.S., et al. Female Bladder Outlet Obstruction. *Curr Urol Rep*, 2016. 17: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902625/>
541. Sussman, R.D., et al. Primary Bladder Neck Obstruction. *Rev Urol*, 2019. 21: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768132/>
542. Brucker, B.M., et al. Comparison of urodynamic findings in women with anatomical versus functional bladder outlet obstruction. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2013. 19: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321659/>
543. Nitti, V.W. Primary bladder neck obstruction in men and women. *Rev Urol*, 2005. 7 Suppl 8: S12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985885/>
544. Panicker, J.N., et al. Do we understand voiding dysfunction in women? Current understanding and future perspectives: ICI-RS 2017. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: S75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30133794/>
545. Karmakar, D., et al. Current concepts in voiding dysfunction and dysfunctional voiding: A review from a urogynaecologist's perspective. *J Midlife Health*, 2014. 5: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316994/>
546. Panesar, K. Drug-Induced Urinary Incontinence. *US Pharm*, 2014. 39: 24.
<https://www.uspharmacist.com/article/druginduced-urinary-incontinence>
547. Groutz, A., et al. Bladder outlet obstruction in women: definition and characteristics. *Neurourol Urodyn*, 2000. 19: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10797578/>
548. Rosenblum, N., et al. Voiding dysfunction in young, nulliparous women: symptoms and urodynamic findings. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2004. 15: 373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15278258/>
549. Massey, J.A., et al. Obstructed voiding in the female. *Br J Urol*, 1988. 61: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3342298/>
550. Gravina, G.L., et al. Urodynamic obstruction in women with stress urinary incontinence--do nonintubated uroflowmetry and symptoms aid diagnosis? *J Urol*, 2007. 178: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17632142/>
551. Klijer, R., et al. Bladder outlet obstruction in women: difficulties in the diagnosis. *Urol Int*, 2004. 73: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15263784/>
552. Hsiao, S.M., et al. Videourodynamic Studies of Women with Voiding Dysfunction. *Sci Rep*, 2017. 7: 6845.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754926/>
553. Qian, M., et al. Value of Real-Time Shear Wave Elastography Versus Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in the Diagnosis of Female Bladder Neck Obstruction. *J Ultrasound Med*, 2019. 38: 2427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680774/>
554. Galica, V., et al. Use of transvaginal ultrasound in females with primary bladder neck obstruction. A preliminary study. *Arch Ital Urol Androl*, 2015. 87: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150036/>
555. Osman, N.I., et al. A systematic review of surgical techniques used in the treatment of female urethral stricture. *Eur Urol*, 2013. 64: 965.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937829/>
556. Webb, R.J., et al. Electromyographic abnormalities in the urethral and anal sphincters of women with idiopathic retention of urine. *Br J Urol*, 1992. 70: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1638369/>
557. Fowler, C.J., et al. Abnormal electromyographic activity of the urethral sphincter, voiding dysfunction, and polycystic ovaries: a new syndrome? *BMJ*, 1988. 297: 1436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3147005/>
558. Tawadros, C., et al. External urethral sphincter electromyography in asymptomatic women and the influence of the menstrual cycle. *BJU Int*, 2015. 116: 423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600712/>

559. Osman, N.I., et al. Contemporary surgical management of female urethral stricture disease. *Curr Opin Urol*, 2015. 25: 341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26049879/>
560. Rademakers, K., et al. Male bladder outlet obstruction: Time to re-evaluate the definition and reconsider our diagnostic pathway? ICI-RS 2015. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 894.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444709/>
561. Meier, K., et al. Female bladder outlet obstruction: an update on diagnosis and management. *Curr Opin Urol*, 2016. 26: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27214578/>
562. Blaivas, J.G., et al. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. *Neurourol Urodyn*, 2000. 19: 553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11002298/>
563. Akikwala, T.V., et al. Comparison of diagnostic criteria for female bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2006. 176: 2093.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070266/>
564. Lemack, G.E., et al. Pressure flow analysis may aid in identifying women with outflow obstruction. *J Urol*, 2000. 163: 1823.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799191/>
565. Solomon, E., et al. Developing and validating a new nomogram for diagnosing bladder outlet obstruction in women. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 368.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666055/>
566. Lindsay, J., et al. Treatment validation of the Solomon-Greenwell nomogram for female bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 1371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249980/>
567. Cormier, L., et al. Diagnosis of female bladder outlet obstruction and relevance of the parameter area under the curve of detrusor pressure during voiding: preliminary results. *J Urol*, 2002. 167: 2083.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956445/>
568. Deindl, F.M., et al. Dysfunctional voiding in women: which muscles are responsible? *Br J Urol*, 1998. 82: 814.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9883217/>
569. Romanzi, L.J., et al. The effect of genital prolapse on voiding. *J Urol*, 1999. 161: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9915453/>
570. Haq, S., et al. Comparison of effectiveness of clean intermittent self catheterization with no catheterization after internal optical urethrotomy for urethral stricture. *J Postgraduate Med Inst*, 2019. 33: 64.
<https://jpmi.org.pk/index.php/jpmi/article/view/2395>
571. Jackson, M.J., et al. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: CD010258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523166/>
572. Bailey, C., et al. Conservative management as an initial approach for post-operative voiding dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012. 160: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000341/>
573. Rijal, A., et al. Bladder outflow problems in females. *Nepal Med Coll J*, 2013. 15: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24592794/>
574. Madjar, S., et al. A remote controlled intraurethral insert for artificial voiding: a new concept for treating women with voiding dysfunction. *J Urol*, 1999. 161: 895.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022709/>
575. Madjar, S., et al. Long-term follow-up of the in-flowtrade mark intraurethral insert for the treatment of women with voiding dysfunction. *Eur Urol*, 2000. 38: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895007/>
576. Koh, J.S., et al. Comparison of alpha-blocker, extracorporeal magnetic stimulation alone and in combination in the management of female bladder outlet obstruction. *Int Urogynecol J*, 2011. 22: 849.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107813/>
577. Sigala, S., et al. Alpha1 adrenoceptor subtypes in human urinary bladder: sex and regional comparison. *Life Sci*, 2004. 76: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15530504/>
578. Kim, D.K., et al. Alpha-1 Adrenergic Receptor Blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Neurourol J*, 2019. 23: 56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943695/>

579. Boyd, K., et al. α -adrenergic blockers for the treatment of lower-urinary-tract symptoms and dysfunction in women. *Ann Pharmacother*, 2014. 48: 711.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615630/>
580. Meyer, L.E., et al. Tamsulosin for voiding dysfunction in women. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1649.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22983886/>
581. Pischedda, A., et al. Use of α 1-blockers in female functional bladder neck obstruction. *Urol Int*, 2005. 74: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15812214/>
582. Kessler, T.M., et al. The effect of terazosin on functional bladder outlet obstruction in women: a pilot study. *J Urol*, 2006. 176: 1487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952666/>
583. Athanasopoulos, A., et al. Effect of alfuzosin on female primary bladder neck obstruction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2009. 20: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18982236/>
584. Lee, Y.S., et al. Efficacy of an Alpha-Blocker for the Treatment of Nonneurogenic Voiding Dysfunction in Women: An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Int Neurourol J*, 2018. 22: 30.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29609420/>
585. Hajebrahimi, S., et al. Effect of tamsulosin versus prazosin on clinical and urodynamic parameters in women with voiding difficulty: a randomized clinical trial. *Int J Gen Med*, 2011. 4: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403790/>
586. Xu, D., et al. Dysfunctional voiding confirmed by transdermal perineal electromyography, and its effective treatment with baclofen in women with lower urinary tract symptoms: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *BJU Int*, 2007. 100: 588.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511770/>
587. Chen, C.H., et al. Clinical and urodynamic effects of baclofen in women with functional bladder outlet obstruction: Preliminary report. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016. 42: 560.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108667/>
588. Datta, S.N., et al. Results of double-blind placebo-controlled crossover study of sildenafil citrate (Viagra) in women suffering from obstructed voiding or retention associated with the primary disorder of sphincter relaxation (Fowler's Syndrome). *Eur Urol*, 2007. 51: 489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16884844/>
589. Rosario, D.J., et al. Effects of intravenous thyrotropin-releasing hormone on urethral closure pressure in females with voiding dysfunction. *Eur Urol*, 1995. 28: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8521898/>
590. Kao, Y.L., et al. The Therapeutic Effects and Pathophysiology of Botulinum Toxin A on Voiding Dysfunction Due to Urethral Sphincter Dysfunction. *Toxins (Basel)*, 2019. 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847090/>
591. Jiang, Y.H., et al. OnabotulinumtoxinA Urethral Sphincter Injection as Treatment for Non-neurogenic Voiding Dysfunction - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Sci Rep*, 2016. 6: 38905.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27958325/>
592. Pradhan, A.A. Botulinum toxin: An emerging therapy in female bladder outlet obstruction. *Indian J Urol*, 2009. 25: 318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19881122/>
593. Peeters, K., et al. Long-term follow-up of sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. *BJU Int*, 2014. 113: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24238278/>
594. Fletcher, S.G., et al. Demographic and urodynamic factors associated with persistent OAB after anterior compartment prolapse repair. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 1414.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20623545/>
595. Espu a Pons, M., et al. Post-void residual and voiding dysfunction symptoms in women with pelvic organ prolapse before and after vaginal surgery. A multicenter cohort study. *Actas Urol Esp*, 2020. 45: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593638/>
596. Togo, M., et al. Lower urinary tract function improves after laparoscopic sacrocolpopexy for elderly patients with pelvic organ prolapse. *Low Urin Tract Symptoms*, 2020. 12: 260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347664/>
597. Fitzgerald, M.P., et al. Postoperative resolution of urinary retention in patients with advanced pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183: 1361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11120497/>

598. Hirata, H., et al. Does surgical repair of pelvic prolapse improve patients' quality of life? *Eur Urol*, 2004. 45: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14734009/>
599. Basu, M., et al. Urethral dilatation: Is there any benefit over cystoscopy and distension? A randomized trial in women with overactive bladder symptoms. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636866/>
600. Heidari, F., et al. On demand urethral dilatation versus intermittent urethral dilatation: results and complications in women with urethral stricture. *Nephrourol Mon*, 2014. 6: e15212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783171/>
601. Grivas, N., et al. The effectiveness of otis urethrotomy combined with six weeks urethral dilations until 40 Fr in the treatment of bladder outlet obstruction in women: a prospective study. *Urol J*, 2014. 10: 1063.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469651/>
602. Yee, C.H., et al. The effect of urethral calibration on female primary bladder outlet obstruction. *Int Urogynecol J*, 2012. 23: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21809157/>
603. Popat, S., et al. Long-term management of luminal urethral stricture in women. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 1735.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27026141/>
604. Choudhury, A. Incisional treatment of obstruction of the female bladder neck. *Ann R Coll Surg Engl*, 1978. 60: 404.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/697298/>
605. Zhang, P., et al. Bladder neck incision for female bladder neck obstruction: long-term outcomes. *Urology*, 2014. 83: 762.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680443/>
606. Fu, Q., et al. Transurethral incision of the bladder neck using KTP in the treatment of bladder neck obstruction in women. *Urol Int*, 2009. 82: 61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19172099/>
607. Shen, W., et al. Controlled transurethral resection and incision of the bladder neck to treat female primary bladder neck obstruction: Description of a novel surgical procedure. *Int J Urol*, 2016. 23: 491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037830/>
608. Jin, X.B., et al. Modified transurethral incision for primary bladder neck obstruction in women: a method to improve voiding function without urinary incontinence. *Urology*, 2012. 79: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22310746/>
609. Hoag, N., et al. Surgical management of female urethral strictures. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: S76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791225/>
610. Nayyar, R., et al. A Novel Anterior Bladder Tube for Traumatic Bladder Neck Contracture in Females: Initial Results. *Urology*, 2020. 139: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061615/>
611. Hampson, L.A., et al. Dorsal buccal graft urethroplasty in female urethral stricture disease: a multicenter experience. *Transl Androl Urol*, 2019. 8: S6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143666/>
612. Gomez, R.G., et al. Female urethral reconstruction: dorsal buccal mucosa graft onlay. *World J Urol*, 2019. 38: 3047.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542825/>
613. Tao, T.-T., et al. Novel surgical technique for female distal urethral stricture disease: an evaluation of efficacy and safety compared with urethral dilatation. *Int J Clin Exp Med* 2018. 11: 12002.
<http://www.ijcem.com/files/ijcem0080490.pdf>
614. Mouracade, P., et al. Transvaginal tape lysis for urinary obstruction after suburethral tape placement. When to do an immediate replacement? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2008. 19: 1271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18461268/>
615. McCrery, R., et al. Transvaginal urethrolisis for obstruction after antiincontinence surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2007. 18: 627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17036167/>
616. Giannis, G., et al. Can urethrolisis resolve outlet obstruction related symptoms after Burch colposuspension for stress urinary incontinence? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015. 195: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26512435/>
617. Leng, W.W., et al. Delayed treatment of bladder outlet obstruction after sling surgery: association with irreversible bladder dysfunction. *J Urol*, 2004. 172: 1379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371849/>

618. Agnew, G., et al. Functional outcomes for surgical revision of synthetic slings performed for voiding dysfunction: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012. 163: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579029/>
619. Van den Broeck, T., et al. The value of surgical release after obstructive anti-incontinence surgery: An aid for clinical decision making. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25212178/>
620. Hashim, H., et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 499.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30644584/>
621. Bosch, J.L., et al. The prevalence and causes of nocturia. *J Urol*, 2010. 184: 440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620395/>
622. Burgio, K.L., et al. Prevalence and correlates of nocturia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2010. 58: 861.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20406317/>
623. Fitzgerald, M.P., et al. The association of nocturia with cardiac disease, diabetes, body mass index, age and diuretic use: results from the BACH survey. *J Urol*, 2007. 177: 1385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382738/>
624. Rahman, S.N., et al. Phenotyping the Association between Nocturia and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 1577.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081593/>
625. Pesonen, J.S., et al. The Impact of Nocturia on Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2020. 203: 486.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364920/>
626. Smith, A.L., et al. Outcomes of pharmacological management of nocturia with non-antidiuretic agents: does statistically significant equal clinically significant? *BJU Int*, 2011. 107: 1550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21518417/>
627. Gordon, D.J., et al. Management Strategies for Nocturia. *Curr Urol Rep*, 2019. 20: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707521/>
628. Pauwaert, K., et al. Nocturia through the menopausal transition and beyond: a narrative review. *Int Urogynecol J*, 2021. 32: 1097.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439278/>
629. Weiss, J.P., et al. Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria. *Urology*, 2019. 133S: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586470/>
630. Abraham, L., et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. *Urology*, 2004. 63: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028442/>
631. Holm-Larsen, T., et al. The Nocturia Impact Diary: a self-reported impact measure to complement the voiding diary. *Value Health*, 2014. 17: 696.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25236993/>
632. Bower, W.F., et al. TANGO - a screening tool to identify comorbidities on the causal pathway of nocturia. *BJU Int*, 2017. 119: 933.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28075514/>
633. van Kerrebroeck, P., et al. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857672/>
634. Weiss, J.P., et al. Excessive nocturnal urine production is a major contributing factor to the etiology of nocturia. *J Urol*, 2011. 186: 1358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855948/>
635. Denys, M.A., et al. ICI-RS 2015-Is a better understanding of sleep the key in managing nocturia? *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 2048.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653805/>
636. Bedretdinova, D., et al. What Is the Most Effective Treatment for Nocturia or Nocturnal Incontinence in Adult Women? *Eur Urol Focus*, 2020. 7: 453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061540/>
637. Johnson, T.M., 2nd, et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. *J Am Geriatr Soc*, 2005. 53: 846.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15877562/>

638. Aslan, E., et al. Bladder training and Kegel exercises for women with urinary complaints living in a rest home. *Gerontology*, 2008. 54: 224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18483451/>
639. Lo, S.K., et al. Additive Effect of Interferential Therapy Over Pelvic Floor Exercise Alone in the Treatment of Female Urinary Stress and Urge Incontinence: A Randomized Controlled Trial. *Hong Kong Physiother J*, 2003. 21: 37.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1013702509700387>
640. Fitzgerald, M.P., et al. Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2008. 19: 1545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18704249/>
641. Wu, C., et al. Effects of unsupervised behavioral and pelvic floor muscle training programs on nocturia, urinary urgency, and urinary frequency in postmenopausal women: Secondary analysis of a randomized, two-arm, parallel design, superiority trial (TULIP study). *Maturitas*, 2021. 146: 42.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722363/>
642. Wu, X., et al. Electromyographic Biofeedback for Stress Urinary Incontinence or Pelvic Floor Dysfunction in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*, 2021. 38: 4163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176082/>
643. Kyoda, Y., et al. Does cognitive behavioral therapy using a self-check sheet improve night-time frequency in patients with nocturia? Results of a multicenter randomized controlled trial. *Int J Urol*, 2021.28: 444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33458939/>
644. But, I., et al. Functional magnetic stimulation for mixed urinary incontinence. *J Urol*, 2005. 173: 1644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821527/>
645. Wang, T., et al. The Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Nocturia in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Neurourol J*, 2015. 19: 178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620900/>
646. Hilton, P., et al. The use of desmopressin (DDAVP) in nocturnal urinary frequency in the female. *Br J Urol*, 1982. 54: 252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7049302/>
647. Lose, G., et al. Efficacy of desmopressin (Minirin) in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in women. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 189: 1106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14586363/>
648. Yamaguchi, O., et al. Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int*, 2013. 111: 474.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23046147/>
649. Rovner, E.S., et al. Low-dose Desmopressin and Tolterodine Combination Therapy for Treating Nocturia in Women with Overactive Bladder: A Double-blind, Randomized, Controlled Study. *Low Urin Tract Symptoms*, 2018. 10: 221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560762/>
650. Rembratt, A., et al. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn*, 2006. 25: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16304673/>
651. Yuan, Z., et al. Comparison of Tolterodine with Estazolam versus Tolterodine alone for the treatment of women with overactive Bladder Syndrome and Nocturia: A non-randomized prospective comparative study. *Pakistan J Med Sci Online*, 2011. 27: 763.
<https://www.researchgate.net/publication/290027958>
652. Suzuki, T.A.-O., et al. Effect of oxybutynin patch versus mirabegron on nocturia-related quality of life in female overactive bladder patients: A multicenter randomized trial. *Int J Urol*, 2021. 28: 944.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34053119/>
653. Lose, G., et al. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG*, 2000. 107: 1029.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10955437/>
654. Reynard, J.M., et al. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. *Br J Urol*, 1998. 81: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9488061/>
655. Cameron, A.P. Systematic review of lower urinary tract symptoms occurring with pelvic organ prolapse. *Arab J Urol*, 2019. 17: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33110659/>

656. Wu, J.M., et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*, 2014. 123: 1201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807341/>
657. Vergeldt, T.F., et al. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J*, 2015. 26: 1559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25966804/>
658. DeLancey, J.O. What's new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016. 28: 420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517338/>
659. Chen, A., et al. Management of Postoperative Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) After Pelvic Organ Prolapse (POP) Repair. *Curr Urol Rep*, 2018. 19: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043287/>
660. Bump, R.C., et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. 175: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8694033/>
661. Theofrastous, J.P., et al. The clinical evaluation of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1998. 25: 783.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9921557/>
662. Ellerkmann, R.M., et al. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. 185: 1332.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744905/>
663. Grob, A.T.M., et al. Underestimation of pelvic organ prolapse in the supine straining position, based on magnetic resonance imaging findings. *Int Urogynecol J*, 2019. 30: 1939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30656361/>
664. Espu a-Pons, M., et al. Cough stress tests to diagnose stress urinary incontinence in women with pelvic organ prolapse with indication for surgical treatment. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 819.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040873/>
665. Visco, A.G., et al. The role of preoperative urodynamic testing in stress-continent women undergoing sacrocolpopexy: the Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE) randomized surgical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2008. 19: 607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18185903/>
666. Wei, J.T., et al. A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22716974/>
667. van der Ploeg, J.M., et al. The predictive value of demonstrable stress incontinence during basic office evaluation and urodynamics in women without symptomatic urinary incontinence undergoing vaginal prolapse surgery. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 1011.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28834564/>
668. Jelovsek, J.E., et al. A model for predicting the risk of de novo stress urinary incontinence in women undergoing pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*, 2014. 123: 279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402598/>
669. Lo, T.S., et al. Predictors for detrusor overactivity following extensive vaginal pelvic reconstructive surgery. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28370456/>
670. Lo, T.S., et al. Clinical outcomes of detrusor underactivity in female with advanced pelvic organ prolapse following vaginal pelvic reconstructive surgery. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 2242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664135/>
671. Frawley, H.C., et al. Physiotherapy as an adjunct to prolapse surgery: an assessor-blinded randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19816918/>
672. Braekken, I.H., et al. Can pelvic floor muscle training reverse pelvic organ prolapse and reduce prolapse symptoms? An assessor-blinded, randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 203: 170 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20435294/>
673. Cheung, R.Y., et al. Vaginal Pessary in Women With Symptomatic Pelvic Organ Prolapse: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 2016. 128: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27275798/>
674. Due, U., et al. Lifestyle advice with or without pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 555.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439114/>

675. Due, U., et al. The 12-month effects of structured lifestyle advice and pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016. 95: 811.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26910261/>
676. Hagen, S., et al. Individualised pelvic floor muscle training in women with pelvic organ prolapse (POPPY): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2014. 383: 796.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290404/>
677. Panman, C.M., et al. Effectiveness and cost-effectiveness of pessary treatment compared with pelvic floor muscle training in older women with pelvic organ prolapse: 2-year follow-up of a randomized controlled trial in primary care. *Menopause*, 2016. 23: 1307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27504918/>
678. Duarte, T.B., et al. Perioperative pelvic floor muscle training did not improve outcomes in women undergoing pelvic organ prolapse surgery: a randomised trial. *J Physiother*, 2020. 66: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843420/>
679. Pauls, R.N., et al. Pelvic floor physical therapy: impact on quality of life 6 months after vaginal reconstructive surgery. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2014. 20: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185628/>
680. Barber, M.D., et al. Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial. *JAMA*, 2014. 311: 1023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618964/>
681. Weidner, A.C., et al. Perioperative Behavioral Therapy and Pelvic Muscle Strengthening Do Not Enhance Quality of Life After Pelvic Surgery: Secondary Report of a Randomized Controlled Trial. *Phys Ther*, 2017. 97: 1075.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077924/>
682. Hagen, S., et al. Pelvic floor muscle training for secondary prevention of pelvic organ prolapse (PREVPROL): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2017. 389: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28010994/>
683. Panman, C., et al. Two-year effects and cost-effectiveness of pelvic floor muscle training in mild pelvic organ prolapse: a randomised controlled trial in primary care. *BJOG*, 2017. 124: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996291/>
684. van der Vaart, L.A.-O., et al. Pessary or surgery for a symptomatic pelvic organ prolapse: the PEOPLE study, a multicentre prospective cohort study. *BJOG*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559932/>
685. de Boer, T.A., et al. Pelvic organ prolapse and overactive bladder. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 30.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025017/>
686. de Boer, T.A., et al. Predictive factors for overactive bladder symptoms after pelvic organ prolapse surgery. *Int Urogynecol J*, 2010. 21: 1143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20419366/>
687. Kim, M.S., et al. The association of pelvic organ prolapse severity and improvement in overactive bladder symptoms after surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol Sci*, 2016. 59: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200312/>
688. Costantini, E., et al. Urgency, detrusor overactivity and posterior vault prolapse in women who underwent pelvic organ prolapse repair. *Urol Int*, 2013. 90: 168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23327990/>
689. van der Ploeg, J.M., et al. Prolapse surgery with or without incontinence procedure: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2018. 125: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941138/>
690. Baessler, K., et al. Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 8: CD013108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30121956/>
691. Borstad, E., et al. Surgical strategies for women with pelvic organ prolapse and urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J*, 2010. 21: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940978/>
692. van der Ploeg, J.M., et al. Transvaginal prolapse repair with or without the addition of a midurethral sling in women with genital prolapse and stress urinary incontinence: a randomised trial. *BJOG*, 2015. 122: 1022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754458/>
693. Costantini, E., et al. Burch colposuspension does not provide any additional benefit to pelvic organ prolapse repair in patients with urinary incontinence: a randomized surgical trial. *J Urol*, 2008. 180: 1007.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639302/>

694. Costantini, E., et al. Pelvic Organ Prolapse Repair with and without Concomitant Burch Colposuspension in Incontinent Women: A Randomised Controlled Trial with at Least 5-Year Followup. *Obstet Gynecol Int*, 2012. 2012: 967923.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028719/>
695. Trabuco, E.C., et al. Treatment success of burch and midurethral sling 2 years following combined procedure with sacrocolpopexy. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: S46.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01267274/full>
696. Costantini, E., et al. Must colposuspension be associated with sacropexy to prevent postoperative urinary incontinence? *Eur Urol*, 2007. 51: 788.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17011699/>
697. Brubaker, L., et al. Abdominal sacrocolpopexy with Burch colposuspension to reduce urinary stress incontinence. *N Engl J Med*, 2006. 354: 1557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16611949/>
698. Meschia, M., et al. A randomized comparison of tension-free vaginal tape and endopelvic fascia plication in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190: 609.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041988/>
699. Fuentes, A.E. A prospective randomised controlled trial comparing vaginal prolapse repair with and without tensionfree vaginal tape transobturator tape (TVTO) in women with severe genital prolapse and occult stress incontinence: long term follow up. *Int Urogynecol J*, 2011. 22: Abstract 059:S60.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01005287/full>
700. Schierlitz, L., et al. Pelvic organ prolapse surgery with and without tension-free vaginal tape in women with occult or asymptomatic urodynamic stress incontinence: a randomised controlled trial. *Int Urogynecol J*, 2014. 25: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812579/>
701. van der Ploeg, J.M., et al. Vaginal prolapse repair with or without a midurethral sling in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence: a randomized trial. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 1029.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26740197/>
702. De Ridder, D. et al. *Fistula (Committee 18)*, In: *Incontinence*, P. Abrams, Cardozo, L, Wagg, A, Wein, A, Editor. 2017, ICI-ICS International Continence Society: Bristol UK.
https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf
703. de Bernis, L. Obstetric fistula: Guiding principles for clinical management and programme development, a new WHO guideline. *Int J Gynecol Obstet*, 2007. 99: S117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17880979/>
704. Mselle, L.T., et al. Perceived Health System Causes of Obstetric Fistula from Accounts of Affected Women in Rural Tanzania: A Qualitative Study. *Afr J Reprod Health*, 2015. 19: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103702/>
705. Mwini-Nyaledzigbor, P.P., et al. Lived experiences of Ghanaian women with obstetric fistula. *Health Care Women Int*, 2013. 34: 440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23641897/>
706. Jokhio, A.H., et al. Prevalence of obstetric fistula: a population-based study in rural Pakistan. *BJOG*, 2014. 121: 1039.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24684695/>
707. Farid, F.N., et al. Psychosocial experiences of women with vesicovaginal fistula: a qualitative approach. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2013. 23: 828.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169399/>
708. Imoto, A., et al. Health-related quality of life among women in rural Bangladesh after surgical repair of obstetric fistula. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015. 130: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25935472/>
709. Tancer, M.L. Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet*, 1992. 175: 501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448730/>
710. Hadzi-Djokic, J., et al. Vesico-vaginal fistula: report of 220 cases. *Int Urol Nephrol*, 2009. 41: 299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18810652/>
711. Forsgren, C., et al. Risk of pelvic organ fistula in patients undergoing hysterectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010. 22: 404.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739885/>
712. Likic, I.S., et al. Analysis of urologic complications after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199: 644 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18722569/>

713. Hilton, P., et al. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service--a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008. *BJOG*, 2012. 119: 1447.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901248/>
714. Liedl, B., et al. Outcomes of a bladder preservation technique in female patients undergoing pelvic exenteration surgery for advanced gynaecological tumours. *Int Urogynecol J*, 2014. 25: 953.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633066/>
715. Kucera, H., et al. [Complications of postoperative radiotherapy in uterine cancer]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1984. 44: 498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6566638/>
716. Biewenga, P., et al. Can we predict vesicovaginal or rectovaginal fistula formation in patients with stage IVA cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer*, 2010. 20: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20375815/>
717. Adaji, S.E., et al. Vaginally inserted herbs causing vesico-vaginal fistula and vaginal stenosis. *Int Urogynecol J*, 2013. 24: 1057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797463/>
718. Donaldson, J.F., et al. Obstructive uropathy and vesicovaginal fistula secondary to a retained sex toy in the vagina. *J Sex Med*, 2014. 11: 2595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24919434/>
719. Penrose, K.J., et al. Delayed vesicovaginal fistula after ring pessary usage. *Int Urogynecol J*, 2014. 25: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801483/>
720. Huang, L.K., et al. Evaluation of the extent of ketamine-induced uropathy: the role of CT urography. *Postgrad Med J*, 2014. 90: 185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443558/>
721. Browning, A. Risk factors for developing residual urinary incontinence after obstetric fistula repair. *BJOG*, 2006. 113: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16489933/>
722. Goh, J.T. A new classification for female genital tract fistula. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2004. 44: 502.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15598284/>
723. Goh, J.T., et al. Predicting the risk of failure of closure of obstetric fistula and residual urinary incontinence using a classification system. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2008. 19: 1659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18690403/>
724. Beardmore-Gray, A., et al. Does the Goh classification predict the outcome of vesico-vaginal fistula repair in the developed world? *Int Urogynecol J*, 2017. 28: 937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822888/>
725. Ostrzenski, A., et al. Bladder injury during laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol Surv*, 1998. 53: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513988/>
726. Narayanan, P., et al. Fistulas in malignant gynecologic disease: etiology, imaging, and management. *Radiographics*, 2009. 29: 1073.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19605657/>
727. Latzko, W. Postoperative vesicovaginal fistulas. *Am J Surg*, 1942. 58: 211.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002961042900096>
728. Rajaian, S., et al. Vesicovaginal fistula: Review and recent trends. *Indian J Urol*, 2019. 35: 250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31619862/>
729. Yokoyama, M., et al. Successful management of vesicouterine fistula by luteinizing hormonereleasing hormone analog. *Int J Urol*, 2006. 13: 457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16734874/>
730. Goh, J.T., et al. Oestrogen therapy in the management of vesicovaginal fistula. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2001. 41: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11592553/>
731. Hemal, A.K., et al. Youssef's syndrome: an appraisal of hormonal treatment. *Urol Int*, 1994. 52: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8140684/>
732. Tarhan, F., et al. Minimal invasive treatment of vesicouterine fistula: a case report. *Int Urol Nephrol*, 2007. 39: 791.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17006733/>
733. Kumar, A., et al. Management of vesico-uterine fistulae: a report of six cases. *Int J Gynaecol Obstet*, 1988. 26: 453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2900177/>

734. Rubino, S.M. Vesico-uterine fistula treated by amenorrhoea induced with contraceptive steroids. Two case reports. *Br J Obstet Gynaecol*, 1980. 87: 343.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7426505/>
735. J wik, M., et al. Spontaneous closure of vesicouterine fistula. Account for effective hormonal treatment. *Urol Int*, 1999. 62: 183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529673/>
736. Safan, A., et al. Fibrin glue versus martius flap interpositioning in the repair of complicated obstetric vesicovaginal fistula. A prospective multi-institution randomized trial. *Neurourol Urodyn*, 2009. 28: 438.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19475577/>
737. Garrido-Ruiz, M.C., et al. Vulvar pseudoverrucous papules and nodules secondary to a urethral-- vaginal fistula. *Am J Dermatopathol*, 2011. 33: 410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21285858/>
738. Onuora, V.C., et al. Iatrogenic urogenital fistulae. *Br J Urol*, 1993. 71: 176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8461950/>
739. Tsai, M.S., et al. Surgery is justified in patients with bowel obstruction due to radiation therapy. *J Gastrointest Surg*, 2006. 10: 575.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16627224/>
740. Shackley, D.C., et al. The staged management of complex entero-urinary fistulae. *BJU Int*, 2000. 86: 624.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11069366/>
741. Eyre, R.C., et al. Management of urinary and bowel complications after ileal conduit diversion. *J Urol*, 1982. 128: 1177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7154168/>
742. Waaldijk, K., et al. The obstetric fistula and peroneal nerve injury: An analysis of 947 consecutive patients. *Int Urogynecol J*, 1994. 5: 12.
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00451704>
743. Hilton, P. Vesico-vaginal fistulas in developing countries. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003. 82: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14499975/>
744. Ni l-Weise, B.S., et al. Antibiotic policies for short-term catheter bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD005428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034973/>
745. Wall, L.L. Dr. George Hayward (1791-1863): a forgotten pioneer of reconstructive pelvic surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2005. 16: 330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15976986/>
746. Hilton, P., et al. Epidemiological and surgical aspects of urogenital fistulae: a review of 25 years' experience in southeast Nigeria. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 1998. 9: 189.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9795822/>
747. Shaker, H., et al. Obstetric vesico-vaginal fistula repair: should we trim the fistula edges? A randomized prospective study. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21308748/>
748. Krause, S., et al. Surgery for urologic complications following radiotherapy for gynecologic cancer. *Scand J Urol Nephrol*, 1987. 21: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3616502/>
749. Langkilde, N.C., et al. Surgical repair of vesicovaginal fistulae--a ten-year retrospective study. *Scand J Urol Nephrol*, 1999. 33: 100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10360449/>
750. Lumen, N., et al. Review of the current management of lower urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2015. 67: 925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25576009/>
751. Brandes, S., et al. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU Int*, 2004. 94: 277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291852/>
752. Morton, H.C., et al. Urethral injury associated with minimally invasive mid-urethral sling procedures for the treatment of stress urinary incontinence: a case series and systematic literature search. *BJOG*, 2009. 116: 1120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19438488/>
753. Narang, V., et al. Ureteroscopy: savior to the gynecologist? Ureteroscopic management of post laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy ureterovaginal fistulas. *J Minim Invasive Gynecol*, 2007. 14: 345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17478367/>

754. Poletajew, S., et al. Kidney removal: the past, presence, and perspectives: a historical review. *Urol J*, 2010. 7: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170847/>
755. Matz, M. [Prognosis-oriented diagnosis, treatment protocol and after care in uretero-vaginal fistula following gynecological surgery from the urological viewpoint]. *Zentralbl Gynakol*, 1990. 112: 1345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2278219/>
756. Benchekroun, A., et al. [Uretero-vaginal fistulas. 45 cases]. *Ann Urol (Paris)*, 1998. 32: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9827201/>
757. el Ouakdi, M., et al. [Uretero-vaginal fistula. Apropos of 30 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1989. 18: 891.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2614029/>
758. Murphy, D.M., et al. Ureterovaginal fistula: a report of 12 cases and review of the literature. *J Urol*, 1982. 128: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7176053/>
759. Abou-El-Ghar, M.E., et al. Radiological diagnosis of vesicouterine fistula: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2012. 36: 438.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22535687/>
760. Quiroz, L.H., et al. Three-dimensional ultrasound imaging for diagnosis of urethrovaginal fistula. *Int Urogynecol J*, 2010. 21: 1031.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069418/>
761. Goodwin, W.E., et al. Vesicovaginal and ureterovaginal fistulas: a summary of 25 years of experience. *J Urol*, 1980. 123: 370.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7359641/>
762. Pushkar, D.Y., et al. Management of urethrovaginal fistulas. *Eur Urol*, 2006. 50: 1000.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945476/>
763. Pushkar, D. Editorial comment on: Transpubic access using pedicle tubularized labial urethroplasty for the treatment of female urethral strictures associated with urethrovaginal fistulas secondary to pelvic fracture. *Eur Urol*, 2009. 56: 200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18468776/>
764. Xu, Y.M., et al. Transpubic access using pedicle tubularized labial urethroplasty for the treatment of female urethral strictures associated with urethrovaginal fistulas secondary to pelvic fracture. *Eur Urol*, 2009. 56: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18468778/>
765. Huang, C.R., et al. The management of old urethral injury in young girls: analysis of 44 cases. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 1329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523814/>
766. Candiani, P., et al. Repair of a recurrent urethrovaginal fistula with an island bulbocavernous musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg*, 1993. 92: 1393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8248420/>
767. McKinney, D.E. Use of full thickness patch graft in urethrovaginal fistula. *J Urol*, 1979. 122: 416.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/381691/>
768. Browning, A. Lack of value of the Martius fibrofatty graft in obstetric fistula repair. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006. 93: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530766/>
769. Baskin, D., et al. Martius repair in urethrovaginal defects. *J Pediatr Surg*, 2005. 40: 1489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150356/>
770. Atan, A., et al. Treatment of refractory urethrovaginal fistula using rectus abdominis muscle flap in a six-year-old girl. *Urology*, 2007. 69: 384 e11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17320687/>
771. Bruce, R.G., et al. Use of rectus abdominis muscle flap for the treatment of complex and refractory urethrovaginal fistulas. *J Urol*, 2000. 163: 1212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737499/>
772. Koraitim, M. A new retropubic retrourethral approach for large vesico-urethrovaginal fistulas. *J Urol*, 1985. 134: 1122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4057401/>
773. Rovner, E.S. Urethral diverticula: a review and an update. *Neurourol Urodyn*, 2007. 26: 972.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17654566/>
774. Crescenze, I.M., et al. Female Urethral Diverticulum: Current Diagnosis and Management. *Curr Urol Rep*, 2015. 16: 71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26267225/>

775. El-Nashar, S.A., et al. Incidence of female urethral diverticulum: a population-based analysis and literature review. *Int Urogynecol J*, 2014. 25: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23857063/>
776. Adelowo, A., et al. The role of preoperative urodynamics in urogynecologic procedures. *J Minim Invasive Gynecol*, 2014. 21: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24144925/>
777. Reeves, F.A., et al. Management of symptomatic urethral diverticula in women: a single-centre experience. *Eur Urol*, 2014. 66: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636677/>
778. Athanasopoulos, A., et al. Urethral diverticulum: a new complication associated with tension-free vaginal tape. *Urol Int*, 2008. 81: 480.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19077415/>
779. Hammad, F.T. TVT can also cause urethral diverticulum. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2007. 18: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16821000/>
780. Mahdy, A., et al. Urethral diverticulum after tension-free vaginal tape procedure: case report. *Urology*, 2008. 72: 461 e5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355901/>
781. Han, D.H., et al. Outcomes of surgery of female urethral diverticula classified using magnetic resonance imaging. *Eur Urol*, 2007. 51: 1664.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17335961/>
782. Leach, G.E., et al. L N S C3: a proposed classification system for female urethral diverticula. *Neurourol Urodyn*, 1993. 12: 523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8312937/>
783. Cameron, A.P. Urethral diverticulum in the female: a meta-analysis of modern series. *Minerva Ginecol*, 2016. 68: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26545036/>
784. Blander, D.S., et al. Endoluminal magnetic resonance imaging in the evaluation of urethral diverticula in women. *Urology*, 2001. 57: 660.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11306374/>
785. Pathi, S.D., et al. Utility of clinical parameters, cystourethroscopy, and magnetic resonance imaging in the preoperative diagnosis of urethral diverticula. *Int Urogynecol J*, 2013. 24: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22707007/>
786. Dwarkasing, R.S., et al. MRI evaluation of urethral diverticula and differential diagnosis in symptomatic women. *AJR Am J Roentgenol*, 2011. 197: 676.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862811/>
787. Chung, D.E., et al. Urethral diverticula in women: discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. *J Urol*, 2010. 183: 2265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400161/>
788. Blander, D.S., et al. Images in clinical urology. Magnetic resonance imaging of a "saddle bag" urethral diverticulum. *Urology*, 1999. 53: 818.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10197865/>
789. Khati, N.J., et al. MR imaging diagnosis of a urethral diverticulum. *Radiographics*, 1998. 18: 517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9536494/>
790. Rovner, E.S., et al. Diagnosis and reconstruction of the dorsal or circumferential urethral diverticulum. *J Urol*, 2003. 170: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796650/>
791. Chou, C.P., et al. Imaging of female urethral diverticulum: an update. *Radiographics*, 2008. 28: 1917.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001648/>
792. Gugliotta, G., et al. Use of trans-labial ultrasound in the diagnosis of female urethral diverticula: A diagnostic option to be strongly considered. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015. 41: 1108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772163/>
793. Baradaran, N., et al. Female Urethral Diverticula in the Contemporary Era: Is the Classic Triad of the "3Ds" Still Relevant? *Urology*, 2016. 94: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079128/>
794. Stav, K., et al. Urinary symptoms before and after female urethral diverticulectomy--can we predict de novo stress urinary incontinence? *J Urol*, 2008. 180: 2088.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804229/>

795. Ockrim, J.L., et al. A tertiary experience of urethral diverticulectomy: diagnosis, imaging and surgical outcomes. *BJU Int*, 2009. 103: 1550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19191783/>
796. Bhatia, N.N., et al. Urethral pressure profiles of women with urethral diverticula. *Obstet Gynecol*, 1981. 58: 375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7196559/>
797. Reid, R.E., et al. Role of urodynamics in management of urethral diverticulum in females. *Urology*, 1986. 28: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3094219/>
798. Summitt, R.L., Jr., et al. Urethral diverticula: evaluation by urethral pressure profilometry, cystourethroscopy, and the voiding cystourethrogram. *Obstet Gynecol*, 1992. 80: 695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1407897/>
799. Bass, J.S., et al. Surgical treatment of concomitant urethral diverticulum and stress incontinence. *Urol Clin North Am*, 1991. 18: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1902010/>
800. Ganabathi, K., et al. Experience with the management of urethral diverticulum in 63 women. *J Urol*, 1994. 152: 1445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7933181/>
801. Wagner, U., et al. [Significance of the urethral pressure profile in the diagnosis of urethral diverticulum]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1986. 46: 456.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3093308/>
802. Thomas, A.A., et al. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. *J Urol*, 2008. 180: 2463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930487/>
803. Greiman, A.K., et al. Urethral diverticulum: A systematic review. *Arab J Urol*, 2019. 17: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31258943/>
804. Moran, P.A., et al. Urethral diverticula in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1998. 38: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9521406/>
805. Chang, Y.L., et al. Presentation of female urethral diverticulum is usually not typical. *Urol Int*, 2008. 80: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18204232/>
806. Ljungqvist, L., et al. Female urethral diverticulum: 26-year followup of a large series. *J Urol*, 2007. 177: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17162049/>
807. Enemchukwu, E., et al. Autologous Pubovaginal Sling for the Treatment of Concomitant Female Urethral Diverticula and Stress Urinary Incontinence. *Urology*, 2015. 85: 1300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099875/>
808. Faerber, G.J. Urethral diverticulectomy and pubovaginal sling for simultaneous treatment of urethral diverticulum and intrinsic sphincter deficiency. *Tech Urol*, 1998. 4: 192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9892000/>
809. Romanzi, L.J., et al. Urethral diverticulum in women: diverse presentations resulting in diagnostic delay and mismanagement. *J Urol*, 2000. 164: 428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893602/>
810. Swierzewski, S.J., 3rd, et al. Pubovaginal sling for treatment of female stress urinary incontinence complicated by urethral diverticulum. *J Urol*, 1993. 149: 1012.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8483202/>
811. Dmochowski, R.R., et al. Update of AUA guideline on the surgical management of female stress urinary incontinence. *J Urol*, 2010. 183: 1906.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303102/>
812. Nickles, S.W., et al. Simple vs complex urethral diverticulum: presentation and outcomes. *Urology*, 2014. 84: 1516.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25432847/>
813. Bodner-Adler, B., et al. Surgical management of urethral diverticula in women: a systematic review. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 993.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564222/>
814. Ingber, M.S., et al. Surgically corrected urethral diverticula: long-term voiding dysfunction and reoperation rates. *Urology*, 2011. 77: 65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800882/>
815. Rovner, E. Bladder and Female Urethral Diverticula. 2020.
<https://www.researchgate.net/publication/301077196>

6. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по недержанию мочи предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/urinary-incontinence/>.

Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

7. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.



Клинические рекомендации по нейроурологии

Клинические рекомендации по нейроурологии

B. Blok (председатель), D. Castro-Diaz, G. del Popolo, J. Groen, R. Hamid,
G. Karsenty, T.M. Kessler, J. Pannek (вице-председатель)

Помощники в написании рекомендаций: H. Ecclestone, S. Musco,
B. Padilla-Fernández, A. Sartori, L.A. 't Hoen

Отдел клинических рекомендаций: N. Schouten, E.J. Smith

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Г.Г. Кривобородов, В.В. Ромих, И.В. Кузьмин,
З.К. Гаджиева, Г.Р. Касян

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
1.1.	Цели и задачи	4
1.2.	Состав рабочей группы	4
1.3.	Доступные публикации	4
1.4.	История публикаций	4
1.5.	Введение	4
2.	МЕТОДЫ	5
2.1.	Введение	5
2.2.	Рецензирование	5
3.	РЕКОМЕНДАЦИИ	5
3.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	5
3.1.1.	Введение	5
3.2.	Системы классификации	7
3.2.1.	Определения терминов	7
3.3.	Диагностика	8
3.3.1.	Введение	8
3.3.2.	Система классификации	8
3.3.3.	Сроки постановки диагноза и начала лечения	8
3.3.4.	Анамнез	9
3.3.4.1.	Дневники мочеиспускания	10
3.3.5.	Опросники качества жизни	10
3.3.5.1.	Доступные опросники	10
3.3.6.	Физикальное обследование и дополнительные тесты	11
3.3.6.1.	Автономная дизрефлексия	11
3.3.6.2.	Резюме по данным литературы и рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию	13
3.3.7.	Уродинамическое исследование	13
3.3.7.1.	Введение	13
3.3.7.2.	Уродинамические исследования	14
3.3.7.3.	Специфические уродинамические исследования	15
3.3.7.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по исследованию уродинамики и уродинамики	15
3.3.8.	Функция почек	16
3.4.	Лечение	16
3.4.1.	Введение	16
3.4.2.	Неинвазивное консервативное лечение	16
3.4.2.1.	Ассистированное опорожнение мочевого пузыря – прием Креде, Вальсальвы, мочеиспускание за счет триггерного рефлекса	16
3.4.2.2.	Реабилитация пациентов с нарушением функции нижних мочевыводящих путей	17
3.4.2.3.	Лекарственная терапия	18
3.4.2.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лекарственной терапии	19
3.4.2.5.	Минимально инвазивная терапия	19
3.4.3.	Оперативное лечение	22
3.4.3.1.	Вмешательства на шейке мочевого пузыря и уретре	22
3.4.3.2.	Денервация, деафферентация, сакральная нейромодуляция	23
3.4.3.3.	Укрепление мочевого пузыря поперечнополосатыми мышцами	24
3.4.3.4.	Аугментация мочевого пузыря	24
3.4.3.5.	Деривация мочи	25

3.4.3.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению	25
3.5.	Инфекция мочевыводящих путей при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей	26
3.5.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	26
3.5.2.	Диагностика	26
3.5.3.	Лечение	26
3.5.3.1.	Рецидивные инфекции мочевыводящих путей	26
3.5.3.2.	Профилактика	27
3.5.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекций мочевыводящих путей	27
3.6.	Сексуальная функция и фертильность	28
3.6.1	Эректильная дисфункция	28
3.6.1.1.	Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы	28
3.6.1.2.	Другая лекарственная терапия, кроме ингибиторов ФДЭ-5	28
3.6.1.3.	Механические устройства	28
3.6.1.4.	Интракавернозные инъекции и интрауретральное введение препаратов	28
3.6.1.5.	Сакральная нейромодуляция	29
3.6.1.6.	Пенильные протезы	29
3.6.1.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению эректильной дисфункции	29
3.6.2.	Мужская фертильность	29
3.6.3.	Женская сексуальность	30
3.6.2.1.	Качество эякулята и подвижность сперматозоидов	30
3.6.2.2.	Резюме по данным литературы и рекомендации по мужской фертильности	30
3.6.4.	Женская фертильность	31
3.6.4.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по женской сексуальности и фертильности	31
3.7.	Наблюдение	32
3.7.1.	Введение	32
3.7.2.	Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению	32
3.8.	Заключение	32
4.	ЛИТЕРАТУРА	33
5.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	59
6.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	59

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Целью клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по нейроурологии было предоставить практикующим врачам информацию о частоте возникновения, подходах к определению, диагностике, лечению и динамическому наблюдению за больными с нейрогенной дисфункцией мочевыводящих путей (НДМП). В них также отражено мнение ведущих экспертов в данной области, и на момент публикации они включают самые последние литературные данные для всех врачей.

Использованные в клинических рекомендациях термины, а также рекомендуемые диагностические процедуры соответствуют стандартам Международного общества по удержанию мочи (ICS) [1–3]. Читателям рекомендуется обращаться к другим рекомендациям ЕАУ, в которых могут быть представлены различные аспекты проблем, обсуждаемых в данной публикации.

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по недержанию мочи состоит из международной многопрофильной команды экспертов по нейрогенной дисфункции мочевыводящих путей. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/neuro-urology/>.

1.3. Доступные публикации

Кроме полнотекстовой версии доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные положения рекомендаций. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Обзорная рецензионная статья опубликована в журнале *European Urology* [4]. Все версии доступны на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guidelines/neuro-urology/>.

1.4. История публикаций

Первые рекомендации Европейской ассоциации урологов по нейроурологии были опубликованы в 2003 г. с обновлением в 2008, 2014, 2017 и 2019 гг. Настоящие рекомендации представляют собой ограниченное обновление публикации 2020. Во всех главах проверены литературные источники.

1.5. Введение

Основными функциями нижних мочевыводящих путей (НМП) являются накопление и выведение мочи. Эти функции регулируются нервной системой, которая координирует активность мочевого пузыря и внутреннего отверстия мочеиспускательного канала. За функцию НМП ответственна часть нервной системы от периферических нервных волокон в полости таза до высокоспециализированных зон коры головного мозга. В связи с этим любые повреждения нервных структур, контролирующих деятельность НМП, могут быть причиной нейрогенной дисфункции. Выраженность и локализация поражения определяют характер нарушения функции, которое может протекать как бессимптомно, так и с появлением симптомов. При нейрогенной дисфункции могут развиваться отдаленные осложнения, из которых наиболее опасным является нарушение функции почек. Поскольку выраженность симптомов не коррелирует с вероятностью развития отдаленных осложнений [5], необходимо выявлять пациентов с нейрогенной дисфункцией и определять группу риска (высокий/низкий) появления осложнений. Риск повреждения верхних мочевыводящих путей (ВМП) и почечной недостаточности намного ниже у пациентов с медленно прогрессирующей патологией нетравматической этиологии, чем у больных с травмой спинного мозга или *spina bifida* [6]. Тактика лечения и схема наблюдения зависят от типа нейрогенной дисфункции и основной причины.

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2021 г. по нейрогенной дисфункции посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и базе данных Кокрана с 1 июня 2017 г. по 31 мая 2018 г. Всего найдено и проанализировано 876 статей. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/neuro-urology/?type=appendices-publications>.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [7, 8]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [9];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [10]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Рабочая группа провела рецензирование разделов, измененных по результатам систематических обзоров. Весь документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г.

3. Рекомендации

3.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1.1. Введение

Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей (НДНМП) может быть вызвана различными заболеваниями и патологическими состояниями, характеризующимися нарушениями нервной регуляции НМП. Характер нейрогенной дисфункции главным образом зависит от локализации и степени выраженности неврологических нарушений. На сегодняшний день отсутствуют точные данные о распространенности НДНМП в общей популяции, но есть данные о частоте встречаемости неврологических заболеваний и относительном риске развития на их фоне НДНМП. Важно понимать, что большинство приводимых показателей имеет широкий диапазон значений в связи с различиями в когорте (ранняя или поздняя стадия заболевания), небольшим числом пациентов и низким уровнем доказательности в большинстве опубликованных исследований (суммированы в табл. 1).

Таблица 1. Эпидемиология нейрогенной дисфункции мочеиспускания

Надмостовые и мостовые поражения и заболевания		
Заболевание	Частота в общей популяции	Тип и частота нейрогенной дисфункции мочеиспускания
Цереброваскулярные заболевания (инсульт)	450 случаев/100 000/год (Европа) [11] (10% случаев сердечно-сосудистой смертности)	Ноктурия – гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – ургентное недержание мочи (УНМ) – гиперактивность детрузора (другие виды нарушений встречаются реже) [12]. У 57–83% пациентов симптомы появляются в течение месяца после инсульта, у 71–80% наблюдается спонтанное восстановление через 6 месяцев [13]. Сохранение недержания мочи (НМ) коррелирует с неблагоприятным прогнозом [14]

Деменция: болезнь Альцгеймера (80%), сосудистая (10%), другой этиологии (10%)	6,4% взрослых старше 65 лет [16]	ГАМП – УНМ – гиперактивность детрузора 25% НМ при болезни Альцгеймера, > 25% при других типах деменции: деменция с тельцами Леви, нормотензивная гидроцефалия, болезнь Бинсвангера, Насу-Хакола и Пика [16]. У пожилых пациентов с деменцией НМ встречается в 3 раза чаще, чем у больных без нее [17]
Синдром Паркинсона Идиопатическая болезнь Паркинсона: 75–80% синдрома Паркинсона Паркинсонизм в сочетании (18%) с множественной системной атрофией, прогрессирующим супрануклеарным параличом, кортикобазальной дегенерацией Деменция с тельцами Леви. Вторичный паркинсонизм (2%)	Второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера. С возрастом увеличивается распространенность идиопатической болезни Паркинсона [18]. Множественная системная атрофия является самой частой причиной синдрома Паркинсона	Симптомы нарушенного мочеиспускания при дебюте заболевания встречаются у 50% пациентов и связаны с неблагоприятным прогнозом. Наиболее частые симптомы включают urgency и ноктурию [19]. Инфекция является одной из основных причин смертности при множественной системной атрофии [20]. Нарушение сократимости детрузора с объемом остаточной мочи > 150 мл является уродинамическим показателем, который, возможно, позволяет дифференцировать множественную системную атрофию от идиопатической болезни Паркинсона [21–23]
Опухоли головного мозга	26,8/100 000/год у взрослых (> 19 лет) (17,9 доброкачественные, 8,9 злокачественные) [24]	Недержание мочи развивается преимущественно при локализации в лобной доле (часть синдрома лобной доли или изолированного поражения лобной доли) [24]
Церебральный паралич	Церебральный паралич: 3,1–3,6/1000 у детей в возрасте 8 лет [26]	46% пациентов с церебральным параличом страдают от НМ, а у 85% выявляются уродинамические изменения (чаще всего, в 59% случаев, нейрогенная гиперактивность детрузора). Повреждение ВМП встречается редко (2,5%) [27]
Травма головного мозга	235/100 000/год [28]	Симптомы накопления – 44% Симптомы опорожнения – 38% Уродинамические нарушения – 60% [29]
Гидроцефалия нормального давления	0,5% в возрасте > 60 лет, до 2,9% в возрасте > 65 лет [30]	Классическая триада нарушений походки, когнитивных расстройств и недержания мочи. НМ встречается в 98–100% случаев [30]
Патология и заболевания от каудального отдела ствола мозга до крестцового отдела спинного мозга		
Повреждение спинного мозга (ПСМ)	Распространенность травмы спинного мозга в развитых странах варьирует от 280 до 906 на 1 млн [31]	Нейрогенная гиперактивность детрузора и ДСД (до 95%) и гипоактивность детрузора (до 83%) в зависимости от уровня поражения [32]
Spina bifida	Spina bifida 3–4/10 000 Чаще всего встречаются поясничная и пояснично-крестцовая формы (60%) [33]	Функция мочевого пузыря нарушена у 96% пациентов со spina bifida [34]. Более чем у 50% больных развивается НМ [35]. У пациентов с открытыми и закрытыми дефектами может развиваться тяжелая НДНМП [36]
Наследственные спастические параличи	Распространенность 1,3–9/100,000 [37]	Симптомы нарушенного мочеиспускания в 75% случаев, в основном urgency и дисфункциональное мочеиспускание. У 81% больных определяется нейрогенная гиперактивность детрузора (из них у 76% в сочетании с ДСД) [37].

Патология и заболевания периферической нервной системы		
Патология поясничного отдела позвоночника Дегенеративные заболевания	У мужчин (5%) и женщин (3%) старше 35 лет с болевым синдромом, связанным с пролапсом межпозвоночного диска.	У 26% затрудненное мочеиспускание и аконtrakтильный детрузор [37] Гипоактивность детрузора – до 83% [32]
Пролапс дисков	Встречаемость: около 5/100 000/год.	Кисты Тарлова: раннее возникновение первого ощущения наполнения (70%), нейрогенная гиперактивность детрузора (33%), нестабильность уретры (33%) и стрессовое НМ (33%) [39]
Стеноз позвоночного канала в поясничном отделе	Чаще у женщин в возрасте > 45 лет	
Ятрогенные повреждения тазовых нервов	Рак прямой кишки. Рак шейки матки (мультимодальное лечение, лучевая терапия и хирургические вмешательства). Оперативное лечение эндометриоза	После брюшно-промежностной резекции: у 50% острая задержка мочи. После тотальной мезоректальной эксцизии: у 10–30% нарушения мочеиспускания [40]
Периферическая нейропатия Сахарный диабет Другие причины периферической нейропатии, которые приводят к урологическим симптомам: злоупотребление алкоголем, герпес крестцово-поясничной области и генитальный герпес, синдром Гийена – Барре, порфирия, саркоидоз	Распространенность сахарного диабета по всему миру, при котором проводится лечение, составляет 8,3% [41]	Ургентность/учащенное мочеиспускание ± недержание мочи [42]. На поздней стадии гипочувствительный и гипоактивный детрузор [42]
Диссеминированные заболевания центральной нервной системы		
Рассеянный склероз (РС)	Распространенность: 83/100 000 в Европе [43]	При дебюте РС у 10% пациентов отмечаются нарушения мочеиспускания, а у 75% больных они развиваются после 10 лет РС [44] Гиперактивность детрузора: 86% [45] ДСД: 35% [45] Гипоактивность детрузора: 25% [44]

3.2. Системы классификации

3.2.1. Определения терминов

В стандартизованном отчете ICS приведена терминология, используемая у пациентов с НДНМП [2, 3, 46]. В дополнительных онлайн-таблицах S1 и S2 представлены термины из источников литературы (частично измененные), а также другие термины, полезные в клинической практике: <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/?type=appendices-publications>.

3.3. Диагностика

3.3.1. Введение

Нормальная физиологическая функция НМП зависит от тонкого взаимодействия между чувствительным и двигательным звеном нервной системы. При диагностике симптомов нейрогенной дисфункции целью является описание типа нарушений. Тщательный сбор анамнеза, физикальное исследование и дневники мочеиспускания являются обязательными этапами, проводимыми до планирования каких-либо дополнительных методов исследования больного. Результаты первичного обследования позволяют определить тактику лечения и наблюдение в отдаленной перспективе.

3.3.2. Система классификации

Характер дисфункции нижних мочевыводящих путей при неврологических заболеваниях определяется локализацией и характером патологии. На рис. 1 представлена очень простая система классификации для клинической практики, которая позволяет определить необходимую тактику лечения [6].



Характер дисфункции нижних мочевыводящих путей при неврологических заболеваниях определяется локализацией и характером патологии. Группа А включает область выше моста (А), группа В – область между мостом и спинным мозгом, а группа С – крестцовый отдел спинного мозга и подкрестцовую область. На рисунке справа представлены ожидаемые дисфункциональные состояния системы «детрузор – сфинктер». Рисунки адаптированы из Panicker и соавт. [6] с разрешения Elsevier.

Рис. 1. Характер дисфункции нижних мочевыводящих путей при неврологических заболеваниях

3.3.3. Сроки постановки диагноза и начала лечения

Максимально ранняя диагностика и лечение целесообразны как при врожденной, так и при приобретенной НДНМП. В некоторых случаях необратимые изменения НМП могут развиваться даже при отсутствии патологических неврологических рефлексов [47]. Кроме того, урологические симптомы могут быть проявлением неврологического поражения [48, 49]. Своевременно начатое лечение может предотвратить развитие необратимых изменений НМП и ВМП [49]. Для оценки риска повреждения ВМП, почечной недостаточности и рака мочевого пузыря необходимо проводить длительное (пожизненное) наблюдение [50].

3.3.4. Анамнез

При сборе анамнеза необходимо учитывать ранее отмечавшиеся и существующие на данный момент симптомы и патологии (табл. 4). Анамнез является краеугольным камнем обследования, поскольку ответы на вопросы помогают в выборе методов диагностики и вариантов лечения.

Таблица 4. Сбор анамнеза при подозрении на НДНМП

Отдаленный анамнез
Детский возраст – подростковый возраст – зрелый возраст
Факторы риска наследственных или семейных заболеваний
У женщин: менархе (возраст); может свидетельствовать о наличии метаболического нарушения
Акушерский анамнез
Наличие сахарного диабета
Заболевания, например РС, болезнь Паркинсона, энцефалит, сифилис
Травмы и перенесенные операции, особенно с вовлечением спинного мозга и центральной нервной системы
Текущий анамнез
Применяемые лекарственные препараты
Образ жизни (курение, алкоголь или прием препаратов); может оказывать влияние на функцию мочеиспускания, кишечника и сексуальную функцию
Качество жизни
Специфический урологический анамнез
Начало урологического заболевания
Снижение выраженности симптомов после мочеиспускания; определение распространенности неврологического процесса при отсутствии обструктивной уropатии
Чувствительность мочевого пузыря
Начало мочеиспускания (нормальное, спровоцированное, рефлекторное, затрудненное, приемы Креде)
Прерывание мочеиспускания (нормальное, парадоксальное, пассивное)
Энурез
Характер и тип мочеиспускания (катетеризация)
Дневник мочеиспусканий: частота мочеиспусканий, объем мочеиспускания, недержание мочи и urgentные позывы
Сексуальный анамнез
Патология половых органов и симптомы нарушения сексуальной функции
Чувствительность половых органов
Специфический андрологический анамнез: эректильная функция, неполноценность или отсутствие оргазма, эякуляция
Специфический гинекологический анамнез: диспареуния, неполноценность или дефицит оргазма
Анамнез нарушений функции толстого кишечника
Частота дефекаций и недержание кала
Позывы к дефекации
Характеристики дефекации
Чувствительность прямой кишки
Начало дефекации (пальцевая стимуляция прямой кишки)
Неврологический анамнез
Врожденные или приобретенные неврологические заболевания
Психический статус и состояние сознания
Неврологические симптомы (соматические и сенсорные), с указанием дебюта заболевания, развития процесса и назначенного лечения
Спастичность или автономная дизрефлексия (особенно при повреждении выше уровня Th6)
Подвижность и функция кисти

- При нетравматическом характере нейрогенной дисфункции с постепенным началом в ряде случаев тщательный сбор анамнеза позволяет выявить, что изменения появились в детском или подростковом возрасте [51].
- Урологический анамнез включает симптомы, связанные с фазой накопления и опорожнения.
- Сбор анамнеза нарушений функций толстого кишечника имеет важное значение, поскольку пациенты с НДНМП могут иметь сопутствующие нейрогенные нарушения функции кишечника [52].
- При нейрогенной дисфункции мочеиспускания может нарушаться сексуальная функция [53].
- Особое внимание уделяется возможным угрожающим признакам и симптомам (боль, инфекция, гематурия и фебрильная температура), которые требуют дополнительного обследования.
- Пациентам с ПСМ обычно трудно точно описать симптомы [54, 55].
- Наличие симптомов нарушения функции мочевого пузыря, кишечника и сексуальной функции без неврологических симптомов может свидетельствовать о неврологическом заболевании или патологии.
- Нарушение двигательной активности после острого ПСМ не позволяет прогнозировать наличие или отсутствие неблагоприятных уродинамических показателей [47].
- Таблица 4. Сбор анамнеза при подозрении на НДНМП.

3.3.4.1. Дневники мочеиспускания

Дневники мочеиспускания являются полезным методом диагностики для первичной оценки НДНМП. Они позволяют получить объективную информацию о количестве мочеиспусканий (самостоятельных или при использовании катетера), объеме порций мочи, массе прокладок, наличии эпизодов ургентного НМ. Эти данные способствуют более точной интерпретации результатов уродинамического исследования. Предпочтительно заполнить дневники мочеиспускания за три последовательных дня [56].

3.3.5. Опросники качества жизни

Оценка качества жизни на момент диагностики и ожидаемых в последующем изменений имеет важное значение для определения эффективности лечения. Качество жизни является необходимым аспектом в лечении пациентов с НДНМП, например при оценке изменений, связанных с терапией [57]. Тип лечения оказывает влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с ПСМ [58, 59] и РС [60], а также наличие или отсутствие недержания мочи и кала и сексуальной дисфункции [61]. Кроме того, в других исследованиях показана важность урологического лечения и его влияние на уродинамические показатели у пациентов с НДНМП при определении качества жизни [62].

В последние годы наблюдается увеличение числа опросников для оценки симптомов и качества жизни. Для определения тяжести симптомов и их влияния на качество жизни можно использовать специфические для заболевания опросники. Общее качество жизни пациентов можно оценить с помощью общих опросников. При этом важно, чтобы опросники были валидированы у пациентов с НДНМП, включая язык, на котором они применяются.

3.3.5.1. Доступные опросники

Специально для взрослых пациентов с НДНМП разработано три опросника для оценки нарушений функции мочеиспускания или кишечника [63]. Опросник Qualiveen валидирован для оценки симптомов мочеиспускания у больных с РС и ПСМ. Кроме того, доступна его сокращенная версия, которая переведена на многие языки [64, 65]. Хотя для оценки влияния нейрогенного мочевого пузыря на качество жизни пациентов с ПСМ используют ряд объективных и субъективных инструментов, единственными валидированными болезнью-специфическими опросниками, которые обладают стабильной чувствительностью, являются Quality Life Index-SCI и Qualiveen [66]. Шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS) валидирована при НДНМП для определения нарушений мочеиспускания и их последствий [67-69]. Для оценки нарушений функции кишечника у пациентов с РС и ПСМ можно использовать опросник качества жизни при заболеваниях кишечника (Quality of Life scoring tool related to Bowel Management (QoL-BM)) [70]. Недавно разработан новый инструмент для понимания причин низкой комплаентности пациентов с НДНМП при длительном наблюдении [71, 72]. Кроме того, с целью оценки сексуальной функции применяются опросники, заполняемые пациентом (PROMs). Следует отметить, что в литературе представлена доказательная база только для шкал Multiple Sclerosis Intimacy, Sexuality Questionnaire-15 (MSISQ-15) и -19 [73-75].

Кроме того, в литературе описан ряд валидированных опросников, которые позволяют оценить качество жизни и симптомы нарушения мочеиспускания у пациентов с НДНМП, в виде отдельных доменов или вопросов [76] (табл. 5). Шкала влияния НМ на качество жизни (I-QoL) была изначально разработана для общей популяции, но к настоящему времени она прошла валидацию у больных с НДНМП [77].

Общее качество жизни можно оценивать с помощью стандартных опросников, из которых чаще всего используется шкала влияния НМ на качество жизни (I-QOL), анкета Кинга (King's Health Questionnaire (KHQ)), краткий опросник оценки общего состояния здоровья – форма 36 и форма 12 (Short Form 36 and Short Form 12 Health Survey Questionnaire (SF-36, SF-12)) [63]. Кроме того, для количественной оценки результатов лечения используется такой показатель, как год жизни с поправкой на проведенное время со специфическим заболеванием (QALY), с коррекцией на фактор, представляющий собой ценность, установленную обществом или пациентом для специфического состояния здоровья [78].

В литературе нет данных о более высокой информативности какого-либо опросника, поскольку не оценивались критерии качества валидированных опросников [63].

Таблица 5. Опросники пациентов

Опросник	Основное неврологическое заболевание	Мочевой пузырь	Кишечник	Сексуальная функция
FAMS [79]	PC	×		×
FILMS [80]	PC	×	×	
HAQUAMS [81]	PC	×	×	×
IQOL [77]	PC, PCM	×		×
LUTS-TCA [71]	PC, PCM, spina bifida	×		
MDS [82]	PC	×	×	
MSISQ-15/MSISQ-19 [73, 74]	PC	×	×	×
MSQLI [83]	PC	×	×	×
MSQoL-54 [84]	PC	×	×	×
MSWDQ [85]	PC	×	×	
NBSS [67, 69]	PC, PCM, spina bifida, церебральный паралич	×		
NBSS-SF [68]	PC, PCM, spina bifida			
QoL-BM [70]	PCM		×	
Qualiveen/SF-Qualiveen [65, 86]	PC, PCM	×		×
RAYS [87]	PC	×		×
RHSCIR [88]	PCM	×	×	×
USQNB [72]	PCM	×	×	

3.3.6. Физикальное обследование и дополнительные тесты

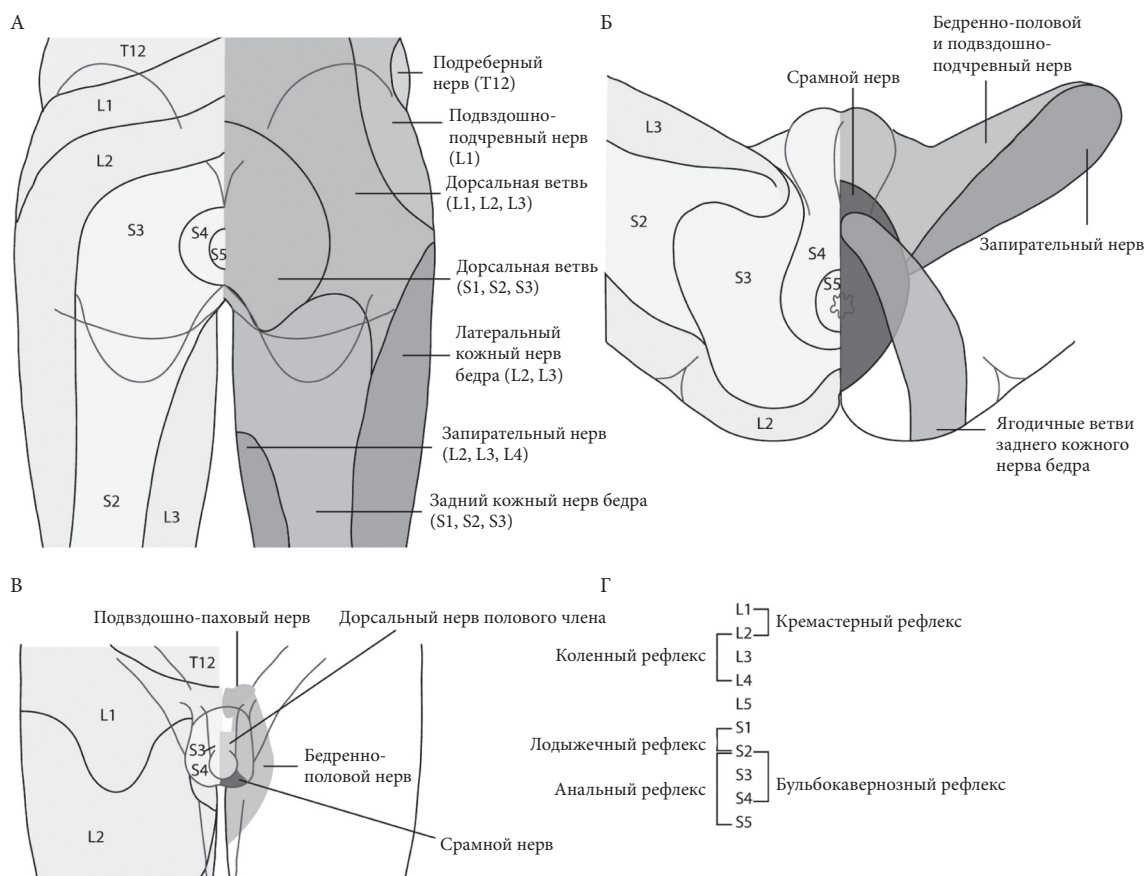
Помимо тщательного сбора анамнеза заболевания рекомендуется уделить внимание физическому и в ряде случаев психологическому состоянию пациента, при этом следует учитывать запланированные исследования [89, 90]. Неврологический статус должен быть описан настолько полно, насколько это возможно (рис. 2) [6]. Больные с высоким уровнем ПСМ могут страдать от резкого снижения артериального давления при смене положения тела из положения лежа в положение сидя или стоя. В ходе обследования необходимо тщательно оценить чувствительность и рефлексы в мочеполовой области [6]. Кроме того, всегда следует проводить исследование функции анального сфинктера и мышц тазового дна (рис. 2) [6, 91]. Данная информация необходима для интерпретации дальнейших методов исследований (табл. 6)

Кроме того, в рутинное обследование неврологических пациентов должны входить общий анализ мочи, биохимический анализ крови, УЗИ, определение объема остаточной мочи, урофлоуметрия (по показаниям) и опросники по НМ [6, 92].

3.3.6.1. Автономная дизрефлексия

Автономная дизрефлексия является внезапным и избыточным возбуждением вегетативной нервной системы, возникающим в ответ на стимуляцию, проводимую пациенту с ПСМ или функциональными нарушениями спинного мозга, локализующимися на уровне сегмента Th6 или выше него. Стимулом может быть расширение мочевого пузыря или кишечника. Например, ятрогенные стимулы во время цистоскопии или уродинамического исследования могут вызывать автономную дизрефлексию [93]. Она также может развиваться вторично к сексуальной стимуляции или болевым

стимулам, например, при инфицированном ногтевом ложе или пролежнях. Автономная дизрефлексия определяется как повышение артериального давления >20 мм рт. ст. от исходного уровня [94] с угрожающими жизни последствиями при отсутствии адекватного лечения.



Физикальное исследование включает определение чувствительности и рефлексов, опосредованных через нижние сегменты спинного мозга. Отклонения от нормы свидетельствуют о поражении на уровне крестцово-поясничных сегментов; топическая диагностика различных сенсорных нарушений позволяет определить локализацию патологического процесса. Распределение дерматомов (областей кожи, преимущественно иннервируемых одним спинальным нервом) и кожных нервов в перианальной области и задней поверхности верхней части бедра (А), области промежности [95] (В), наружных половых органов у мужчин [96] (С) и колючих, обеспечивающих рефлексы нижних отделов спинного мозга (D). Рисунок адаптирован из Panicker и соавт. [6], а части А–С модифицированы из Standring [97], с разрешения Elsevier.

Таблица 6. Нейроурологические аспекты, на которые следует обратить внимание

Чувствительность на уровне S2–S5 сегментов (с обеих сторон)
Наличие (повышенная/нормальная/сниженная/отсутствует)
Тип (восприятие острых/тупых предметов)
Пораженные дерматомы
Рефлексы (усилены/нормальные/ослабленные/отсутствуют)
Булбокавернозный рефлекс
Перианальный/анальный рефлекс
Коленный и лодыжечный рефлексы
Подожвенные рефлексы (Бабинского)
Тонус анального сфинктера
Наличие (усиленный/нормальный/ослабленный/отсутствует)
Произвольное сокращение анального сфинктера и тазовых мышц (усиленное/нормальное/ослабленное/отсутствует)
Общая урологическая оценка
Пальцевое исследование предстательной железы
Изменения кожи
Размер и наличие полового члена
Опущение (пролапс) органов малого таза

3.3.6.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию

Резюме по данным литературы	СР
Ранняя диагностика и лечение имеют важное значение при врожденных и приобретенных неврологических заболеваниях для профилактики необратимых изменений в НМП	4
Сбор подробного анамнеза является основой диагностики, с акцентом на ранее имевшихся или сохраняющихся симптомах, включая функцию мочеиспускания, кишечника, сексуальную и неврологические функции	4
Оценка качества жизни на момент осмотра и ожидаемых изменений в будущем является важным аспектом оказания помощи пациентам с нейрогенной дисфункцией, и она необходима для определения эффективности любого лечения	2a
Оценка качества жизни проводится с помощью валидированных опросников для пациентов с нейрогенной дисфункцией	1a
Дневники мочевого пузыря включают данные по количеству и объему мочеиспусканий, весу прокладок и эпизодам ургентности	3

Сбор анамнеза	СР
Тщательный сбор общих анамнестических данных является обязательным, с акцентом на ранее имевшихся или сохраняющихся симптомах	Сильная
Рекомендуется собирать специфический анамнез, который позволит выявить нарушения функции каждой из четырех вышеупомянутых систем	Сильная
Особое внимание следует уделять выявлению возможных «сигнальных» симптомов, таких как боль, инфекция, гематурия, фебрильная температура и др., которые могут потребовать дальнейшей специфической диагностики	Сильная
При обследовании и лечении пациентов с нейрогенной дисфункцией следует оценить качество жизни	Сильная
Доступные валидированные опросники включают Qualiveen и I-QoL для симптомов мочеиспускания и QoL-BM для нарушения функции кишечника у пациентов с РС и ПСМ. Кроме того, можно использовать общие опросники (SF-36 или KHQ)	Сильная
Для оценки сексуальной функции у пациентов с РС необходимо использовать опросники MSISQ-15 и MSIAQ-19	Сильная
Физикальное исследование	Сильная
При планировании алгоритма диагностики следует учитывать индивидуальные особенности каждого клинического случая	Сильная
Необходимо максимально полно описывать неврологический статус. Следует оценить чувствительность и рефлексы в урогенитальной зоне	Сильная
Необходимо определять функцию анального сфинктера и мышц тазового дна	Сильная
Обследование должно включать общий анализ мочи, биохимический анализ крови, дневники мочеиспусканий, объем остаточной мочи и параметры урофлоуметрии, число эпизодов НМ и использовать методы визуализации органов мочевыводящих путей	Сильная

I-QoL – качество жизни при недержании мочи; MSISQ 15/19 – опросник Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire, версия из 15/19 вопросов

3.3.7. Уродинамическое исследование

3.3.7.1. Введение

Уродинамическое исследование является единственным методом, позволяющим объективно оценить функцию и дисфункцию НМП. У данной категории больных, в частности при возможном наличии гиперактивности детрузора, инвазивное уродинамическое исследование является даже более провокационным, чем у других категорий пациентов. Следует принимать во внимание любые технические ошибки, которые могут служить причиной неправильных результатов. Кроме того, необходимо следить за качеством уродинамической записи и ее интерпретацией [1]. Важнейшее значение для определения тактики лечения имеет повторная оценка уродинамических показателей в этот же сеанс, поскольку оно может дать совершенно другие результаты [98].

У пациентов с повышенным риском автономной дизрефлексии рекомендуется периодически измерять артериальное давление на протяжении уродинамического исследования [99, 100]. До начала исследования ампула прямой кишки должна быть свободной от кала. Результаты уродинамического исследования должны быть представлены в виде детализированного отчета в соответствии с техническими рекомендациями и стандартами ICS [1, 101].

3.3.7.2. Уродинамические исследования

Урофлоуметрия с определением объема остаточной мочи дают первое впечатление о функциональном состоянии мочеиспускания и являются обязательными перед планированием любых инвазивных исследований уродинамики у пациентов, которые способны осуществлять мочеиспускание. Для получения достоверных результатов следует повторить исследование по меньшей мере два-три раза [1]. К возможным отклонениям относятся: низкая скорость потока, снижение объема мочеиспускания, прерывание струи мочи, задержка начала мочеиспускания, а также наличие остаточной мочи.

Цистометрия наполнения – единственный метод количественной оценки наполнения мочевого пузыря. Функциональное состояние НМП необходимо описывать во время фазы наполнения. В настоящее время цистометрия как самостоятельный диагностический метод несколько утратила свою значимость. Ее информативность существенно возрастает при сочетании с измерением давления в мочевом пузыре во время мочеиспускания, а также в комбинации с видеоуродинамическим исследованием.

Перед исследованием рекомендуется полностью опорожнить мочевой пузырь. При его наполнении следует использовать физиологическую скорость введения жидкости с температурой, равной температуре тела. К возможным отклонениям относятся: гиперактивность детрузора, низкая податливость стенки, нарушение чувствительности мочевого пузыря, низкая цистометрическая емкость и НМ.

Детрузорное давление в точке утечки [102] не проводится с целью диагностики. Оно позволяет оценить ряд важных параметров [50, 103, 104], но его чувствительность слишком низкая, чтобы установить риск повреждения ВМП или вторичного нарушения функции мочевого пузыря [105, 106].

Исследование «давление/поток». В рамках исследования оценивается координация между детрузором и уретрой или мышцами тазового дна на протяжении фазы мочеиспускания. Информативность исследования возрастает при использовании его в сочетании с цистометрией наполнения и видеоуродинамическим исследованием. К возможным отклонениям относятся гипоактивность и аконтрактивность детрузора, инфравезикальная обструкция, ДСД, высокое сопротивление уретры, наличие остаточной мочи.

Большинство типов обструкции при НДНМП обусловлены ДСД [107, 108], нерасслабляющейся уретрой или же нерасслабляющейся шейкой мочевого пузыря [109, 110]. Исследование «давление/поток» главным образом предназначено для оценки выраженности механической обструкции, вызванной механическими и анатомическими свойствами уретры, и имеет ограниченное значение у больных с НДНМП.

Электромиография (ЭМГ). Исследование показывает активность наружного сфинктера уретры, периуретральной поперечнополосатой мускулатуры, анального сфинктера или поперечнополосатых мышц тазового дна. В ряде случаев интерпретация результатов ЭМГ может быть сложна в связи с наличием артефактов, вызванных работой другого оборудования. При проведении уродинамического исследования ЭМГ информативна для оценки способности пациента контролировать сокращения мышц тазового дна. К возможным отклонениям относится неадекватный ответ на специфическую стимуляцию (наполнение мочевого пузыря, непроизвольные сокращения детрузора, начало мочеиспускания, кашель, проба Вальсальвы), которые свидетельствуют о ДСД [111].

Определение давления в уретре. Информативность данного исследования у больных с НДНМП достаточно ограничена. На сегодняшний день не достигнуто консенсуса по показателям, свидетельствующим об отклонениях от нормы [112].

Видеоуродинамическое исследование. Комбинация цистометрии наполнения и исследования «давление/поток» в сочетании с визуализацией является золотым стандартом при изучении уродинамики у больных с НДНМП [5]. К возможным отклонениям относятся нарушения, встречающиеся при цистометрии и исследовании «давление/поток», а также анатомические изменения НМП и рефлюкс в ВМП [113].

Амбулаторное уродинамическое исследование – функциональное исследование мочевыводящих путей, основанное главным образом на естественном наполнении мочевых путей в условиях нормальной активности пациента. Хотя данный метод следует использовать, если стандартные методики не воспроизводят симптомы пациента, его роль при НДНМП до сих пор не изучена [114, 115].

Провокационные маневры при исследовании уродинамики. Нарушение функции НМП во время уродинамики может быть вызвано кашлем, триггерным мочеиспусканием или сокращением анального сфинктера. Цистометрия с быстрым наполнением мочевого пузыря охлажденным физиологическим раствором (тест с «ледяной водой») позволяет дифференцировать повреждение верхнего и нижнего двигательных нейронов [116, 117]. У больных с повреждением верхних мотонейронов развивается сокращение детрузора при условии интактности самого детрузора, тогда как у больных с повреждением нижних мотонейронов оно не возникает. Данный метод не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику, поскольку результат может быть положительным как у пациентов без неврологических нарушений, так и при повреждении нижних мотонейронов [118, 119].

Ранее считалось, что положительные результаты теста с бетанехолом [120] (сокращение детрузора амплитудой >25 см H₂O) свидетельствуют о гиперчувствительности детрузора и мышечной целостности аконтрактивного детрузора, однако в клинической практике встречаются противоречивые результаты. Описаны вариации данного метода с использованием внутривезикулярного введения бетанехола при помощи электрофореза [121], но в литературе не опубликовано данных по наблюдению. В настоящее время не рекомендуется использовать этот метод диагностики.

3.3.7.3. Специфические уронейрофизиологические исследования

При проведении неврологического обследования рекомендуется выполнение следующих тестов [122]:

- ЭМГ (в нейрофизиологическом режиме) мышц тазового дна, уретрального сфинктера и/или анального сфинктера;
- исследование проводящей способности срамного нерва;
- определение латентного периода бульбокавернозного и анального рефлекса;
- определение вызванных потенциалов с клитора или головки полового члена;
- исследование чувствительности мочевого пузыря и уретры.

В некоторых случаях в ходе диагностического поиска и уродинамического обследования возникает необходимость в использовании дополнительного исследования.

3.3.7.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по исследованию уродинамики и уронейрофизиологии

Резюме по данным литературы	СР
Уродинамическое исследование является единственным методом, который позволяет объективно оценить (дис)функцию НМП	2а
Видеоуродинамическое исследование представляет собой оптимальный метод обследования пациентов с нейрогенной дисфункцией	4
Специфические уронейрофизиологические исследования не являются обязательными и проводятся только в специализированных центрах	4

Рекомендации	СР
Уродинамическое исследование позволяет определить и охарактеризовать функцию и дисфункцию нижних мочевыводящих путей, а важнейшее значение для определения тактики лечения имеет повторная оценка уродинамических показателей в этот же сеанс	Сильная
Неинвазивные исследования должны выполняться до инвазивных уродинамических обследований	Сильная
Для инвазивного уродинамического обследования у пациентов с НДНМП необходимо проводить видеоуродинамическое исследование. При недоступности данного метода необходимо проводить цистометрию наполнения с последующим исследованием «давление/поток»	Сильная
Следует использовать физиологическую скорость наполнения мочевого пузыря и физиологический раствор с температурой, равной температуре тела	Сильная

3.3.8. **Функция почек**

У многих пациентов с НДНМП имеется риск поражения ВМП, особенно при наличии высокого давления детрузора в фазу наполнения. Хотя эффективное лечение позволяет снизить этот риск, по-прежнему отмечаются высокие показатели нарушения функции почек [123, 124]. Риск развития почечной недостаточности значительно выше у больных с травмой спинного мозга или spina bifida, чем у пациентов с медленно прогрессирующими заболеваниями, включая РС и болезнь Паркинсона [125].

Врачи должны знать об основном заболевании и тщательно следить за появлением признаков и симптомов возможного нарушения функции почек. У пациентов с низкой мышечной массой оценка скорости клубочковой фильтрации по клиренсу цистатина С является более точным методом выявления хронической болезни почек, чем по клиренсу креатинина [126, 127]. В литературе не опубликовано данных высокого уровня по оптимальному сохранению функции ВМП [128].

3.4. **Лечение**

3.4.1. **Введение**

Приоритетными задачами при лечении пациентов с НДНМП являются [129, 130]:

- защита ВМП;
- достижение (или сохранение) удержания мочи;
- восстановление функций НМП;
- улучшение качества жизни больных.

Также следует уделить внимание таким вопросам, как уменьшение выраженности нетрудоспособности больных, экономическая целесообразность лечения, технические сложности и возможные осложнения [130].

Почечная недостаточность является основной причиной смертности больных, выживших после травматического ПСМ [131, 132]. Сохранение давления детрузора в пределах безопасных значений как в фазу наполнения, так и в фазу опорожнения мочевого пузыря позволяет значительно уменьшить смертность от урологических причин у данной категории пациентов [133–135], и это стало золотым правилом в лечении больных с НДНМП [129, 130].

У больных с высоким давлением детрузора в фазу наполнения (гиперактивность детрузора, сниженная податливость) приоритетной целью лечения является конверсия гиперактивного мочевого пузыря с высоким давлением в резервуар с низким давлением, даже несмотря на наличие остаточной мочи [129]. Снижение давления детрузора вносит вклад в сохранение механизма удержания мочи и, как следствие, в социальную реабилитацию пациента и качество жизни. Кроме того, это имеет важнейшее значение для профилактики инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) [136, 137]. Тем не менее не всегда удается получить полное удержание мочи.

3.4.2. **Неинвазивное консервативное лечение**

3.4.2.1. *Ассистируемое опорожнение мочевого пузыря – прием Креде, Вальсальвы, мочеиспускание за счет триггерного рефлекса*

Неполное опорожнение мочевого пузыря является серьезным фактором риска для ИМВП, повышенного внутрипузырного давления в фазу наполнения и НМ. В таких случаях рекомендуется использовать методы для улучшения процесса опорожнения мочевого пузыря.

Воздействие на мочевой пузырь. Нисходящие движения нижних отделов живота при сдавлении надлонной области (Креде) или напряжении мышц живота (Вальсальвы) приводит к повышению внутрипузырного давления и, как правило, вызывает рефлексорное сокращение сфинктера [138, 139]. Последний фактор приводит к увеличению инфравезикального сопротивления и неэффективному опорожнению. Высокое давление во время этих маневров опасно для ВМП [140, 141]. Их рекомендуется использовать только после того, как на уродинамическом исследовании будет показано, что внутрипузырное давление остается в безопасном диапазоне [130].

Оба метода ассистируемого опорожнения мочевого пузыря неизбежно приводят к отдаленным осложнениям [139]. Они могут спровоцировать дальнейшее нарушение изначально недостаточной функции мышц тазового дна, тем самым увеличивая выраженность стрессового НМ [141].

Мочеиспускание за счет триггерного рефлекса. Стимуляция крестцового или поясничного дерматомы может рефлексорно вызывать сокращение детрузора у больных с НДНМП [141]. Это несет риск высокого давления при мочеиспускании, в связи с чем могут потребоваться методы уменьшения инфравезикального сопротивления [142]. Триггерный рефлекс может вызвать автономную дизрефлексию, особенно у пациентов с ПСМ на высоком уровне (сегмент Т6 и выше) [143]. Все методы ассистируемого опорожнения мочевого пузыря требуют низкого инфравезикального со-

противления, но даже при этом давление детрузора может оставаться высоким. По этой причине пациентам необходим правильный и строгий контроль уродинамики [141, 144, 145].

Примечание: в литературе, включая ряд цитируемых здесь источников, термин «рефлекторное мочеиспускание» иногда используется для описания всех трех методов, описанных в данном разделе.

Внешние устройства: «социальное» удержание мочи достигается путем сбора мочи во время эпизода НМ, например при использовании прокладок. Практичными методами у мужчин считаются кондомные катетеры и устройства для сбора мочи [130]. Пенильные зажимы абсолютно противопоказаны при нейрогенной гиперактивности детрузора или низкой податливости мочевого пузыря в связи с риском развития высокого внутрипузырного давления и пролежней/некроза в случае нарушения/отсутствия чувствительности.

3.4.2.2. Реабилитация пациентов с нарушением функции нижних мочевыводящих путей

3.4.2.2.1. Реабилитация мочевого пузыря при помощи электрической стимуляции

Термин «реабилитация мочевого пузыря» включает различные методы лечения, целью которых является восстановление функций мочевого пузыря у пациентов с НДНМП. Сильное сокращение сфинктера уретры и/или мышц тазового дна, а также дилатация анального отдела, стимуляция генитальной области и физическая активность рефлекторно ингибируют мочеиспускание [130, 146]. Первый механизм ингибируется за счет активации эфферентных нервных волокон, остальные реализуются вследствие активации афферентных нервных волокон [105]. Электрическая стимуляция афферентных волокон срамного нерва вызывает сильное подавление рефлекса мочеиспускания и сокращений детрузора [147]. Данный вид стимуляции может облегчить восстановление баланса между активирующей и ингибирующей импульсацией на спинальном или супраспинальном уровнях [130, 148]. Данные литературы по реабилитации мочевого пузыря с помощью электрической стимуляции у пациентов с НДНМП преимущественно получены из небольших несравнительных исследований с высоким риском неточностей.

Поведенческая терапия и тренировка мочевого пузыря: эффективны по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших небольшое число пациентов с болезнью Паркинсона [149, 150].

Периферическая временная электростимуляция. Стимуляция большеберцового нерва и чрескожная электрическая стимуляция могут быть эффективны и безопасны в лечении НДНМП, но для того, чтобы сделать выводы, необходимо получить более убедительные данные из хорошо спланированных РКИ [148, 151–153]. У пациентов после инсульта чрескожная электрическая стимуляция позволяет улучшить уродинамические показатели и качество жизни [154–156]. В РКИ подтверждено уменьшение количества мочеиспусканий в дневное время у женщин с болезнью Паркинсона на фоне чрескожной стимуляции большеберцового нерва [157]. При остром ПСМ метод положительно влияет на функцию мочевого пузыря посредством регуляции автономной нервной системы [158]. По сравнению с плацебо-терапией наблюдается увеличение объема при первом ощущении наполнения мочевого пузыря и повышение его вместимости, а также становится менее выраженной ДСД [159].

По данным систематического обзора на фоне стимуляции дорсального полового нерва увеличивается относительная и абсолютная вместимость мочевого пузыря и подавляется гиперактивность детрузора у пациентов с ПСМ, хотя эффект может отличаться в зависимости от силы тока, его амплитуды и длительности периодов стимуляции [160].

Стимуляция интерференционными токами средней частоты у пациентов со степенью повреждения спинного мозга по шкале Американской ассоциации спинальной травмы В, С и D позволяет уменьшить объем остаточной мочи и потери мочи между катетеризациями [161]. Нейромышечная электростимуляция в крестцовой области также улучшает симптомы у тщательно отобранных больных с НМ после инсульта [155]. Тем не менее, необходимо провести дополнительные РКИ с большим числом пациентов и более длительным наблюдением.

Сочетание периферической электрической стимуляции с тренировками мышц тазового дна и электромиографической биологической обратной связью. У больных РС комбинированная терапия позволяет добиться существенного снижения выраженности симптомов НДНМП [162, 163] и превосходит по эффективности электростимуляцию в режиме монотерапии [164, 165]. При этом дополнительная интравагинальная электростимуляция не повышает эффективности тренировок мышц тазового дна в уменьшении выраженности НМ у женщин с неполным ПСМ [166].

Внутрипузырная электростимуляция. При лечении пациентов с неполными ПСМ или миеломинигоцеле внутрипузырная электростимуляция способствует увеличению емкости и растяжи-

мости мочевого пузыря, а также усиливает ощущение наполнения мочевого пузыря [167]. У пациентов с нейрогенной гипoaктивностью детрузора внутрипузырная электростимуляция позволяет повысить качество мочеиспускания и снизить объем остаточной мочи [168, 169].

Повторная транскраниальная магнитная стимуляция. Хотя у пациентов с болезнью Паркинсона, ПСМ или РС отмечается снижение выраженности симптомов нарушения мочеиспускания, на сегодняшний день метод по-прежнему до конца не изучен [170]. Роль кортикальной, а также крестцовой магнитной стимуляции у больных с РС и гипoaктивным мочевым пузырем до конца не изучена [171].

Резюме. К настоящему времени методы реабилитации функции мочевого пузыря преимущественно основаны на электрической или магнитной стимуляции. В литературе отсутствуют хорошо спланированные исследования.

3.4.2.3. Лекарственная терапия

На сегодняшний день единой оптимальной медикаментозной схемы лечения НДНМП не существует. Как правило, для профилактики повреждения ВМП и улучшения отдаленных результатов, особенно у пациентов с ПСМ на уровне выше крестцового отдела или РС, рекомендуется использовать комбинацию различных методов лечения (например, периодическая катетеризация и холиноблокаторы) [141, 172–174].

3.4.2.3.1. Препараты для коррекции симптомов накопления

М-холиноблокаторы. Препараты первой линии при лечении нейрогенной гиперактивности детрузора, повышении вместимости мочевого пузыря и уменьшении эпизодов НМ, развивающегося вторично к нейрогенной гиперактивности детрузора, за счет ингибирования парасимпатической иннервации [130, 175–181]. Антимускариновые препараты применяются в течение многих лет для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора [179, 180, 182], хотя эффективность лечения может варьировать. Несмотря на результаты метаанализа, в котором подтверждена клиническая и уродинамическая эффективность антимускариновой терапии у взрослых пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора по сравнению с плацебо, в недавно опубликованном обобщенном обзоре показано, что в настоящее время трудно сопоставить результаты исследований с потребностями отдельных пациентов с ПСМ, в основном из-за отсутствия стандартизированных инструментов клинической оценки, например шкалы ASIA, дневников мочеиспускания и валидированных шкал симптомов [180, 183].

При лечении пациентов с неврологическими заболеваниями для максимального эффекта могут потребоваться более высокие дозы антихолинергических препаратов или их комбинации [176, 177, 184–187]. Однако эти препараты часто вызывают побочные эффекты, которые могут стать причиной отказа от лечения. Несмотря на это, у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора, как правило, выше приверженность к терапии, чем у больных с идиопатической гиперактивностью детрузора [188].

Выбор антимускаринового препарата. В литературе описана высокая эффективность и хорошая переносимость оксибутирина [130, 176, 177, 179, 180, 189], тропсия [180, 186, 190], толтероидина [191] и пропиверина [180, 192], даже при длительном применении [179, 180, 193, 194]. Эффективность дарифенацина [195, 196] и солифенацина [197] при нейрогенной гиперактивности детрузора, которая развилась вторично к ПСМ и РС [180, 195–197], сопоставима с другими антимускариновыми препаратами. В пилотном исследовании показано уменьшение выраженности НМ у пациентов с нейрогенной гиперактивности детрузора на фоне болезни Паркинсона [198]. Кроме того, опубликованы многообещающие предварительные результаты исследований по препарату фезотеродин, активному метаболиту толтероидина [199, 200]. Описаны положительные результаты по препарату имидафенацин у пациентов с супрапонтинными нарушениями, а также ПСМ [201, 202].

Побочные эффекты. Антимускариновые препараты с длительным высвобождением вызывают ряд побочных эффектов легкой степени, например сухость во рту [203]. Считается, что различные пути введения позволяют снизить нежелательные явления [204]. Кроме того, у пациентов с нейрогенной дисфункцией показана безопасность имидафенацина, который не вызывает ухудшения когнитивных функций [201]. Тем не менее, следует учитывать потенциальный риск развития деменции [205].

Агонисты бета-3-адренорецепторов

Роль мирабегрона у больных с НДНМП по-прежнему полностью не изучена [206, 207]. При ближайшем наблюдении у пациентов с РС и ПСМ не выявлено влияния мирабегрона на давление детрузора или цистометрическую вместимость, несмотря на улучшение симптомов нарушенного мочеиспускания [208, 209]. Кроме того, у больных с заболеваниями ЦНС более низкие дозы мирабегрона позволяют уменьшить выраженность симптомов ГАМП без отрицательного влияния на параметры мочеиспускания [210]. Эффективна стандартная доза 50 мг, которая не вызывает снижения когни-

тивной функции у пациентов с болезнью Паркинсона [211, 212]. Комбинированная терапия мирабегроном и десмопрессинном у пациентов с РС дает многообещающие результаты; однако у больных с нейрогенной дисфункцией по-прежнему не накоплено достаточно опыта [213].

Другие препараты

В предварительных исследованиях показано улучшение удержания мочи в дневное время, уменьшение выраженности ноктурии, числа мочеиспусканий в дневное время и за сутки, а также низкий риск нежелательных явлений, что свидетельствует об эффективности и безопасности каннабиноидов у пациентов с РС [214]. У мужчин с РС наблюдается одновременное улучшение симптомов ГАМП при использовании тадалафила для лечения нейрогенной эректильной дисфункции [215]. В систематическом обзоре показано, что десмопрессин эффективен в лечении ноктурии у пациентов с РС. Авторы отмечают высокую частоту нежелательных явлений, а также низкое качество включенных исследований и различия между ними [216].

3.4.2.3.2. Препараты для коррекции симптомов опорожнения

Гипоактивность детрузора. Ранее считалось, что холинергические препараты, включая бетанехола хлорид и дистигмина бромид, могут усиливать сократительную способность детрузора и улучшать опорожнение мочевого пузыря, но их рутинно не используют в клинической практике [217]. Потенциальное влияние агонистов каннабиноидных рецепторов на сократимость детрузора при внутрипузырном введении показано только в доклинических исследованиях [218, 219].

Уменьшение инфравезикального сопротивления: альфа-блокаторы (например, тамсулозин и нафтопидил) эффективны в уменьшении инфравезикального сопротивления, объема остаточной мочи и риска автономной дизрефлексии [220–224].

Увеличение инфравезикального сопротивления: несколько препаратов эффективны в ряде случаев при стрессовом НМ легкой степени, однако к настоящему времени не получено данных высокого качества по лечению пациентов с НДНМП [130].

3.4.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лекарственной терапии

Резюме по данным литературы	СР
В литературе убедительно доказана эффективность и безопасность антимускариновых препаратов у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора	1a
Мирабегрон не улучшает уродинамические показатели у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора	1b
Комбинация антимускариновых препаратов позволяет добиться максимальных результатов лечения нейрогенной гиперактивности детрузора	3

Рекомендации	СР
При нейрогенной гиперактивности детрузора в качестве метода первой линии рекомендуется антимускариновая терапия	Сильная
Для снижения инфравезикального сопротивления показаны альфа-блокаторы	Сильная
Парасимпатомиметики не показаны при гипоактивном детрузоре	Сильная

3.4.2.5. Минимально инвазивная терапия

3.4.2.5.1. Катетеризация

Самокатетеризация или катетеризация другими лицами [225, 226] является предпочтительным методом лечения НДНМП при невозможности полностью опорожнить мочевой пузырь [130]. Сохранение функции рук является независимым фактором риска прекращения периодической катетеризации [227].

Стерильная периодическая катетеризация, предложенная Guttman и Frankel [225], существенно уменьшает риск ИМВП и/или бактериурии [130, 228, 229] по сравнению с чистой периодической катетеризацией, предложенной Lapides и соавт. [226]. К настоящему времени отсутствуют данные о том, что стерильная или чистая техника, использование катетеров с покрытием или без него или другие факторы влияют на частоту ИМВП, других осложнений или удовлетворенность лица, проводящего катетеризацию [230].

Стерильная периодическая катетеризация не является рутинной манипуляцией [130, 229] и перед тем, как ее рекомендовать, необходимо подробно проинструктировать пациента. У больных с РС периодическая катетеризация повышает частоту ИМВП в течение года в 7 раз без улучшения качества жизни или показателя шкалы симптомов [231]. Кроме того, у больных с ПСМ при более вы-

сокой частоте ИМВП наблюдается неудовлетворенность (и отказ от катетеризации); показатели выше у женщин [232]. Как следствие, при назначении периодической катетеризации и наблюдении за пациентом следует оценивать удовлетворенность и комплаентность. Важное значение имеет совместное принятие решение, поскольку хотя периодическая катетеризация предпочтительнее, чем постоянная, у больных с ПСМ показатели качества жизни ниже, чем в случае постоянного катетера, особенно если часто развиваются ИМВП (>4 в год) [58, 233]. Риск ИМВП снижается при использовании гидрофильных катетеров [234]. В обсервационном исследовании показано, что из 56,9% пациентов, которым проводилась периодическая катетеризация, 42,1% прекратили ее в течение 12 месяцев. Основные причины включают неудобство (36%), НМ (20%) и увеличение частоты ИМВП (19%) [233].

К факторам, увеличивающим риск контаминации, относятся недостаточное обучение пациента навыкам катетеризации, а также повышенный риск ИМВП у пациентов с НДНМП [130, 235–239]. Средняя частота катетеризации составляет 4–6 раз в день [240], а рекомендуемый диаметр катетера – 12–16 Ch. При асептической периодической катетеризации оптимальная частота 5 раз в сутки позволяет снизить риск ИМВП [240]. В идеале объем мочевого пузыря при катетеризации не должен превышать 400–500 мл.

Постоянный уретральный катетер и в меньшей степени надлобковая цистостомия связаны с различными осложнениями и риском ИМВП [130, 241–248]. По возможности следует избегать постоянной катетеризации. Предпочтительно использовать силиконовые катетеры, поскольку они менее подвержены инкрустации, а также в связи с высокой частотой аллергии на латекс у пациентов с НДНМП [249].

3.4.2.5.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по катетеризации

Резюме по данным литературы	СР
Периодическая катетеризация является стандартным методом лечения пациентов, которые не могут полностью опорожнить мочевой пузырь	3
Постоянный уретральный катетер и цистостома связаны с различными осложнениями и повышенным риском ИМП	3
Рекомендации	СР
Периодическая катетеризация, по возможности с асептической техникой, является стандартным методом лечения больных с нарушением опорожнения мочевого пузыря	Сильная
Следует подробно проинформировать больных о технике и рисках периодической катетеризации	Сильная
Если возможно, необходимо избегать постоянной трансуретральной и надлобковой катетеризации	Сильная

3.4.2.5.3. Внутрипузырная лекарственная терапия

С целью уменьшения гиперактивности детрузора также применяется внутрипузырное введение антихолинергических препаратов [204, 250–253]. Согласно результатам РКИ, безопасность и переносимость внутрипузырного введения 0,1% раствора оксибутина гидрохлорида при лечении нейрогенной гиперактивности детрузора сравнимы с таковыми при пероральном приеме [204]. Данный подход позволяет снизить риск нежелательных явлений, поскольку антихолинергические препараты метаболизируются другим путем [250], а основная часть накапливается в стенке мочевого пузыря даже больше, чем при использовании электрофореза [251].

Ваниллоиды, капсаицин и резинифератоксин блокируют чувствительность С-волокон мочевого пузыря и тем самым уменьшают гиперактивность детрузора на несколько месяцев до момента восстановления чувствительности нервных волокон [254, 255]. В клинических исследованиях показано, что резинифератоксин обладает ограниченной эффективностью по сравнению с введением ботулинического токсина А в детрузор [254].

Хотя предварительные результаты свидетельствуют об эффективности внутрипузырных ваниллоидов для лечения НДНМП, они имеют неблагоприятный профиль безопасности [256]. В настоящее время не рекомендуется использовать данные препараты, поскольку они не зарегистрированы для внутрипузырного введения.

3.4.2.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по внутрипузырной лекарственной терапии

Резюме по данным литературы	СР
При внутрипузырном введении оксибутина статистически значимо ниже риск нежелательных явлений по сравнению с пероральным приемом	1a

Рекомендации	СР
При плохой переносимости перорального оксибутинина для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора показано внутривезикулярное введение оксибутинина	Сильная

3.4.2.5.5. Введение ботулинического токсина в стенку мочевого пузыря

Ботулинический токсин вызывает продолжительную (около 9 месяцев), но обратимую химическую денервацию [257, 258]. Его вводят в детрузор в дозе, которая зависит от вида препарата. Эффективность ботулотоксина типа А в лечении пациентов с НДНМП, связанной с РС или ПСМ, подтверждена во многих РКИ III фазы и метаанализах [259–262]. Пациентам с максимальным давлением наполнения >40 см H₂O в динамике может потребоваться уродинамическое исследование после лечения для оценки влияния введения ботулотоксина на давление в мочевом пузыре [263]. Согласно результатам длительного наблюдения, при необходимости возможно повторное введение препарата с сохранением эффекта, даже при низких показателях ответа на первое введение [257, 264–267]. В случае неэффективной энтероцистопластики предлагается введение ботулотоксина, которое связано с низкой частотой осложнений [268, 269]. Использование различных форм ботулотоксина повышает эффективность [270]. Самые частые осложнения включают ИМВП, задержку мочи и гематурию [271]. В ряде случаев требуется периодическая катетеризация, и это особенно важно у пациентов с РС, поскольку они проводят катетеризацию до введения ботулотоксина. Использование более низкой дозы ботулотоксина типа А (100 Ед) позволяет реже проводить периодическую катетеризацию [272]. Редкие осложнения включают генерализованную мышечную слабость и автономную дизрефлексию [271]. В современных исследованиях изучаются различные формы введения, например ботулотоксин, инкапсулированный в липосомы, с целью снижения побочных эффектов [273]. Введение ботулотоксина эффективно при НДНМП, постоянном катетере, мочепузырном болевом синдроме и/или подтекании мочи параллельно уретральному катетеру [274].

3.4.2.5.6. Операции на шейке мочевого пузыря и уретре

Для защиты ВМП необходимо уменьшать инфравезикальное сопротивление. С этой целью используют химическую денервацию сфинктера или хирургические вмешательства (рассечение шейки мочевого пузыря или сфинктера или стентирование уретры, см. раздел 3.4.3.1). В случае развития НМ необходимо использовать наружные устройства (см. раздел 3.4.2.1).

Инъекции ботулинического токсина в сфинктер эффективны в лечении ДСД; доза зависит от используемого препарата. Терапевтический эффект сохраняется на протяжении нескольких месяцев, после чего необходимо повторить введение. Введение ботулотоксина характеризуется высокой эффективностью и низкой частотой осложнений [275–277]. В Кокрейновском обзоре авторы пришли к выводу об отсутствии достаточного количества данных; необходимо провести РКИ по оценке эффективности введения ботулотоксина с целью определения оптимальной дозы и режима введения [278]. Кроме того, этот метод лечения не зарегистрирован.

Баллонная дилатация. Несмотря на обнадеживающие первые результаты [279], с 1994 г. не появилось новых публикаций по данному методу, в связи с чем она не рекомендуется в клинической практике.

Увеличение инфравезикального сопротивления. Это позволяет уменьшить выраженность НМ. Несмотря на хорошие предварительные результаты при использовании объемобразующих средств, у больных с НДНМП наблюдается относительно ранний рецидив НМ [130, 280, 281].

Уретральные устройства. Методы лечения нарушений мочеиспускания у женщин, основанные на имплантации уретральных вставок или клапанов, не нашли широкого применения при НДНМП. Также не оправдала ожиданий имплантация в уретру специального насоса у пациентов с гипоактивным или аконтрактивным детрузором [282].

3.4.2.5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по введению ботулинического токсина и операциям на шейке мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	СР
Во многих рандомизированных исследованиях и метаанализе показана эффективность ботулотоксина у пациентов с НДНМП, связанной с РС или ПСМ	1a
Рассечение шейки мочевого пузыря показано только при развитии вторичных изменений (склероза)	4

Рекомендации	СР
Введение ботулинического токсина в детрузор позволяет уменьшить нейрогенную гиперактивность детрузора при РС или ПСМ в случае неэффективности антимускариновых препаратов	Сильная
При склерозе шейки мочевого пузыря эффективно ее рассечение	Сильная

3.4.3. Оперативное лечение

В литературе наблюдаются значительные расхождения в оцениваемых параметрах и критериях эффективности, используемых для описания результатов хирургического лечения стрессового НМ у пациентов с нейрогенной дисфункцией [283]. Различия в описываемых результатах затрудняют интерпретацию и сравнение различных исследований и методов лечения. Адекватная оценка результатов возможна только после стандартизации параметров и критериев излечения или эффективности; по этой причине целесообразно разработать набор основных критериев для использования в исследованиях по нейрогенной дисфункции [283]. Пока такие критерии отсутствуют, для оценки эффективности рекомендуется применять субъективные и объективные параметры и их комбинацию [283]. Учитывая важность качества жизни для пациентов с нейрогенной дисфункцией, в качестве субъективного критерия эффективности необходимо использовать болезнь-специфические опросники или шкалы по обеспокоенности, валидированные для больных с нейрогенной дисфункцией [283].

3.4.3.1. Вмешательства на шейке мочевого пузыря и уретре

Увеличение инфравезикального сопротивления связано с риском повышения внутрипузырного давления. Методы устранения сфинктерного НМ показаны только в тех случаях, когда детрузорная активность находится под контролем и отсутствует значимый ПМР. В ряде случаев показана одновременная аугментация мочевого пузыря [130].

Уретральный слинг. Использование различных материалов позволяет получить достаточно хорошие результаты. Уретральный слинг можно устанавливать женщинам, которые способны осуществлять самокатетеризацию [130, 284–287]. В литературе накапливаются данные о приемлемой среднесрочной и отдаленной эффективности и минимальных осложнениях синтетических слингов у неврологических пациентов [288, 289]. Кроме пубовагинального слинга, который считается методом выбора в этой группе больных, в последних исследованиях также показана эффективность трансобтураторного и позадилонного слингов, с сопоставимыми показателями неэффективности и снижения потребности в периодической катетеризации. Стоит отметить, что оба метода имеют более высокую частоту развития ургентности [289, 290]. В систематическом обзоре, включавшем данные 100 женщин, которым устанавливали аутологичные фасциальные слинги, эффективность при длительности наблюдения 24–52 месяца составила 75–100%. По данным этого же обзора 80 пациенткам в 4 исследованиях был установлен синтетический слинг (TVT, TOT или минислинг). При длительности наблюдения от 46 до 119 месяцев эффективность составила 75–85%. К осложнениям можно отнести необходимость периодической катетеризации, эрозию или экструзию сетки, которые требуют частичного или полного удаления сетки, а также позадилонную гематому [291].

У мужчин можно использовать как аутологичные, так и синтетические слинги [292–296]. В систематическом обзоре проанализированы результаты установки аутологичного пубопростатического слинга и различных синтетических слингов 84 мужчинам [291]. Показатель устранения недержания мочи составил 29–71% (при длительности наблюдения от 12 до 36 месяцев). Осложнения включали гематому, инфекцию или эрозию слинга в уретру, а также сложности в проведении периодической катетеризации [291].

Искусственный сфинктер мочевого пузыря. Впервые для лечения пациентов с НДНМП предложен Light и Scott [297]. Метод прошел проверку временем и дает приемлемые отдаленные показатели [298]. Искусственный мочевой сфинктер чаще всего устанавливают при нейрогенном стрессовом НМ как у мужчин, так и у женщин, и на его долю приходится 49% от всех операций по данному показанию (67% у мужчин и 33% у женщин) с высокими показателями устранения/уменьшения выраженности НМ [291]. Однако частота осложнений и повторной операции выше, чем у пациентов без НДНМП (до 60%), вследствие чего рекомендуется информировать больных об эффективности и осложнениях вмешательства [299, 300]. В серии пациентов с наблюдением до 25 лет только в 7,1% случаев не потребовалось ревизии в течение 20 лет [301]. Повторные операции часто связаны с инфекцией, атрофией или эрозией уретры и механической поломкой.

В настоящее время растет интерес к лапароскопической и робот-ассистированной установке искусственного сфинктера с целью снижения частоты инфекции и эрозии [302–305]. Опубликованы отдаленные результаты одноцентрового исследования, свидетельствующие об эффективности искусственного мочевого сфинктера у женщин с нейрогенным стрессовым НМ [291, 306–308].

Для определения роли искусственного сфинктера у женщин с нейрогенным стрессовым НМ необходимо оценить отдаленные хирургические результаты и исходы, описываемые пациентами [306].

Регулируемые слинги – ProACT/ACT*: данное устройство применяется преимущественно при НМ после радикальной простатэктомии. У пациентов с НДНМП эффективность несколько ниже, чем у пациентов с другими причинами НМ [309]. В небольшом ретроспективном исследовании, включавшем пациентов с НДПНМ, описана низкая эффективность и высокая частота осложнений [310].

Функциональная аугментация сфинктера выполняется путем перемещения тонкой мышцы (*m. gracilis*) в область шейки мочевого пузыря [311] или в область проксимального отдела уретры [312], с последующим созданием функционально активного аутологичного сфинктера за счет электрической стимуляции [311–313]. Это открывает перспективы для восстановления контроля над замыкательной функцией сфинктера уретры.

Реконструкция шейки мочевого пузыря и уретры. Классический вариант реконструкции шейки мочевого пузыря у детей с экстрофией мочевого пузыря по Young–Dees–Leadbetter [314], а также удлинение уретры по Kropp [315] с модификацией по Salle [316] хорошо описаны для восстановления удержания мочи, при условии выполнения периодической катетеризации и/или аугментации мочевого пузыря [130, 317].

Эндоскопические техники лечения анатомической инфравезикальной обструкции [318]:

- Трансуретральная резекция предстательной железы показана пациентам с резистентными к лечению симптомами нарушенного мочеиспускания, связанными с увеличением предстательной железы. Необходимо учитывать исходные нарушения функции сфинктера, которые могут приводить к появлению или сохранению НМ [319, 320].
- Резекция шейки мочевого пузыря показана при большом объеме остаточной мочи и выраженном склеротическом сужении шейки, выявленном при цистоскопии. Резекцию можно выполнить на 3 и 9 часах условного циферблата или по всей окружности [321].
- Уретротомия показана пациентам со стриктурой уретры. Ее можно выполнить холодным ножом или неодимовым: YAG лазером на 12 часах условного циферблата [322, 323]. В случае рецидива стриктуры показана открытая операция.
- Сфинктеротомия эффективна при автономной дизрефлексии, гидронефрозе и рецидиве ИМВП с целью снижения давления детрузора, объема остаточной мочи и пузырно-мочеточникового рефлюкса. Операция носит необратимый характер, и ее можно проводить только мужчинам, которые могут использовать кондомные катетеры. Путем поэтапных разрезов можно снизить инфравезикальное сопротивление без нарушения замыкательной функции уретры [129, 130, 324]. Сфинктеротомия на 12 часах холодным ножом [325] или неодимовым: YAG лазером [326] имеет более низкий риск осложнений. Во многих случаях сфинктеротомию необходимо выполнять повторно [327], данный метод имеет хорошую эффективность и не вызывает тяжелых осложнений [129, 279]. В случае развития вторичного сужения шейки мочевого пузыря проводится комбинированное рассечение шейки [328].

Рассечение шейки мочевого пузыря. Метод показан только в случае вторичных изменений в области шейки мочевого пузыря (фиброз) [129, 329]. Она не рекомендуется при утолщении шейки мочевого пузыря вследствие гипертрофии детрузора [129].

Стенты. При имплантации уретральных стентов выраженность НМ зависит исключительно от закрытия шейки мочевого пузыря [130]. Результаты данного метода сопоставимы с результатами сфинктеротомии, но к преимуществам стентирования относятся малая продолжительность операции и стационарного лечения [330, 331]. Тем не менее стоимость [129] и вероятность осложнений и повторных вмешательств [332, 333] ограничивают широкое применение стентов [334–337].

3.4.3.2. Денервация, деафферентация, сакральная нейромодуляция

Цель стимуляции передних корешков крестцовых нервов (SARS) – сокращения детрузора. Методика изначально была разработана Brindley [338] и применяется только при полном повреждении

выше зоны локализации устройства, поскольку амплитуда стимуляции находится выше болевого порога. Метод также включает стимуляцию эфферентных ветвей сфинктера уретры, но поскольку его поперечнополосатые мышцы расслабляются быстрее, чем гладкомышечные волокна детрузора, наблюдается так называемое постстимуляционное мочеиспускание. Метод эффективен лишь у определенной категории пациентов [339–341]. Хотя показано, что давление детрузора снижается со временем после SARS, изменения остаются клинически незначимыми в течение первых 10 лет [342]. При изменении параметров стимуляции данный метод позволяет вызвать дефекацию или эрекцию. В недавно опубликованном исследовании показано, что нейрогенная артропатия Шарко является возможным отдаленным осложнением SARS, которое приводит к нестабильности позвоночника и дисфункции SARS [343].

Сакральная ризотомия, также называемая сакральной деафферентацией, оказывает умеренное влияние на снижение гиперактивности детрузора [344–346], но в настоящее время ее преимущественно используют в дополнение к стимуляции передних корешков крестцовых нервов [339, 347–350]. Кроме того, вместо ризотомии применяют различные комбинированные вмешательства [351–353].

Накапливаются данные, преимущественно в сериях наблюдений, что сакральная нейромодуляция является эффективным и безопасным методом лечения НДНМП, но в литературе отсутствуют результаты РКИ, и остается непонятным, в каких группах неврологических пациентов она наиболее эффективна [354–356]. С развитием МРТ-совместимых импульсных генераторов и проводников станет возможным использовать данный метод визуализации для наблюдения пациентов.

Другие техники нейромодуляции, например глубокая стимуляция головного мозга, также оказывают положительное влияние, хотя оно зависит от места стимуляции, в связи с чем необходимо провести проспективные, тщательно разработанные исследования у пациентов с НДНМП [357].

3.4.3.3. Укрепление мочевого пузыря поперечнополосатыми мышцами

Когда мочевой пузырь укрывают поперечнополосатыми мышцами, которые могут стимулировать с помощью электрических импульсов или в идеале сокращаются сознательно, можно добиться опорожнения мочевого пузыря даже при его аконтрактивности. На сегодняшний день описано успешное использование прямой мышцы живота [345] и широчайшей мышцы спины [358] при лечении больных с НДНМП [360, 361].

3.4.3.4. Аугментация мочевого пузыря

Цель аутоаугментации (миэктомии детрузора) заключается в уменьшении гиперактивности детрузора или улучшении накопительной способности мочевого пузыря. Преимущества включают: небольшую хирургическую травму, низкую частоту отдаленных осложнений, положительное влияние на качество жизни и возможность выполнения в последующем дополнительных операций [129, 130, 362–365].

Замещение или аугментация мочевого пузыря с использованием тонкой кишки и других пассивных биологических материалов позволяет увеличить податливость мочевого пузыря и уменьшить влияние повышенного давления при гиперактивности детрузора [366, 367]. При длительном наблюдении описано улучшение качества жизни и стабильная функция почек [368]. Аугментационная цистопластика способствует улучшению функции мочеиспускания и удовлетворенности симптомами при выполнении периодической катетеризации, даже по сравнению с больными, которым дополнительно вводят 369 [356]. Отдаленные осложнения данных методов лечения включают перфорацию (1,9%), выработку слизи (12,5%), метаболические изменения (3,35%), нарушение функций кишечника (15%) и образование камней (10%) [368].

Аугментацию мочевого пузыря при лечении больных с НДНМП следует проводить с осторожностью; она служит единственной альтернативой при неэффективности менее инвазивных методов. Следует уделять особое внимание пациентам со сморщиванием почки, поскольку после операции у них может развиваться метаболический ацидоз [370]. При очень толстой и фиброзированной стенке мочевого пузыря показано выполнение субтригональной цистэктомии [367] с замещением мочевого пузыря с целью формирования резервуара с низким давлением [130]. После этой операции необходимо проводить периодическую катетеризацию. В исследованиях с длительным наблюдением показано, что аугментация мочевого пузыря является высокоэффективной операцией, которая позволяет стабилизировать функцию почек и предотвратить анатомические изменения; однако в этой группе больных важное значение имеет пожизненное наблюдение, учитывая серьезные последствия, связанные с этим вмешательством [371, 372].

3.4.3.5. Деривация мочи

При неэффективности других методов лечения с целью защиты ВМП и улучшения качества жизни больного показана деривация мочи [130].

Континентная деривация считается методом выбора. Некоторые пациенты с нарушением функции рук предпочитают формирование континентной стомы вместо периодической катетеризации. Как правило, стома выводится в области пупка (из косметических соображений) [373–379]. Авторы систематического обзора литературы пришли к выводу, что континентные катетерируемые кондуиты/стомы представляют собой эффективный метод лечения у пациентов с нейрогенной дисфункцией, которые не могут осуществлять периодическую самокатетеризацию через уретру [380]. Следует отметить высокую частоту осложнений, поскольку при 85 из 213 послеоперационных осложнений потребовалось повторное вмешательство [380]. Частота стеноза стомы составляет 4–32%. Осложнения, связанные с сопутствующими операциями (аугментационная цистопластика, резервуары), включают формирование свищей резервуара на коже (3,4%), камни мочевого пузыря (20–25%) и перфорацию резервуара (40%). Кроме того, в литературе нет данных по качеству жизни, связанному со здоровьем, до и после операции [380].

Инконтинентная деривация. В тех случаях, когда больные не могут выполнять самокатетеризацию, показана инконтинентная деривация мочи. Метод рекомендуется у больных с нарушением способности к передвижению, при невозможности купирования НМ, плохом состоянии НМП, тяжелых изменениях ВМП и отказе пациентов от других вариантов лечения [130]. В большинстве случаев для деривации используется сегмент подвздошной кишки [130, 381–384]. После операции у пациентов улучшается функциональное состояние и качество жизни [385]. Для профилактики пиоцистиса можно выполнить одновременную цистэктомию [386]. В литературе описано проведение данных операций робот-ассистированным доступом [387].

Конверсия. По мере появления новых и более совершенных методов контроля давления детрузора и способов лечения НМ в ряде случаев проводится успешная замена инконтинентной деривации мочи континентной и наоборот [130]. Больного необходимо подробно проинформировать обо всех особенностях предлагаемых методов [130]. Лишь после этого можно окончательно определяться с конверсией деривации мочи [388].

В проспективном обсервационном исследовании (n=1479) изучали качество жизни у пациентов с НДНМП, которым осуществляли деривацию мочи одним из четырех способов. Это исследование стало первым, в котором оценивали PROMS. Согласно результатам, оперативное лечение позволяет уменьшить выраженность проблем с мочевым пузырем и улучшить качество жизни [58].

3.4.3.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению

Резюме по данным литературы	СР
Аугментация мочевого пузыря является эффективным вмешательством для уменьшения давления детрузора и увеличения вместимости мочевого пузыря в случае неэффективности всех менее инвазивных методов лечения	3
Установка слингов имеет доказанную эффективность у женщин, которые могут осуществлять самокатетеризацию, с приемлемыми средне- и долгосрочными результатами	3
Мужчинам можно проводить установку искусственного сфинктера мочевого пузыря с приемлемыми отдаленными результатами. Показатели осложнений и повторных вмешательств выше у пациентов с нейрогенной дисфункцией, вследствие чего необходимо информировать больных об эффективности и осложнениях, которые могут развиваться после операции	3

Рекомендации	СР
Для лечения рефрактерной нейрогенной гиперактивности детрузора показана аугментация мочевого пузыря	Сильная
Женщинам с нейрогенным стрессовым НМ, которые могут осуществлять самокатетеризацию, необходимо устанавливать аутологичный уретральный слинг	Сильная
В ряде случаев синтетический слинг является альтернативой аутологичному слингу у женщин с нейрогенным стрессовым НМ, которые могут проводить самокатетеризацию	Слабая
Части женщин с нейрогенным стрессовым НМ показана установка искусственного мочевого сфинктера, но их следует направлять в экспертные центры	Слабая
Мужчинам с нейрогенным стрессовым НМ следует устанавливать искусственный сфинктер	Сильная

3.5. Инфекция мочевыводящих путей при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей

3.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

ИМВП сопровождается характерными признаками и/или симптомами и лабораторными изменениями (бактериурия, лейкоцитурия и положительный посев мочи на инфекцию) [374]. В литературе отсутствуют научно обоснованные данные по пороговым значениям данных показателей. Согласно опубликованному консенсусу, клинически значимая бактериурия составляет $>10^2$ КОЕ/мл у пациентов, проводящих периодическую катетеризацию, $>10^4$ КОЕ/мл в чистых образцах мочи, а при надлобковой аспирации мочи значимой считается любая определяемая концентрация бактерий. В отношении лейкоцитурии клинически значимым считается наличие 10 и более лейкоцитов в поле зрения (400×) в осадке мочи после центрифугирования [374].

Патогенез ИМВП при НДНМП является многофакторным. Фактором риска фебрильной ИМВП является мужской пол [389]. Описан ряд этиологических факторов, включая нарушение защитных механизмов, промывание и катетеризацию [390]. Плохой контроль уровня гликемии является фактором риска ИМВП у женщин с сахарным диабетом 1 типа [391]. К настоящему времени точные механизмы развития по-прежнему остаются неизученными. У пациентов с ПСМ бессимптомная бактериурия наблюдается чаще, чем в общей популяции, и ее показатели варьируют в зависимости от проводимого лечения. Частота бактериурии у лиц, выполняющих чистую периодическую катетеризацию, составляет 23–89% [302], а после сфинктеротомии и при использовании уропрезервативов достигает 57% [393]. Пациентам с НДНМП не следует проводить рутинный скрининг на бессимптомную бактериурию [394], а для раннего прогнозирования ИМВП можно использовать номограммы [395].

У пациентов с НДНМП, особенно при ПСМ, могут развиваться другие признаки и симптомы в дополнение или вместо классических признаков ИМВП в общей популяции. Кроме того, на фоне ИМВП могут появляться или усиливаться другие проблемы, например автономная дизрефлексия [234]. Наиболее частые признаки и симптомы, подозрительные на ИМВП у больных с НДНМП, включают фебрильную температуру, появление или усиление выраженности НМ, включая утечку мимо постоянного катетера, усиление спастичности, недомогание, вялость или ощущение беспокойства, мутную мочу с появлением запаха, дискомфорт или боли в области почки или мочевого пузыря, дизурию или автономную дизрефлексию [234, 396]. Самым специфическим симптомом является развитие НМ, а мутный цвет и неприятный запах мочи имеют наиболее высокую прогностическую ценность для диагноза ИМВП [397].

3.5.2. Диагностика

Золотым стандартом диагностики ИМВП является посев и общий анализ мочи. Использование тест-полосок более эффективно в исключении, чем в подтверждении ИМВП [398, 399]. Поскольку бактериальные штаммы или резистентность у пациентов с НДНМП могут отличаться от общей популяции, необходимо определять антибактериальную чувствительность [400].

3.5.3. Лечение

У больных с НДНМП не рекомендуется проводить лечение бактериурии, поскольку при бессимптомной бактериурии оно приводит к формированию значительно более резистентных штаммов без улучшения результатов [401]. ИМВП у пациентов с нейрогенными расстройствами по определению считаются осложненными, вследствие чего не рекомендуется использовать однократный прием препаратов. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по оптимальной длительности терапии. Она зависит от тяжести ИМВП и вовлечения в процесс почек и предстательной железы. Как правило, рекомендуется 5–7-дневный курс антибиотиков, который можно продлить до 14 дней, в зависимости от течения ИМВП [401]. Выбор антибактериальных препаратов определяется по результатам бактериального посева. При необходимости проведения немедленного лечения (фебрильная температура, септицемия, непереносимые клинические симптомы, тяжелая автономная дизрефлексия) выбор препарата зависит от локальных и индивидуальных показателей резистентности [402]. У пациентов с ИМВП, не сопровождающимися фебрильной температурой, целесообразно вначале не назначать антибиотики [403, 404].

3.5.3.1. Рецидивные инфекции мочевыводящих путей

Рецидивные ИМВП у пациентов с НДНМП могут свидетельствовать о неадекватной коррекции функциональной проблемы, например, высокого давления в мочевом пузыре во время фазы накопления и опорожнения, остаточной мочи или камней мочевого пузыря. В таких случаях необхо-

димо улучшать функцию мочевого пузыря путем введения ботулотоксина типа А в детрузор при гиперактивности [405] и удалять камни мочевого пузыря или другие поддерживающие факторы, особенно постоянные катетеры, настолько рано, насколько это возможно [400].

3.5.3.2. Профилактика

Если улучшение функции мочевого пузыря и удаление инородных тел/камней неэффективны, необходимо использовать дополнительные стратегии профилактики ИМВП. Согласно результатам метаанализа, применение гидрофильных катетеров позволяет снизить риск ИМВП [234]. Промывание мочевого пузыря неэффективно [406].

Описаны различные методы профилактики ИМВП у пациентов с НДНМП. В РКИ не подтверждена эффективность экстракта клюквы в снижении риска ИМВП [407, 408]. Метенамина гиппурат также неэффективен у пациентов с НДНМП [409]. В литературе не опубликовано убедительных данных по эффективности L-метионина для снижения рН мочи с целью профилактики ИМВП [410]. Кроме того, получены слабые доказательства того, что пероральная иммунотерапия снижает риск бактериурии у пациентов с ПСМ [411], и нет данных о снижении риска рецидивных ИМВП [412]. Длительная антибактериальная терапия низкими дозами не снижает частоту ИМВП, но повышает риск развития бактериальной резистентности и поэтому не рекомендуется [401].

Недавно получены положительные результаты новой схемы аппликации антибактериальных веществ, но их необходимо подтвердить в последующих исследованиях [413]. Другим возможным вариантом в будущем станет инокуляция непатогенных штаммов *Escherichia coli* в мочевой пузырь. В первых исследованиях показана эффективность метода, но, учитывая ограниченное количество данных [414], его нельзя рекомендовать в качестве варианта лечения ИМВП. Получены предварительные данные о снижении частоты ИМВП на фоне гомеопатического лечения [415]. Кроме того, внутрипузырное введение гентамицина позволяет снизить частоту ИМВП без повышения риска появления полирезистентных бактерий [416].

На основании критериев доказательной медицины в настоящее время отсутствуют профилактические мероприятия в отношении рецидивной ИМВП у пациентов с НДНМП, которые можно было бы рекомендовать без ограничений. При этом следует учитывать индивидуальные стратегии, включая иммуностимуляторы, фитотерапию и традиционную медицину [417]. Профилактика у больных с НДНМП имеет важное значение, но поскольку в литературе нет данных о преимуществе одного подхода над другим, профилактика проводится методом проб и ошибок.

3.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекций мочевыводящих путей

Резюме по данным литературы	СР
Лечение бессимптомной бактериурии приводит к появлению большего количества резистентных штаммов без улучшения результатов	1a
Длительная антибактериальная терапия низкими дозами не снижает частоту ИМП, но повышает риск развития бактериальной резистентности	2a
Рецидивные ИМП у пациентов с НДНМП могут свидетельствовать о неадекватной коррекции функциональной проблемы. В таких случаях обязательно требуется как можно быстрее улучшить функцию мочевого пузыря	3
В настоящее время отсутствуют профилактические мероприятия в отношении рецидивной ИМП у пациентов с НДНМП, которые можно было бы рекомендовать без ограничений	3

Рекомендации	СР
Пациентам с неврологическими расстройствами не рекомендуется проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии	Сильная
При рецидивных ИМП не рекомендуется проводить длительную антибактериальную терапию	Сильная
У пациентов с рецидивными ИМП необходимо оптимизировать лечение НДНМП и удалить инородные тела из мочевыводящих путей (камни, постоянные катетеры)	Сильная
У пациентов с НДНМП необходимо индивидуально подходить к антибактериальной профилактике ИМП, поскольку не установлен оптимальный профилактический режим	Сильная

3.6. Сексуальная функция и фертильность

В настоящих рекомендациях уделяется особое внимание сексуальной дисфункции и бесплодию у пациентов с неврологическими заболеваниями [418, 419]. Нейрогенной сексуальной дисфункции у мужчин и бесплодию посвящены отдельные рекомендации EAU [420, 421]. Сексуальные проблемы у пациентов с нейрогенной дисфункцией развиваются на трех уровнях: первичные (прямое повреждение нервов), вторичные (нарушение общих физических возможностей) и третичные (психосоциальные и эмоциональные причины) [422]. Консультирование и лечение пациентов проводятся с использованием систематического подхода, включая модель PLISSIT (полномочия, ограниченная информация, специальные предложения и интенсивная терапия) [423], который включает пошаговый алгоритм оказания помощи при нейрогенной сексуальной дисфункции. У пациентов с РС [424] и spina bifida [425] сексуальная дисфункция связана с НДНМП. Хотя для оценки сексуальной функции используют различные исходы, описанные пациентами (PROM), в литературе представлены ограниченные данные по качеству PROM, поэтому необходимо провести хорошо спланированные исследования [75].

3.6.1 Эректильная дисфункция

3.6.1.1. Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы

При лечении нейрогенной эректильной дисфункции (ЭД) в качестве препаратов первой линии рекомендуются ингибиторы 5-фосфодиэстеразы (ФДЭ-5) [418, 419]. У пациентов с ПСМ тадалафил, варденафил и силденафил позволяют уменьшить частоту ретроградной эякуляции и улучшить эректильную функцию и удовлетворенность по шкале МИЭФ-15. Тадалафил в дозе 10 мг превосходит по эффективности силденафил в дозе 50 мг. Все доступные в настоящее время ингибиторы безопасны и эффективны, хотя в литературе не опубликовано исследований высокого качества по пациентам с НДНМП, в которых бы сравнивали эффективность и побочные эффекты различных препаратов, доз и форм дозирования [426].

В двух исследованиях больных с РС показано улучшение эректильной функции на фоне силденафила и тадалафила [427, 428]. При этом в другом исследовании эффективность силденафила не подтверждена [429]. Тем не менее, препарат эффективен в коррекции эректильной дисфункции у пациентов со spina bifida [430].

У половины пациентов с болезнью Паркинсона наблюдалось восстановление нормальной эректильной функции на фоне приема силденафила в дозе 100 мг и статистически значимое улучшение показателей шкалы МИЭФ по сравнению с плацебо. Хотя большинству пациентов требуется длительная терапия ЭД, в ряде случаев отмечается низкая комплаентность или отказ от приема из-за побочных эффектов [431, 432], чаще всего головной боли и гиперемии лица [419]. Кроме того, при тетраплегии или параплегии, вызванных поражением высокорасположенных сегментов спинного мозга и множественной системной атрофией, ингибиторы ФДЭ-5 могут вызывать выраженную гипотензию [431, 432]. Обязательным условием для эффективности ингибиторов и развития эрекции является сохранение резидуальной функции нервов. Поскольку многие пациенты с ПСМ принимают нитраты в режиме «по требованию» для лечения автономной дизрефлексии, им необходимо объяснять, что ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны при использовании нитратов.

3.6.1.2. Другая лекарственная терапия, кроме ингибиторов ФДЭ-5

В исследовании показана эффективность фампридина, применяемого для лечения нейрогенной спастичности, в улучшении эректильной функции по двум доменам опросника МИЭФ-15 у пациентов с ПСМ и РС, однако при этом наблюдается высокая частота отказа от лечения из-за серьезных нежелательных явлений [433]. Апоморфин в сублингвальной форме малоэффективен в лечении ЭД у больных с ПСМ, но вызывает побочные эффекты в половине случаев [434]. Перголида мезилат при болезни Паркинсона оказывает положительное влияние на показатель шкалы МИЭФ-15 при длительности наблюдения 12 месяцев [435].

3.6.1.3. Механические устройства

Механические устройства (вакуумные эректоры и пенильные кольца) эффективны в лечении ЭД, но они пользуются меньшей популярностью, чем другие методы лечения [436–440].

3.6.1.4. Интракавернозные инъекции и интрауретральное введение препаратов

При неэффективности пероральных препаратов рекомендуется проводить интракавернозные инъекции (алпростадил, папаверин и фентоламин), которые эффективны при различных неврологических заболеваниях, включая ПСМ, РС и сахарный диабет [441–447]. Тем не менее их использование

требует тщательного подбора дозы и соблюдения ряда предосторожностей. Осложнения интракавернозного введения препаратов включают боль, приапизм и фиброз кавернозных тел.

Интракавернозное введение сосудистых препаратов является методом первой линии у пациентов, принимающих нитраты, а также при опасении лекарственного взаимодействия с ингибиторами ФДЭ-5 или при их неэффективности. Отдаленное влияние интракавернозных инъекций на эякуляторную или оргазмическую функцию, их раннее использование для повышения скорости восстановления спонтанных эрекций, эффективность и переносимость не изучены [431]. Альтернативным методом является интрауретральное введение алпростадилла, но оно менее эффективно [443, 448].

3.6.1.5. Сакральная нейромодуляция

Нейромодуляция при нарушении функции НМП позволяет улучшить сексуальную функцию, хотя в литературе не опубликовано данных высокого качества.

3.6.1.6. Пенильные протезы

Имплантация протезов полового члена является эффективным методом лечения нейрогенной ЭД при неэффективности консервативных методов. При среднем периоде наблюдения 7 лет 83,7% пациентов с ПСМ были способны совершить половой акт [419]. В зависимости от типа протезов примерно в 10% случаев наблюдаются серьезные осложнения, включая инфицирование и эрозию [449–451].

3.6.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению эректильной дисфункции

Резюме по данным литературы	СР
В литературе доказаны эффективность и безопасность пероральных ингибиторов ФДЭ 5 типа для лечения ЭД при длительном применении	1b
Интракавернозное введение сосудистых препаратов эффективно при различных неврологических нарушениях, включая ПСМ и РС, однако требуется тщательная титрация дозы и осторожность	3
Механические устройства для вакуумной терапии и пенильные кольца имеют хорошую эффективность, но менее популярны	3
Имплантацию пенильных протезов следует проводить отдельным пациентам с нейрогенной ЭД при неэффективности всех консервативных методов	4

Рекомендации	СР
Пероральные ингибиторы ФДЭ-5 являются препаратами первой линии при лечении пациентов с нейрогенной ЭД	Сильная
Интракавернозное введение вазоактивных препаратов (в качестве моно- или комбинированной терапии) показано в качестве второй линии лечения пациентов с нейрогенной ЭД	Сильная
Механические устройства, включая вакуумные устройства и пенильные кольца, эффективны в лечении нейрогенной ЭД	Сильная

3.6.2. Мужская фертильность

У мужчин с неврологическими нарушениями фертильность нарушается за счет ЭД, эякуляторных расстройств, нарушения качества эякулята или их различных комбинаций. Основные патологии, которые вносят вклад в нейрогенное бесплодие, включают операции на органах малого таза и брюшинного пространства, сахарный диабет, spina bifida, РС и ПСМ [452]. Лечение ЭД описано выше. При ретроградной эякуляции применяются симпатомиметики, которые способствуют сокращению шейки мочевого пузыря, включая имипрамин, эфедрин, псевдоэфедрин и фенилпропаноламин [452]. Использование баллонного катетера для обструкции шейки мочевого пузыря позволяет добиться антеградной эякуляции [453]. При ее отсутствии можно провести забор эякулята из мочи [454].

Массаж предстательной железы является безопасным и простым методом получения эякулята у мужчин с повреждением выше сегмента T10 [455]. У ряда пациентов для выделения эякулята эффективна вибростимуляция или трансректальная электроэякуляция [452, 456, 457]. Вибростимуляция более эффективна у мужчин с повреждением выше сегмента T10 [458–460]. При ПСМ, особенно на уровне сегмента T6 или выше него, во время сексуальной активности или эякуляции

может развиваться автономная дизрефлексия [461, 462]; пациенты группы риска и клиники по лечению бесплодия должны быть информированы об этом потенциально летальном состоянии. При ПСМ использование перорального мидодрина повышает показатели выделения эякулята на фоне вибростимуляции [463].

У мужчин с РС использование болезнью-модифицирующих препаратов во время фазы зачатия не влияет на исходы беременности [464]. Хирургическое лечение, например, микроскопическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA) или аспирация сперматозоидов из яичка (TESE), проводится в случае неэффективности вибростимуляции и электроэякуляции [465, 466]. Частота наступления беременности у пациентов с ПСМ ниже, чем в общей популяции, но с появлением метода инъекции сперматозоида в цитоплазму (ИКСИ) в данной группе больных можно получить хорошие показатели биологического отцовства [467–469].

3.6.2.1. Качество эякулята и подвижность сперматозоидов

О качестве эякулята и подвижности сперматозоидов известно следующее:

- опорожнение мочевого пузыря с помощью чистой периодической катетеризации позволяет улучшить качество эякулята по сравнению с таковым после постоянной катетеризации, рефлексорного мочеиспускания или надавливания на надлонную область [470];
- качество эякулята у пациентов с ПСМ снижается в раннем периоде и проявляется более низкой жизнеспособностью сперматозоидов (некроспермия), снижением подвижности (астеноспермия) и лейкоспермией [465];
- длительная терапия вальпроатом пациентов с эпилепсией отрицательно влияет на количество и подвижность сперматозоидов [471];
- при вибростимуляции в эякуляте содержится больше подвижных сперматозоидов, чем при электростимуляции [472, 473];
- электроэякуляция с использованием прерывистых токов позволяет получить эякулят с более подвижными сперматозоидами, чем электроэякуляция с использованием непрерывного тока [474];
- замораживание сперматозоидов оказывает слабое влияние на показатели фертильности у мужчин с ПСМ [475].

3.6.2.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по мужской фертильности

Резюме по данным литературы	СР
Вибростимуляция и трансректальная электроэякуляция эффективны для получения эякулята у пациентов с нейрогенной дисфункцией	1b
При неэффективности вибростимуляции и электроэякуляции показаны хирургические вмешательства, включая микрохирургическое выделение сперматозоидов из придатка или выделение сперматозоидов из яичка	3
У мужчин с ПСМ на уровне Т6 и выше во время сексуальной активности и эякуляции может развиваться автономная дизрефлексия	3

Рекомендации	СР
У мужчин с ПСМ вибростимуляция и трансректальная электроэякуляция эффективны для выделения эякулята	Сильная
У мужчин с ПСМ при неэффективности вибростимуляции и/или трансректальной электроэякуляции можно использовать методы MESA, выделение сперматозоидов из яичка (TESE) или ИКСИ	Сильная
Необходимо информировать мужчин с ПСМ, особенно на уровне сегмента Т6 или выше него, и клиники по лечению бесплодия о риске развития угрожающей жизни автономной дизрефлексии	Сильная

3.6.3. Женская сексуальность

Наиболее убедительные данные по сексуальной дисфункции при НДНМП получены для женщин с ПСМ и РС. После травмы спинного мозга 65–80% женщин продолжают жить половой жизнью, однако сексуальная активность при этом существенно снижается. Кроме того, около 25% женщин отмечают снижение чувства удовлетворенности от половой жизни [476–478]. Хотя сексуальная дисфункция очень часто встречается у женщин с РС, врачи часто не диагностируют ее [479, 480]. Подавляющее большинство женщин со spina bifida ощущают нехватку информации от своего врача

по поводу сексуальной функции [481]. Женщины с ПСМ не удовлетворены качеством и количеством служб реабилитации сексуальной функции, и им реже предоставляют информацию, чем мужчинам [482–484].

Основным фактором, ограничивающим половую активность, является НМ. Описана корреляция между уродинамическими показателями низкой вместимости мочевого пузыря, податливости стенки, высоким максимальным давлением детрузора и сексуальной дисфункцией у женщин с РС. Проблемы с пространственным положением и спастичностью мышц отмечаются в основном при тетраплегии. Групповые психологические занятия позволяют оптимизировать сексуальную функцию у женщин с ПСМ и улучшить представления о собственном образе «Я», поднять самооценку и вернуть чувство привлекательности [476, 485–487].

Специальные препараты для лечения сексуальной дисфункции показаны при недостаточной лубрикации. Данные по силденафилу неубедительны и противоречивы [419]. Хотя получены данные высокого качества об эффективности психотерапии в лечении гипоактивного сексуального влечения и оргазмических расстройств у женщин [448864], в литературе нет результатов исследований высокого качества в группе больных с НДНМП.

По данным нейрофизиологических исследований, у женщин, у которых сохранилась точечная чувствительность кожи, иннервируемой сегментами T11–L2, остается интактной психогенная регуляция тонуса сосудов генитальной области. Рефлекторная лубрикация и способность ощущать оргазм чаще сохраняются у женщин с ПСМ в случае сохранения крестцовой рефлекторной дуги (S2–S5). Это справедливо даже в том случае, когда не удается доказать, что сексуальная дисфункция является следствием повреждения определенной локализации и степени. У женщин с ПСМ, у которых отмечается полное нарушение крестцовых рефлексов, половое возбуждение и ощущение оргазма можно вызвать путем стимуляции эрогенных зон в областях, расположенных выше повреждения [482, 489, 490].

Сакральная нейромодуляция при нарушении функции НМП позволяет улучшить сексуальную функцию, хотя в литературе не опубликовано данных высокого качества [419].

3.6.4. Женская фертильность

В литературе опубликовано недостаточно исследований по фертильности женщин с неврологическими расстройствами. Бесплодие отмечается более чем у трети больных эпилепсией (38%), а факторы риска включают прием нескольких противосудорожных препаратов (трех и более), пожилой возраст и более низкий уровень образования [491].

Хотя считается, что репродуктивная способность женщин после ПСМ утрачивается лишь временно и объясняется прекращением менструаций на срок около 6 месяцев после травмы [492], в литературе не опубликовано исследований высокого качества. Около 70% сексуально активных женщин с ПСМ используют различные методы контрацепции, однако после травмы они реже применяют пероральные противозачаточные средства, чем до нее [493].

Риск осложнений во время беременности, потуг и родоразрешения у женщин с ПСМ выше, чем у здоровых женщин. Осложнения во время потуг и родоразрешения включают нарушение функции мочевого пузыря, спастичность, пролежни, анемию и автономную дисрефлексию [494–498]. Кроме того, женщинам с неврологическими расстройствами чаще проводят кесарево сечение и у них чаще рождаются дети с низкой массой тела [493, 496–498].

При автономной дисрефлексии во время потуг и родоразрешения рекомендуется эпидуральная анестезия, которая эффективна в большинстве случаев [499, 500].

На сегодняшний день в литературе практически нет данных относительно менопаузы у женщин после ПСМ [501]. Пациентки с РС, которые планируют беременность, должны согласовывать принимаемые препараты с лечащим врачом [502–504]. Для оптимизации репродуктивных показателей матери и течения РС ведение таких женщин проводится на индивидуальной основе [502, 503, 505].

3.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по женской сексуальности и фертильности

Резюме по данным литературы	СР
В литературе опубликованы ограниченные и противоречивые данные по специфическим препаратам для лечения женской сексуальной дисфункции	4
К настоящему времени проводилось небольшое число исследований по фертильности у женщин с неврологическими заболеваниями. Необходимо индивидуализировать лечение для оптимизации репродуктивных показателей и состояния здоровья	4

Рекомендации	СР
Для лечения нейрогенной сексуальной дисфункции у женщин не показана медикаментозная терапия	Сильная
У женщин с неврологическими заболеваниями лечение бесплодия, патологии беременности и родов требует многопрофильного подхода с учетом индивидуальных потребностей и предпочтений пациенток	Сильная

3.7. Наблюдение

3.7.1. Введение

НДНМП часто протекают нестабильно, причем состояние может существенно изменяться даже в течение относительно короткого периода. В данной связи необходимо динамическое наблюдение [128].

В зависимости от типа неврологической патологии и стабильности симптомов НДНМП интервал между первичным и контрольным обследованием может варьировать и во многих случаях не превышает 1–2 лет. В группе неврологических пациентов высокого риска этот интервал может быть намного короче. Общий анализ мочи следует выполнять только при наличии симптомов [506]. Больным группы высокого риска рекомендуется регулярно проводить ультразвуковое исследование для оценки состояния ВМП, примерно 1 раз в 6 месяцев [6, 507]. Физикальное исследование и анализы мочи проводятся ежегодно [6, 507]. У пациентов с РС высокие показатели шкалы Expanded Disability Status Scale (EDSS) являются фактором риска нарушения функции ВМП [508]. Уродинамическое исследование показано при первичной диагностике и наблюдении. Его необходимо чаще повторять пациентам группы высокого риска [6, 507]. Кроме того, в качестве дополнительного фактора риска повреждения ВМП на УЗИ можно определять толщину стенки мочевого пузыря [509], хотя не достигнуто соглашения по безопасному пороговому значению [510]. В литературе плохо освещено использование реносцинтиграфии с DMSA для наблюдения нейроурологических пациентов [511]. Любые клинически значимые изменения требуют дополнительного обследования [6, 507]. К настоящему времени в литературе отсутствуют данные высокого качества по этому вопросу, и у неврологического больного каждую рекомендацию необходимо оценивать критически [128].

Учитывая повышение частоты выявления инвазивного рака мочевого пузыря, пациентам с нейрогенной дисфункцией требуется длительное наблюдение [512]. Точная частота выполнения цистоскопии с цитологическим исследованием или без него неизвестна, в случае наличия факторов риска, аналогичных таковым в общей популяции, необходимо более тщательное обследование [506].

Пациенты подросткового возраста с неврологической патологией могут выйти из-под наблюдения при переходе во взрослый возраст. Важное значение имеет стандартизация подходов во время этого перехода, чтобы обеспечить соответствующее наблюдение и специфическое лечение на протяжении взрослого возраста [513].

3.7.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению

Резюме по данным литературы	СР
Нейроурологические заболевания часто имеют нестабильное течение, и их симптомы могут значительно варьировать, вследствие чего требуется регулярное наблюдение	4

Рекомендации	СР
У пациентов высокого риска необходимо регулярно оценивать состояние ВМП	Сильная
У пациентов высокого риска необходимо ежегодно проводить физикальное исследование и анализы мочи	Сильная
Любые клинически значимые изменения требуют дополнительного обследования	Сильная
Уродинамическое исследование является обязательным исходным методом диагностики, а пациентам группы высокого риска его следует проводить на регулярной основе	Сильная

3.8. Заключение

НДНМП является полиморфной патологией, и зачастую перед выбором индивидуального лечения требуется проведение расширенного и специфичного диагностического поиска с учетом медицинского и физического состояния пациента и его ожиданий от будущего состояния. Уролог может выбирать различные методы лечения, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Вне зависимости от эффективности проводимого лечения пациентам требуется регулярное наблюдение на протяжении всей жизни.

Представленные рекомендации отражают мнение экспертов по вопросам классификации симптомов НДНМП и тому, как выбрать оптимальный вид лечения вместе с пациентом. При этом выборе всегда необходимо руководствоваться золотым правилом: при минимальной инвазивности метод должен быть максимально эффективен.

4. Литература

1. Schafer, W., et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948720/>
2. Abrams, P., et al. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. *Neurourol Urodyn*, 2009. 28: 287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19350662/>
3. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857671/>
4. Groen, J., et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *Eur Urol*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304502/>
5. Nosseir, M., et al. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn*, 2007. 26: 228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16998859/>
6. Panicker, J.N., et al. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*, 2015. 14: 720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067125/>
7. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
8. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
9. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
10. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
11. Townsend, N., et al. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306399/>
12. Tibaek, S., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in stroke patients: a crosssectional, clinical survey. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 763.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18551565/>
13. Marinkovic, S.P., et al. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol*, 2001. 165: 359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176374/>
14. Rotar, M., et al. Stroke patients who regain urinary continence in the first week after acute first-ever stroke have better prognosis than patients with persistent lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 1315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21488096/>
15. Lobo, A., et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 2000. 54: S4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10854354/>
16. Na, H.R., et al. Urinary incontinence in Alzheimer’s disease is associated with Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes and Barthel Activities of Daily Living. *Asia Pac Psychiatry*, 2015. 7: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23857871/>
17. Grant, R.L., et al. First diagnosis and management of incontinence in older people with and without dementia in primary care: a cohort study using The Health Improvement Network primary care database. *PLoS Med*, 2013. 10: e1001505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015113/>
18. Pringsheim, T., et al. The prevalence of Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2014. 29: 1583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24976103/>

19. Picillo, M., et al. The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2017. 24: 788.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425642/>
20. Papatsoris, A.G., et al. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563111/>
21. Kim, M., et al. Impaired detrusor contractility is the pathognomonic urodynamic finding of multiple system atrophy compared to idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015. 21: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534084/>
22. Sakakibara, R., et al. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol Urodyn*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810035/>
23. Yamamoto, T., et al. Postvoid residual predicts the diagnosis of multiple system atrophy in Parkinsonian syndrome. *J Neurol Sci*, 2017. 381: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28991688/>
24. Dolecek, T.A., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*, 2012. 14 Suppl 5: v1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095881/>
25. Maurice-Williams, R.S. Micturition symptoms in frontal tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974. 37: 431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4365244/>
26. Christensen, D., et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. *Dev Med Child Neurol*, 2014. 56: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24117446/>
27. Samijn, B., et al. Lower urinary tract symptoms and urodynamic findings in children and adults with cerebral palsy: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26894322/>
28. Tagliaferri, F., et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006. 148: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16311842/>
29. Kulakli, F., et al. Relationship between urinary dysfunction and clinical factors in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2014. 28: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24377376/>
30. Aruga, S., et al. Effect of cerebrospinal fluid shunt surgery on lower urinary tract dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 1053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892272/>
31. Singh, A., et al. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol*, 2014. 6: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278785/>
32. Weld, K.J., et al. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology*, 2000. 55: 490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10736489/>
33. Kondo, A., et al. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. *Int J Urol*, 2009. 16: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19120526/>
34. Sawin, K.J., et al. The National Spina Bifida Patient Registry: profile of a large cohort of participants from the first 10 clinics. *J Pediatr*, 2015. 166: 444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444012/>
35. Wiener, J.S., et al. Bladder Management and Continence Outcomes in Adults with Spina Bifida: Results from the National Spina Bifida Patient Registry, 2009 to 2015. *J Urol*, 2018. 200: 187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588216/>
36. Peyronnet, B., et al. Comparison of neurogenic lower urinary tract dysfunctions in open versus closed spinal dysraphism: A prospective cross-sectional study of 318 patients. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 2818.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30070396/>
37. Joussain, C., et al. Urological dysfunction in patients with hereditary spastic paraplegia. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 1081.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848841/>
38. Bartolin, Z., et al. Relationship between clinical data and urodynamic findings in patients with lumbar intervertebral disk protrusion. *Urol Res*, 2002. 30: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12202938/>

39. Baker, M., et al. Urogenital symptoms in women with Tarlov cysts. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018. 44: 1817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974579/>
40. Lange, M.M., et al. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Nat Rev Urol*, 2011. 8: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21135876/>
41. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 6th edn. 2013, International Diabetes Federation: Brussels, Belgium.
42. Yuan, Z., et al. Diabetic cystopathy: A review. *J Diabetes*, 2015. 7: 442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25619174/>
43. Pugliatti, M., et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, 2006. 13: 700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16834700/>
44. de Seze, M., et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*, 2007. 13: 915.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881401/>
45. Al Dandan, H.B., et al. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J MS Care*, 2020. 22: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410904/>
46. Gajewski, J.B., et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 1152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149505/>
47. Fadrique, G.G., et al. Urodynamic Differences between Complete and Incomplete Spinal Cord Injuries with Neurogenic Detrusor Overactivity. *Urol Int*, 2020. 104: 273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461727/>
48. Ahlberg, J., et al. Neurological signs are common in patients with urodynamically verified “idiopathic” bladder overactivity. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835426/>
49. Borau, A., et al. A systematic review of the diagnosis and treatment of patients with neurogenic hyperactivity of the detrusor muscle. *Actas Urol Esp*, 2018. 42: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413135/>
50. Musco, S., et al. Value of urodynamic findings in predicting upper urinary tract damage in neurourological patients: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392753/>
51. Bors, E., et al. History and physical examination in neurological urology. *J Urol*, 1960. 83: 759.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13802958/>
52. Cameron, A.P., et al. The Severity of Bowel Dysfunction in Patients with Neurogenic Bladder. *J Urol*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956470/>
53. Vodusek, D.B. Lower urinary tract and sexual dysfunction in neurological patients. *Eur Neurol*, 2014. 72: 109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24993182/>
54. Linsenmeyer, T.A., et al. Accuracy of individuals with spinal cord injury at predicting urinary tract infections based on their symptoms. *J Spinal Cord Med*, 2003. 26: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14992336/>
55. Massa, L.M., et al. Validity, accuracy, and predictive value of urinary tract infection signs and symptoms in individuals with spinal cord injury on intermittent catheterization. *J Spinal Cord Med*, 2009. 32: 568.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025153/>
56. Konstantinidis, C., et al. Optimal bladder diary duration for patients with suprapontine neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Int Braz J Urol*, 2016. 42: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564288/>
57. Henze, T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. *Int MS J*, 2005. 12: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16417816/>
58. Myers, J.B., et al. Patient reported bladder-related symptoms and quality of life after spinal cord injury with different bladder management strategies. *J Urol*, 2019. 202: 574.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958741/>
59. Moghalu, O., et al. Psychosocial aspects of health-related quality of life and the association with patient-reported bladder symptoms and satisfaction after spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495582/>
60. Khalaf, K.M., et al. The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327401/>

61. Szymanski, K.M., et al. All Incontinence is Not Created Equal: Impact of Urinary and Fecal Incontinence on Quality of Life in Adults with Spina Bifida. *J Urol*, 2017. Part 2. 197: 885.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131501/>
62. Pannek, J., et al. Does optimizing bladder management equal optimizing quality of life? Correlation between health-related quality of life and urodynamic parameters in patients with spinal cord lesions. *Urology*, 2009. 74: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428089/>
63. Patel, D.P., et al. Patient reported outcomes measures in neurogenic bladder and bowel: A systematic review of the current literature. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327455/>
64. Bonniaud, V., et al. Qualiveen, a urinary-disorder specific instrument: 0.5 corresponds to the minimal important difference. *J Clin Epidemiol*, 2008. 61: 505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18394545/>
65. Bonniaud, V., et al. Development and validation of the short form of a urinary quality of life questionnaire: SF-Qualiveen. *J Urol*, 2008. 180: 2592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18950816/>
66. Best, K.L., et al. Identifying and classifying quality of life tools for neurogenic bladder function after spinal cord injury: A systematic review. *J Spinal Cord Med*, 2017. 40: 505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27734771/>
67. Welk, B., et al. The Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS): A secondary assessment of its validity, reliability among people with a spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2018. 56: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184133/>
68. Welk, B., et al. The creation and validation of a short form of the Neurogenic Bladder Symptom Score. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 1162.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196732/>
69. Pariser, J.J., et al. Reliability and Validity of the Neurogenic Bladder Symptom Score in Adults with Cerebral Palsy. *Urology*, 2019. 128: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890419/>
70. Gulick, E.E. Bowel management related quality of life in people with multiple sclerosis: psychometric evaluation of the QoL-BM measure. *Int J Nurs Stud*, 2011. 48: 1066.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377677/>
71. Turmel, N., et al. Lower urinary tract symptoms treatment constraints assessment (LUTS-TCA): a new tool for a global evaluation of neurogenic bladder treatments. *World J Urol*, 2019. 37: 1917.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511213/>
72. Trachtenberg, R.E., et al. Clinical Profiles and Symptom Burden Estimates to Support Decision-Making Using the Urinary Symptom Questionnaire for People with Neurogenic Bladder (USQNB) using Intermittent Catheters. *PM R*, 2021. 13: 229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860333/>
73. Foley, F.W., et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire – re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler*, 2013. 19: 1197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369892/>
74. Sanders, A.S., et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19 (MSISQ-19). *Sex Disabil*, 2000. 18: 3.
<https://www.med-iq.com/files/noncme/material/pdfs/MSISQ-191.pdf>
75. 't Hoen, A., et al. A Quality Assessment of Patient-Reported Outcome Measures for Sexual Function in Neurologic Patients Using the Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments Checklist: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753768/>
76. Tsang, B., et al. A systematic review and comparison of questionnaires in the management of spinal cord injury, multiple sclerosis and the neurogenic bladder. *Neurourol Urodyn*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25620137/>
77. Schurch, B., et al. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007. 88: 646.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466735/>
78. Hollingworth, W., et al. Exploring the impact of changes in neurogenic urinary incontinence frequency and condition-specific quality of life on preference-based outcomes. *Qual Life Res*, 2010. 19: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20094804/>

79. Cella, D.F., et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology*, 1996. 47: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8710066/>
80. Wesson, J.M., et al. The functional index for living with multiple sclerosis: development and validation of a new quality of life questionnaire. *Mult Scler*, 2009. 15: 1239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19737850/>
81. Gold, S.M., et al. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult Scler*, 2001. 7: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11424632/>
82. Goodin, D.S. A questionnaire to assess neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 1998. 4: 444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9839306/>
83. Marrie, R.A., et al. Validity and reliability of the MSQLI in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2003. 9: 621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14664477/>
84. Vickrey, B.G., et al. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res*, 1995. 4: 187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7613530/>
85. Honan, C.A., et al. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire (MSWDQ): development of a shortened scale. *Disabil Rehabil*, 2014. 36: 635.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786346/>
86. Bonniaud, V., et al. Measuring quality of life in multiple sclerosis patients with urinary disorders using the Qualiveen questionnaire. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004. 85: 1317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15295759/>
87. Franceschini, M., et al. Follow-up in persons with traumatic spinal cord injury: questionnaire reliability. *Eura Medicophys*, 2006. 42: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17039217/>
88. Noreau, L., et al. Development and assessment of a community follow-up questionnaire for the Rick Hansen spinal cord injury registry. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013. 94: 1753.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23529142/>
89. Husmann, D.A. Mortality following augmentation cystoplasty: A transitional urologist's viewpoint. *J Pediatr Urol*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645552/>
90. Yang, C.C., et al. Bladder management in women with neurologic disabilities. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2001. 12: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11853041/>
91. Podnar, S., et al. Protocol for clinical neurophysiologic examination of the pelvic floor. *Neurourol Urodyn*, 2001. 20: 669.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11746548/>
92. Harrison, S., et al. Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management. NICE Clinical Guideline 2012. [CG148].
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg148>
93. Krassioukov, A., et al. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 2012. 35: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925746/>
94. Liu, N., et al. Autonomic dysreflexia severity during urodynamics and cystoscopy in individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2013. 51: 863.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24060768/>
95. Labat, J.J., et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17828787/>
96. Brown, D., Atlas of regional anesthesia. 3rd. ed. 2006, Philadelphia
97. Standring, S., Gray's anatomy, 40th ed. 2008.
98. Bellucci, C.H., et al. Neurogenic lower urinary tract dysfunction-do we need same session repeat urodynamic investigations? *J Urol*, 2012. 187: 1318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341264/>
99. Walter, M., et al. Autonomic dysreflexia and repeatability of cardiovascular changes during same session repeat urodynamic investigation in women with spinal cord injury. *World J Urol*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055644/>

100. Walter, M., et al. Prediction of autonomic dysreflexia during urodynamics: A prospective cohort study. *BMC Med*, 2018. 16: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650001/>
101. Gammie, A., et al. International Continence Society guidelines on urodynamic equipment performance. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 370.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390971/>
102. McGuire, E.J., et al. Leak-point pressures. *Urol Clin North Am*, 1996. 23: 253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8659025/>
103. Ozkan, B., et al. Which factors predict upper urinary tract deterioration in overactive neurogenic bladder dysfunction? *Urology*, 2005. 66: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15992868/>
104. Wang, Q.W., et al. Is it possible to use urodynamic variables to predict upper urinary tract dilatation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction? *BJU Int*, 2006. 98: 1295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17034510/>
105. Linsenmeyer, T.A., et al. The impact of urodynamic parameters on the upper tracts of spinal cord injured men who void reflexly. *J Spinal Cord Med*, 1998. 21: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9541882/>
106. McGuire, E.J., et al. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol*, 1981. 126: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7196460/>
107. Krongrad, A., et al. Bladder neck dysynergia in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil*, 1996. 75: 204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8663928/>
108. Weld, K.J., et al. Clinical significance of detrusor sphincter dyssynergia type in patients with posttraumatic spinal cord injury. *Urology*, 2000. 56: 565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018603/>
109. Rossier, A.B., et al. 5-microtransducer catheter in evaluation of neurogenic bladder function. *Urology*, 1986. 27: 371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3962062/>
110. Al-Ali, M., et al. A 10 year review of the endoscopic treatment of 125 spinal cord injured patients with vesical outlet obstruction: does bladder neck dyssynergia exist? *Paraplegia*, 1996. 34: 34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8848321/>
111. Bacsu, C.D., et al. Diagnosing detrusor sphincter dyssynergia in the neurological patient. *BJU Int*, 2012. 109 Suppl 3: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22458490/>
112. Lose, G., et al. Standardisation of urethral pressure measurement: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948719/>
113. Marks, B.K., et al. Videourodynamics: indications and technique. *Urol Clin North Am*, 2014. 41: 383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25063594/>
114. Virseda, M., et al. Reliability of ambulatory urodynamics in patients with spinal cord injuries. *Neurourol Urodyn*, 2013. 32: 387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23002043/>
115. Virseda-Chamorro, M., et al. Comparison of ambulatory versus video urodynamics in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2014. 52: 551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24663000/>
116. Geirsson, G., et al. The ice-water test--a simple and valuable supplement to routine cystometry. *Br J Urol*, 1993. 71: 681.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8343894/>
117. Geirsson, G., et al. Pressure, volume and infusion speed criteria for the ice-water test. *Br J Urol*, 1994. 73: 498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8012770/>
118. Kozomara, M., et al. Is Detrusor Contraction during Rapid Bladder Filling Caused by Cold or Warm Water? A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *J Urol*, 2018. 199: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751267/>
119. Al-Hayek, S., et al. The 50-year history of the ice water test in urology. *J Urol*, 2010. 183: 1686.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299050/>
120. Lapides, J. Neurogenic bladder. Principles of treatment. *Urol Clin North Am*, 1974. 1: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4428540/>

121. Riedl, C.R., et al. Electromotive administration of intravesical bethanechol and the clinical impact on acontractile detrusor management: introduction of a new test. *J Urol*, 2000. 164: 2108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11061937/>
122. Podnar, S., et al. Lower urinary tract dysfunction in patients with peripheral nervous system lesions. *Handb Clin Neurol*, 2015. 130: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003246/>
123. Ouyang, L., et al. Characteristics and survival of patients with end stage renal disease and spina bifida in the United States renal data system. *J Urol*, 2015. 193: 558.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25167993/>
124. Lane, G.I., et al. Clinical outcomes of non-surgical management of detrusor leak point pressures above 40 cm water in adults with congenital neurogenic bladder. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 1943.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29488655/>
125. Lawrenson, R., et al. Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neuroepidemiology*, 2001. 20: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11359083/>
126. Dangle, P.P., et al. Cystatin C-calculated Glomerular Filtration Rate-A Marker of Early Renal Dysfunction in Patients With Neuropathic Bladder. *Urology*, 2017. 100: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542858/>
127. Mingat, N., et al. Prospective study of methods of renal function evaluation in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Urology*, 2013. 82: 1032.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24001705/>
128. Averbeck, M.A., et al. Follow-up of the neuro-urological patient: a systematic review. *BJU Int*, 2015. 115 Suppl 6: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891319/>
129. St hrer, M., et al. Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients. *Eur Urol Update Series*, 1994. 3: 170. [No abstract available]. 36 NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
130. Apostolidis, A., et al., *Neurologic Urinary and Faecal Incontinence*, in *Incontinence 6th Edition*, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2017.
131. Chamberlain, J.D., et al. Mortality and longevity after a spinal cord injury: systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 2015. 44: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997873/>
132. Game, X., et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol*, 2008. 53: 613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804150/>
133. Frankel, H.L., et al. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. *Spinal Cord*, 1998. 36: 266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9589527/>
134. Jamil, F. Towards a catheter free status in neurogenic bladder dysfunction: a review of bladder management options in spinal cord injury (SCI). *Spinal Cord*, 2001. 39: 355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11464308/>
135. Thietje, R., et al. Mortality in patients with traumatic spinal cord injury: descriptive analysis of 62 deceased subjects. *J Spinal Cord Med*, 2011. 34: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118255/>
136. Hackler, R.H. A 25-year prospective mortality study in the spinal cord injured patient: comparison with the long-term living paraplegic. *J Urol*, 1977. 117: 486.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/850323/>
137. Rodrigues, P., et al. Involuntary detrusor contraction is a frequent finding in patients with recurrent urinary tract infections. *Urol Int*, 2014. 93: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011551/>
138. Bauer, S.B. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*, 2008. 23: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270749/>
139. Barbalias, G.A., et al. Critical evaluation of the Crede maneuver: a urodynamic study of 207 patients. *J Urol*, 1983. 130: 720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6887405/>
140. Reinberg, Y., et al. Renal rupture after the Crede maneuver. *J Pediatr*, 1994. 124: 279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8301439/>
141. Wyndaele, J.J., et al. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025021/>

142. Menon, E.B., et al. Bladder training in patients with spinal cord injury. *Urology*, 1992. 40: 425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1441039/>
143. Furusawa, K., et al. Incidence of symptomatic autonomic dysreflexia varies according to the bowel and bladder management techniques in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2011. 49: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20697419/>
144. Outcomes following traumatic spinal cord injury: clinical practice guidelines for health-care professionals. *J Spinal Cord Med*, 2000. 23: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17536300/>
145. El-Masri, W.S., et al. Long-term follow-up study of outcomes of bladder management in spinal cord injury patients under the care of the Midlands Centre for Spinal Injuries in Oswestry. *Spinal Cord*, 2012. 50: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21808256/>
146. Fall, M., et al. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. *Urol Clin North Am*, 1991. 18: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2017820/>
147. Vodusek, D.B., et al. Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. *Neurourol Urodyn*, 1986. 5: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4815623/>
148. Gross, T., et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2016. 69: 1102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831506/>
149. Vaughan, C.P., et al. Behavioral therapy for urinary symptoms in Parkinson's disease: A randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 1737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187552/>
150. Rees, J., et al. Bladder training for urinary tract symptoms in Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology*, 2020. 94: E1427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054791/> NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 37
151. Schneider, M.P., et al. Tibial Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194043/>
152. Booth, J., et al. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731583/>
153. Stampas, A., et al. Feasibility of self-administered neuromodulation for neurogenic bladder in spinal cord injury. *Int Neurourol J*, 2019. 23: 249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31607105/>
154. Liu, Y., et al. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation at Two Frequencies on Urinary Incontinence in Poststroke Patients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016. 95: 183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26259053/>
155. Guo, G.Y., et al. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation therapy in patients with urinary incontinence after stroke: A randomized sham controlled trial. *Medicine*, 2018. 97: e13702.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593142/>
156. Shen, S.X., et al. A retrospective study of neuromuscular electrical stimulation for treating women with post-stroke incontinence. *Medicine (United States)*, 2018. 97: e11264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952999/>
157. Araujo, T.G., et al. Transcutaneous tibial nerve home stimulation for overactive bladder in women with Parkinson's disease: A randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn*, 2021. 40: 538.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326648/>
158. Stampas, A., et al. Bladder neuromodulation in acute spinal cord injury via transcutaneous tibial nerve stimulation: Cystometrogram and autonomic nervous system evidence from a randomized control pilot trial. *Front Neurosci*, 2019. 13: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30837835/>
159. Stampas, A., et al. Safety, Feasibility, and Efficacy of Transcutaneous Tibial Nerve Stimulation in Acute Spinal Cord Injury Neurogenic Bladder: A Randomized Control Pilot Trial. *Neuromodulation*, 2019. 22: 716.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284350/>
160. Parittotokkaporn, S., et al. Non-invasive neuromodulation for bowel, bladder and sexual restoration following spinal cord injury: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020. 194: 105822.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334284/>

161. Daia, C., et al. Interferential electrical stimulation for improved bladder management following spinal cord injury. *Biomed Rep*, 2019. 11: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423306/>
162. McClurg, D., et al. Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis--a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705160/>
163. Ferreira, A.P.S., et al. A Controlled Clinical Trial On The Effects Of Exercise On Lower Urinary Tract Symptoms In Women With Multiple Sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932917/>
164. McClurg, D., et al. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourol Urodyn*, 2006. 25: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16637070/>
165. Ferreira, A.P., et al. Impact of a Pelvic Floor Training Program Among Women with Multiple Sclerosis: A Controlled Clinical Trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016. 95: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888662/>
166. Elmelund, M., et al. The effect of pelvic floor muscle training and intravaginal electrical stimulation on urinary incontinence in women with incomplete spinal cord injury: an investigator-blinded parallel randomized clinical trial. *Int Urogyn J*, 2018. 29: 1597.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29574482/>
167. Hagerty, J.A., et al. Intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction: a 22-year experience. *J Urol*, 2007. 178: 1680.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707024/>
168. Primus, G., et al. Restoration of micturition in patients with acontractile and hypocontractile detrusor by transurethral electrical bladder stimulation. *Neurourol Urodyn*, 1996. 15: 489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8857617/38> NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
169. Lombardi, G., et al. Clinical efficacy of intravesical electrostimulation on incomplete spinal cord patients suffering from chronic neurogenic non-obstructive retention: a 15-year single centre retrospective study. *Spinal Cord*, 2013. 51: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23147136/>
170. Nardone, R., et al. Transcranial magnetic stimulation and bladder function: A systematic review. *Clin Neurophys*, 2019. 130: 2032.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31541980/>
171. El-Habashy, H., et al. The effect of cortical versus sacral repetitive magnetic stimulation on lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*, 2020. 120: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31828602/>
172. Thomas, L.H., et al. Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008: Cd004462.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18254050/>
173. Yeo, L., et al. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21553114/>
174. Phe, V., et al. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol*, 2016. 13: 275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030526/>
175. Andersson, K.E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol*, 2011. 59: 377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168951/>
176. Bennett, N., et al. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *J Urol*, 2004. 171: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713802/>
177. Horstmann, M., et al. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn*, 2006. 25: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847942/>
178. Kennelly, M.J., et al. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. *Rev Urol*, 2008. 10: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18836537/>
179. Madersbacher, H., et al. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord*, 2013. 51: 432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23743498/>

180. Madhuvrata, P., et al. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2012. 62: 816.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22397851/>
181. Stohrer, M., et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*, 2009. 56: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403235/>
182. Mehnert, U., et al. The management of urinary incontinence in the male neurological patient. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 586.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25389549/>
183. Stothers, L., et al. An integrative review of standardized clinical evaluation tool utilization in anticholinergic drug trials for neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Spinal Cord*, 2016. 31: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241452/>
184. Amend, B., et al. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol*, 2008. 53: 1021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243516/>
185. Cameron, A.P. Pharmacologic therapy for the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955901/>
186. Menarini, M., et al. Trosipium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006. 44: 623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17190372/>
187. Nardulli, R., et al. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2012. 25: 35s.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652160/>
188. Tijnagel, M.J., et al. Real life persistence rate with antimuscarinic treatment in patients with idiopathic or neurogenic overactive bladder: a prospective cohort study with solifenacin. *BMC Urol*, 2017. 17: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403849/> NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 39
189. Cameron, A.P., et al. Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. *J Urol*, 2009. 182: 1062.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616807/>
190. Isik, A.T., et al. Trosipium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging*, 2009. 13: 672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19657549/>
191. Ethans, K.D., et al. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *J Spinal Cord Med*, 2004. 27: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15478523/>
192. McKeage, K. Propiverine: A review of its use in the treatment of adults and children with overactive bladder associated with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity, and in men with lower urinary tract symptoms. *Clin Drug Invest*, 2013. 33: 71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23288694/>
193. Nicholas, R.S., et al. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: Cd004193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19160231/>
194. van Rey, F., et al. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study. *Adv Urol*, 2011. 2011: 834753.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21687581/>
195. Bycroft, J., et al. The effect of darifenacin on neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn* 2003. 22: A190.
<https://www.ics.org/Abstracts/Publish/41/000190.pdf>
196. Carl, S., et al. Darifenacin is also effective in neurogenic bladder dysfunction (multiple sclerosis). *Urology*, 2006. 68 250.
[https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(06\)01724-9/fulltext](https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(06)01724-9/fulltext)
197. Amarenco, G., et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *Neurourol Urodyn*, 2015. 29: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714009/>
198. Zesiewicz, T.A., et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015. 21: 514.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814050/>
199. Kaga, K., et al. Urodynamic efficacy of fesoterodine for the treatment of neurogenic detrusor overactivity and/or low compliance bladder. *Int J Urol*, 2020. 27: 899.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32767525/>

200. Yonguc, T., et al. Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease. *World J Urol*, 2020. 38: 2013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31642953/>
201. Sakakibara, R., et al. Imidafenacin on bladder and cognitive function in neurologic OAB patients. *Clin Auton Res*, 2013. 23: 189.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820664/>
202. Sugiyama, H., et al. Effect of imidafenacin on the urodynamic parameters of patients with indwelling bladder catheters due to spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2017. 55: 187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27897185/>
203. Stohrer, M., et al. Efficacy and tolerability of propiverine hydrochloride extended-release compared with immediate-release in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord*, 2013. 51: 419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23338657/>
204. Schroder, A., et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 582.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754454/>
205. Dmochowski, R.R., et al. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: A systematic literature review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*, 2021. 40: 28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098213/>
206. El Helou, E., et al. The use of mirabegron in neurogenic bladder: a systematic review. *World J Urol*, 2020. 38: 2435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802206/>
207. Glykas, I., et al. B3 agonists or anticholinergics in the treatment of the lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis?-A randomized study. *World J Urol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33386947/> 40 NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
208. Krhut, J., et al. Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity- Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 2226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29603781>
209. Welk, B., et al. A pilot randomized-controlled trial of the urodynamic efficacy of mirabegron for patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 2810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168626/>
210. Chen, S.F., et al. Therapeutic efficacy of low-dose (25mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases. *Low Urin Tract Symp*, 2018. 11: O53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380517/>
211. Peyronnet, B., et al. Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: A retrospective cohort. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018. 57: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037689/>
212. Cho, S.Y., et al. Mirabegron for treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease: A double-blind, randomized placebo-controlled trial (Parkinson's Disease Overactive bladder Mirabegron, PaDoMi Study). *Neurourol Urodyn*, 2021. 40: 286.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389776/>
213. Zachariou, A., et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. *Can J Urol*, 2017. 24: 9107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29260636/>
214. Abo Youssef, N., et al. Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2017. 119: 515.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058780/>
215. Francomano, D., et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest*, 2017. 40: 275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752863/>
216. Phe, V., et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: A systematic review: A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653737/>
217. Barendrecht, M.M., et al. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU Int*, 2007. 99: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17233798/>

218. Apostolidis, A. Taming the cannabinoids: new potential in the pharmacologic control of lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol*, 2012. 61: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21996529/>
219. Gratzke, C., et al. Effects of cannabimimetic, a novel selective cannabinoid 2 receptor agonist, on bladder function in normal rats. *Eur Urol*, 2010. 57: 1093.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207474/>
220. Abrams, P., et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. *J Urol*, 2003. 170: 1242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501734/>
221. Gomes, C.M., et al. Neurological status predicts response to alpha-blockers in men with voiding dysfunction and Parkinson's disease. *Clinics*, 2014. 69: 817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25627993/>
222. Moon, K.H., et al. A 12-week, open label, multi-center study to evaluate the clinical efficacy and safety of silodosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder. *Low Urin Tract Symp*, 2015. 7: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663648/>
223. Tornic, J., et al. Alpha-blockers for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 1482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099113/>
224. Sung, H.H., et al. Efficacy and safety of naftopidil in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: An 8-week, active-controlled, stratified-randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, noninferiority, multicenter design. *Int Neurourol J*, 2020. 24: 163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615679/NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2022>
225. Guttmann, L., et al. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia*, 1966. 4: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5969402/>
226. Lapides, J., et al. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol*, 1972. 107: 458.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5010715/>
227. Elliott, C.S., et al. Validation of Upper Extremity Motor Function as a Key Predictor of Bladder Management After Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019. 100: 1939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31348899/>
228. Wyndaele, J.J. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? *Spinal Cord*, 2002. 40: 432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12185603/>
229. Prieto-Fingerhut, T., et al. A study comparing sterile and nonsterile urethral catheterization in patients with spinal cord injury. *Rehabil Nurs*, 1997. 22: 299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9416190/>
230. Jamison, J., et al. Catheter policies for management of long term voiding problems in adults with neurogenic bladder disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 11: CD004375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249436/>
231. Corona, L.E., et al. Intermittent catheterization and urinary tract infection in multiple sclerosis patients. *Can J Urol*, 2020. 27: 10294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861254/>
232. Crescenze, I.M., et al. Predictors of low urinary quality of life in spinal cord injury patients on clean intermittent catheterization. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 1332.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30912199/233>
233. Patel, D.P., et al. Reasons for cessation of clean intermittent catheterization after spinal cord injury: Results from the Neurogenic Bladder Research Group spinal cord injury registry. *Neurourology and Urodynamics*, 2020. 39: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578784/>
234. Goetz, L.L., et al. International Spinal Cord Injury Urinary Tract Infection Basic Data Set. *Spinal Cord*, 2013. 51: 700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896666/>
235. Bakke, A., et al. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. *Br J Urol*, 1997. 79: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9043503/>
236. Günther, M., et al. Auswirkungen des aseptischen intermittierenden Katheterismus auf die männliche Harnröhre. *Der Urologe B*, 2001. 41: 359.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s001310170044>

237. Kurze, I., et al. Intermittent Catheterisation and Prevention of Urinary Tract Infections in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction – Best PracticeAn Overview. [German]. Aktuelle Neurol, 2015. 42: 515. [No abstract available].
238. Waller, L., et al. Clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: long-term followup of a hydrophilic low friction technique. J Urol, 1995. 153: 345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7815579/>
239. Wyndaele, J.J. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. Spinal Cord, 2002. 40: 536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235537/>
240. Woodbury, M.G., et al. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. Can J Urol, 2008. 15: 4065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18570710/>
241. Bennett, C.J., et al. Comparison of bladder management complication outcomes in female spinal cord injury patients. J Urol, 1995. 153: 1458.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7714965/>
242. Chao, R., et al. Fate of upper urinary tracts in patients with indwelling catheters after spinal cord injury. Urology, 1993. 42: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8379025/>
243. Larsen, L.D., et al. Retrospective analysis of urologic complications in male patients with spinal cord injury managed with and without indwelling urinary catheters. Urology, 1997. 50: 4
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9301708/> 42 NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
244. Mitsui, T., et al. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics?. A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. Eur Urol, 2000. 38: 434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025382/>
245. Weld, K.J., et al. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. J Urol, 2000. 163: 768.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687973/>
246. Weld, K.J., et al. Influences on renal function in chronic spinal cord injured patients. J Urol, 2000. 164: 1490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025689/>
247. West, D.A., et al. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. Urology, 1999. 53: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933042/>
248. Lavelle, R.S., et al. Quality of life after suprapubic catheter placement in patients with neurogenic bladder conditions. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197729/>
249. Hollingsworth, J.M., et al. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2013. 159: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24042368/>
250. Buyse, G., et al. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. J Urol, 1998. 160: 892.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9720583/>
251. Di Stasi, S.M., et al. Intravesical oxybutynin: mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyl oxybutynin. J Urol, 2001. 166: 2232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11696741/>
252. Haferkamp, A., et al. Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients. Spinal Cord, 2000. 38: 250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10822396/>
253. Pannek, J., et al. Combined intravesical and oral oxybutynin chloride in adult patients with spinal cord injury. Urology, 2000. 55: 358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699610/>
254. Giannantoni, A., et al. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. J Urol, 2004. 172: 240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15201783/>
255. Kim, J.H., et al. Intravesical resiniferatoxin for refractory detrusor hyperreflexia: a multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial. J Spinal Cord Med, 2003. 26: 358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14992337/>

256. Phe, V., et al. Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28618110/>
257. Del Popolo, G., et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol*, 2008. 53: 1013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950989/>
258. Reitz, A., et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*, 2004. 45: 510.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041117/>
259. Yuan, H., et al. Efficacy and Adverse Events Associated With Use of OnabotulinumtoxinA for Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity: A Meta-Analysis. *Int Neurourol J*, 2017. 21:53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361515/>
260. Cheng, T., et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, 2016. 11: e0159307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27463810/>
261. Wagle Shukla, A., et al. Botulinum Toxin Therapy for Parkinson's Disease. *Semin Neurol*, 2017. 37:193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511260/>
262. Wu, S.-J., et al. Clinical outcomes of botulinum toxin A management for neurogenic detrusor overactivity: meta-analysis. *Renal Failure*, 2019. 41: 937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599184/> NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 43
263. Koschorke, M., et al. Intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for refractory neurogenic detrusor overactivity incontinence: do we need urodynamic investigation for outcome assessment? *BJU Int*, 2017. 120: 848.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28771936/>
264. Ginsberg, D., et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*, 2012. 187: 2131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503020/>
265. Grosse, J., et al. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol*, 2005. 47: 653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15826758/>
266. Rovner, E., et al. Long-Term Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Who Completed 4 Years of Treatment. *J Urol.*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27091236/>
267. Ni, J., et al. Is repeat Botulinum Toxin A injection valuable for neurogenic detrusor overactivity-A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 542.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28745818/>
268. Michel, F., et al. Botulinum toxin type A injection after failure of augmentation enterocystoplasty performed for neurogenic detrusor overactivity: preliminary results of a salvage strategy. The ENTEROTOX study. *Urology*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926380/>
269. Toia, B., et al. The efficacy of onabotulinumtoxinA in patients with previous failed augmentation cystoplasty: Cohort series and literature review. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 1831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572987/>
270. Bottet, F., et al. Switch to Abobotulinum toxin A may be useful in the treatment of neurogenic detrusor overactivity when intradetrusor injections of Onabotulinum toxin A failed. *Neurourol Urodyn*, 2017. 21: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431196/>
271. Leu, R., et al. Complications of Botox and their Management. *Curr Urol Rep*, 2018. 19: 90.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194497/>
272. Tullman, M., et al. Low-dose onabotulinumtoxinA improves urinary symptoms in noncatheterizing patients with MS. *Neurology*, 2018. 91: e657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30030330/>
273. Tyagi, P., et al. Past, Present and Future of Chemodenervation with Botulinum Toxin in the Treatment of Overactive Bladder. *J Urol*, 2017. 197: 982.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871929/>
274. Young, M.J., et al. Another Therapeutic Role for Intravesical Botulinum Toxin: Patients with Longstay Catheters and Refractory Bladder Pain and Catheter Bypass Leakage. *Eur Urol Focus*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392867/>

275. Dykstra, D.D., et al. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a doubleblind study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1990. 71: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2297305/>
276. Schurch, B., et al. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol*, 1996. 155: 1023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583552/>
277. Huang, M., et al. Effects of botulinum toxin A injections in spinal cord injury patients with detrusor overactivity and detrusor sphincter dyssynergia. *J Rehabil Med*, 2016. 48: 683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27563834/>
278. Utomo, E., et al. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 5: Cd004927.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859260/>
279. Chancellor, M.B., et al. Prospective comparison of external sphincter balloon dilatation and prosthesis placement with external sphincterotomy in spinal cord injured men. *Arch Phys Med Rehabil*, 1994. 75: 297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8129583/>
280. Bennett, J.K., et al. Collagen injections for intrinsic sphincter deficiency in the neuropathic urethra. *Paraplegia*, 1995. 33: 697.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8927407/>
281. Block, C.A., et al. Long-term efficacy of periurethral collagen injection for the treatment of urinary incontinence secondary to myelomeningocele. *J Urol*, 2003. 169: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478183/> 44 NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
282. Schurch, B., et al. Intraurethral sphincter prosthesis to treat hyporeflexic bladders in women: does it work? *BJU Int*, 1999. 84: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10532973/>
283. Reuvers, S.H.M., et al. Heterogeneity in reporting on urinary outcome and cure after surgical interventions for stress urinary incontinence in adult neuro-urological patients: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 554.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792081/>
284. Barthold, J.S., et al. Results of the rectus fascial sling and wrap procedures for the treatment of neurogenic sphincteric incontinence. *J Urol*, 1999. 161: 272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037423/>
285. Gormley, E.A., et al. Pubovaginal slings for the management of urinary incontinence in female adolescents. *J Urol*, 1994. 152: 822.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8022024/>
286. Kakizaki, H., et al. Fascial sling for the management of urinary incontinence due to sphincter incompetence. *J Urol*, 1995. 153: 644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7861504/>
287. Mingin, G.C., et al. The rectus myofascial wrap in the management of urethral sphincter incompetence. *BJU Int*, 2002. 90: 550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12230615/>
288. Abdul-Rahman, A., et al. Long-term outcome of tension-free vaginal tape for treating stress incontinence in women with neuropathic bladders. *BJU Int*, 2010. 106: 827.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132201/>
289. Losco, G.S., et al. Long-term outcome of transobturator tape (TOT) for treatment of stress urinary incontinence in females with neuropathic bladders. *Spinal Cord*, 2015. 53: 544.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917951/>
290. El-Azab, A.S., et al. Midurethral slings versus the standard pubovaginal slings for women with neurogenic stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*, 2015. 26: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25315169/>
291. Musco, S., et al. Efficacy and Safety of Surgical Treatments for Neurogenic Stress Urinary Incontinence in Adults: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509413/>
292. Athanasopoulos, A., et al. Treating stress urinary incontinence in female patients with neuropathic bladder: the value of the autologous fascia rectus sling. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22821050/>
293. Groen, L.A., et al. The AdVance male sling as a minimally invasive treatment for intrinsic sphincter deficiency in patients with neurogenic bladder sphincter dysfunction: a pilot study. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 1284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847896/>

294. Mehnert, U., et al. Treatment of neurogenic stress urinary incontinence using an adjustable continence device: 4-year followup. *J Urol*, 2012. 188: 2274.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083648/>
295. Daneshmand, S., et al. Puboprosthetic sling repair for treatment of urethral incompetence in adult neurogenic incontinence. *J Urol*, 2003. 169: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478135/>
296. Herschorn, S., et al. Fascial slings and bladder neck tapering in the treatment of male neurogenic incontinence. *J Urol*, 1992. 147: 1073.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1552586/>
297. Light, J.K., et al. Use of the artificial urinary sphincter in spinal cord injury patients. *J Urol*, 1983. 130: 1127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6644893/>
298. Farag, F., et al. Surgical treatment of neurogenic stress urinary incontinence: A systematic review of quality assessment and surgical outcomes. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327633/>
299. Kim, S.P., et al. Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters: a 10-year retrospective review from the University of Michigan. *J Urol*, 2008. 179: 1912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353376/>
300. Wang, R., et al. Long-term outcomes after primary failures of artificial urinary sphincter implantation. *Urology*, 2012. 79: 922.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305763/> NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 45
301. Guillot-Tantay, C., et al. [Male neurogenic stress urinary incontinence treated by artificial urinary sphincter AMS 800TM (Boston Scientific, Boston, USA): Very long-term results (>25 years)]. *Progres Urol*, 2018. 28: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102375/>
302. Fournier, G., et al. Robotic-assisted laparoscopic implantation of artificial urinary sphincter in women with intrinsic sphincter deficiency incontinence: initial results. *Urology*, 2014. 84: 1094.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443911/>
303. Biarreau, X., et al. Robot-assisted laparoscopic approach for artificial urinary sphincter implantation in 11 women with urinary stress incontinence: surgical technique and initial experience. *Eur Urol*, 2015. 67: 937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582931/>
304. Peyronnet, B., et al. Artificial urinary sphincter implantation in women with stress urinary incontinence: preliminary comparison of robot-assisted and open approaches. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431841/>
305. Phe, V., et al. Stress urinary incontinence in female neurological patients: long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter (AMS 800(TM)) implantation. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 764.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080729/>
306. Scott, K.A., et al. Use of Artificial Urinary Sphincter and Slings to Manage Neurogenic Bladder Following Spinal Cord Injury-Is It Safe? *Curr Bladder Dysf Rep*, 2017. 12: 311.
<https://www.researchgate.net/publication/319366606>
307. Tricard, T., et al. Outcomes of artificial urinary sphincter in female with neurological stress urinary incontinence: a long-term follow-up. *World J Urol*, 2021. 39: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052128/>
308. Gasmi, A., et al. Long-term outcomes of artificial urinary sphincter in female patients with spina bifida. *Neurourol Urodyn*, 2021. 40: 412.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197064/>
309. Ammirati, E., et al. Management of male and female neurogenic stress urinary incontinence in spinal cord injured (SCI) patients using adjustable continence therapy. *Urologia*, 2017. 0: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525663/>
310. Ronzi, Y., et al. Neurogenic stress urinary incontinence: is there a place for Adjustable Continence Therapy (ACTTM and ProACTTM, Uromedica, Plymouth, MN, USA)? A retrospective multicenter study. *Spinal Cord*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30626977/>
311. Janknegt, R.A., et al. Electrically stimulated gracilis sphincter for treatment of bladder sphincter incontinence. *Lancet*, 1992. 340: 1129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1359213/>
312. Chancellor, M.B., et al. Gracilis muscle transposition with electrical stimulation for sphincteric incontinence: a new approach. *World J Urol*, 1997. 15: 320.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9372585/>

313. Chancellor, M.B., et al. Gracilis urethromyoplasty--an autologous urinary sphincter for neurologically impaired patients with stress incontinence. *Spinal Cord*, 1997. 35: 546.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9267922/>
314. Donnahoo, K.K., et al. The Young-Dees-Leadbetter bladder neck repair for neurogenic incontinence. *J Urol*, 1999. 161: 1946.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10332478/>
315. Kropp, K.A., et al. Urethral lengthening and reimplantation for neurogenic incontinence in children. *J Urol*, 1986. 135: 533.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3944902/>
316. Salle, J.L., et al. Urethral lengthening with anterior bladder wall flap (Pippi Salle procedure): modifications and extended indications of the technique. *J Urol*, 1997. 158: 585.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224369/>
317. Rawashdeh, Y.F., et al. International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22532368/>
318. Wyndaele, J.-J., et al. Surgical management of the neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol*, 2018. 26:1569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680953/> 46 NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
319. Moisey, C.U., et al. Results of transurethral resection of prostate in patients with cerebrovascular disease. *Br J Urol*, 1978. 50: 539.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/88982/>
320. Roth, B., et al. Benign prostatic obstruction and parkinson's disease--should transurethral resection of the prostate be avoided? *J Urol*, 2009. 181: 2209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296974/>
321. Elsaesser, E., et al. Urological operations for improvement of bladder voiding in paraplegic patients. *Paraplegia*, 1972. 10: 68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5039331/>
322. Cornejo-Davila, V., et al. Incidence of Urethral Stricture in Patients With Spinal Cord Injury Treated With Clean Intermittent Self-Catheterization. *Urology*, 2017. 99: 260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566143/>
323. Perkash, I. Ablation of urethral strictures using contact chisel crystal firing neodymium:YAG laser. *J Urol*, 1997. 157: 809.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072572/>
324. Schurch, B., et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*, 2005. 174: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947626/>
325. Madersbacher, H., et al. Twelve o'clock sphincterotomy: technique, indications, results. (Abbreviated report). *Urol Int*, 1975. 30: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1118951/>
326. Perkash, I. Laser sphincterotomy and ablation of the prostate using a sapphire chisel contact tip firing neodymium:YAG laser. *J Urol*, 1994. 152: 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966667/>
327. Noll, F., et al. Transurethral sphincterotomy in quadriplegic patients: long-term-follow-up. *Neurourol Urodyn*, 1995. 14: 351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7581471/>
328. Derry, F., et al. Audit of bladder neck resection in spinal cord injured patients. *Spinal Cord*, 1998. 36: 345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9601115/>
329. Perkash, I. Use of contact laser crystal tip firing Nd:YAG to relieve urinary outflow obstruction in male neurogenic bladder patients. *J Clin Laser Med Surg*, 1998. 16: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728128/>
330. Chancellor, M.B., et al. Long-term followup of the North American multicenter UroLume trial for the treatment of external detrusor-sphincter dyssynergia. *J Urol*, 1999. 161: 1545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210393/>
331. Seoane-Rodriguez, S., et al. Long-term follow-up study of intraurethral stents in spinal cord injured patients with detrusor-sphincter dyssynergia. *Spinal Cord*, 2007. 45: 621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17211463/>

332. Gajewski, J.B., et al. Removal of UroLume endoprosthesis: experience of the North American Study Group for detrusor-sphincter dyssynergia application. *J Urol*, 2000. 163: 773.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687974/>
333. Wilson, T.S., et al. UroLume stents: lessons learned. *J Urol*, 2002. 167: 2477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992061/>
334. Abdul-Rahman, A., et al. A 20-year follow-up of the mesh wallstent in the treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. *BJU Int*, 2010. 106: 1510.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500511/>
335. Pannek, J., et al. Clinical usefulness of the memokath stent as a second-line procedure after sphincterotomy failure. *J Endourol*, 2011. 25: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20977372/>
336. Polguet, T., et al. [Treatment of detrusor-striated sphincter dyssynergia with permanent nitinol urethral stent: results after a minimum follow-up of 2 years]. *Prog Urol*, 2012. 22: 1058.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182120/>
337. van der Merwe, A., et al. Outcome of dual flange metallic urethral stents in the treatment of neuropathic bladder dysfunction after spinal cord injury. *J Endourol*, 2012. 26: 1210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22519741/>
338. Brindley, G.S. An implant to empty the bladder or close the urethra. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1977. 40: 358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/406364/NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2022 47>
339. Krasmik, D., et al. Urodynamic results, clinical efficacy, and complication rates of sacral intradural deafferentation and sacral anterior root stimulation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction resulting from complete spinal cord injury. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 1202.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038405/>
340. Benard, A., et al. Comparative cost-effectiveness analysis of sacral anterior root stimulation for rehabilitation of bladder dysfunction in spinal cord injured patients. *Neurosurgery*, 2013. 73: 600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23787880/>
341. Martens, F.M., et al. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328472/>
342. Krebs, J., et al. Long-term course of sacral anterior root stimulation in spinal cord injured individuals: The fate of the detrusor. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 1596.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27778371/>
343. Krebs, J., et al. Charcot arthropathy of the spine in spinal cord injured individuals with sacral deafferentation and anterior root stimulator implantation. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524388/>
344. Nagib, A., et al. Successful control of selective anterior sacral rhizotomy for treatment of spastic bladder and ureteric reflux in paraplegics. *Med Serv J Can*, 1966. 22: 576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5966992/>
345. Schneidau, T., et al. Selective sacral rhizotomy for the management of neurogenic bladders in spina bifida patients: long-term followup. *J Urol*, 1995. 154: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7609174/>
346. Young, B., et al. Percutaneous sacral rhizotomy for neurogenic detrusor hyperreflexia. *J Neurosurg*, 1980. 53: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7411212/>
347. Koldewijn, E.L., et al. Bladder compliance after posterior sacral root rhizotomies and anterior sacral root stimulation. *J Urol*, 1994. 151: 955.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8126835/>
348. Singh, G., et al. Intravesical oxybutynin in patients with posterior rhizotomies and sacral anterior root stimulators. *Neurourol Urodyn*, 1995. 14: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7742851/>
349. Van Kerrebroeck, P.E., et al. Results of the treatment of neurogenic bladder dysfunction in spinal cord injury by sacral posterior root rhizotomy and anterior sacral root stimulation. *J Urol*, 1996. 155: 1378.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632580/>
350. Kutzemberger, J.S. Surgical therapy of neurogenic detrusor overactivity (hyperreflexia) in paraplegic patients by sacral deafferentation and implant driven micturition by sacral anterior root stimulation: methods, indications, results, complications, and future prospects. *Acta Neurochir*, 2007. 97: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17691394/>

351. Bhadra, N., et al. Selective suppression of sphincter activation during sacral anterior nerve root stimulation. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835425/>
352. Kirkham, A.P., et al. Neuromodulation through sacral nerve roots 2 to 4 with a Finetech-Brindley sacral posterior and anterior root stimulator. *Spinal Cord*, 2002. 40: 272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12037708/>
353. Schumacher, S., et al. Extradural cold block for selective neurostimulation of the bladder: development of a new technique. *J Urol*, 1999. 161: 950.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022732/>
354. Greenberg, D.R., et al. Sacral Nerve Stimulation in Parkinson's Disease Patients With Overactive Bladder Symptoms. *Urology*, 2020. 144: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681915/>
355. Kessler, T.M., et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2010. 58: 865.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934242/>
356. van Ophoven, A., et al. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Sacral Neuromodulation (SNM) in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction (nLUTD): Over 20 Years' Experience and Future Directions. *Adv Ther*, 2021. 38: 1987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33713279/>
357. J rg, E., et al. Deep brain stimulation effects on lower urinary tract function: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020. 79: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889502/> 48 NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
358. Zhang, Y.H., et al. Enveloping the bladder with displacement of flap of the rectus abdominis muscle for the treatment of neurogenic bladder. *J Urol*, 1990. 144: 1194.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2146404/>
359. Stenzl, A., et al. Restoration of voluntary emptying of the bladder by transplantation of innervated free skeletal muscle. *Lancet*, 1998. 351: 1483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605805/>
360. Gakis, G., et al. Functional detrusor myoplasty for bladder acontractility: long-term results. *J Urol*, 2011. 185: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168866/>
361. Ninkovic, M., et al. The latissimus dorsi detrusor myoplasty for functional treatment of bladder acontractility. *Clin Plast Surg*, 2012. 39: 507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036300/>
362. Duel, B.P., et al. Alternative techniques for augmentation cystoplasty. *J Urol*, 1998. 159: 998.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474216/>
363. Snow, B.W., et al. Bladder autoaugmentation. *Urol Clin North Am*, 1996. 23: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8659030/>
364. Stohrer, M., et al. Bladder auto-augmentation--an alternative for enterocystoplasty: preliminary results. *Neurourol Urodyn*, 1995. 14: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7742844/>
365. Stohrer, M., et al. Bladder autoaugmentation in adult patients with neurogenic voiding dysfunction. *Spinal Cord*, 1997. 35: 456.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9232751/>
366. Vainrib, M., et al. Differences in urodynamic study variables in adult patients with neurogenic bladder and myelomeningocele before and after augmentation enterocystoplasty. *Neurourol Urodyn*, 2013. 32: 250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965686/>
367. Krebs, J., et al. Functional outcome of supratrigonal cystectomy and augmentation ileocystoplasty in adult patients with refractory neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524480/>
368. Hoen, L., et al. Long-term effectiveness and complication rates of bladder augmentation in patients with neurogenic bladder dysfunction: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2017. 07: 07.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169459/>
369. Myers, J.B., et al. The effects of augmentation cystoplasty and botulinum toxin injection on patient-reported bladder function and quality of life among individuals with spinal cord injury performing clean intermittent catheterization. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30375055/>

370. Mitsui, T., et al. Preoperative renal scar as a risk factor of postoperative metabolic acidosis following ileocystoplasty in patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord*, 2014. 52: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469144/>
371. Perrouin-Verbe, M.A., et al. Long-term functional outcomes of augmentation cystoplasty in adult spina bifida patients: A single-center experience in a multidisciplinary team. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350892/>
372. Frainey, B.T., et al. Complications of Pediatric Bladder Reconstruction in the Adult Patient. *Curr Bladder Dysf Rep*, 2020. 15: 173.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11884-020-00584-2>
373. Moreno, J.G., et al. Improved quality of life and sexuality with continent urinary diversion in quadriplegic women with umbilical stoma. *Arch Phys Med Rehabil*, 1995. 76: 758.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7632132/>
374. Peterson, A.C., et al. Urinary diversion in patients with spinal cord injury in the United States. *Urology*, 2012. 80: 1247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206770/>
375. Sylora, J.A., et al. Intermittent self-catheterization by quadriplegic patients via a catheterizable Mitrofanoff channel. *J Urol*, 1997. 157: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976213/>
376. Van Savage, J.G., et al. Transverse retubularized sigmoidovesicostomy continent urinary diversion to the umbilicus. *J Urol*, 2001. 166: 644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11458110/>NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 49
377. Vanni, A.J., et al. Ileovesicostomy for the neurogenic bladder patient: outcome and cost comparison of open and robotic assisted techniques. *Urology*, 2011. 77: 1375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21146864/>
378. Wiener, J.S., et al. Bladder augmentation versus urinary diversion in patients with spina bifida in the United States. *J Urol*, 2011. 186: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575969/>
379. Cheng, P.J., et al. Contemporary multicenter outcomes of continent cutaneous ileocecocystoplasty in the adult population over a 10-year period: A Neurogenic Bladder Research Group study. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 1771.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506711/>
380. Phe, V., et al. Continent catheterizable tubes/stomas in adult neuro-urological patients: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139848/>
381. Atan, A., et al. Advantages and risks of ileovesicostomy for the management of neuropathic bladder. *Urology*, 1999. 54: 636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510920/>
382. Cass, A.S., et al. A 22-year followup of ileal conduits in children with a neurogenic bladder. *J Urol*, 1984. 132: 529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6471190/>
383. Hald, T., et al. Vesicostomy--an alternative urine diversion operation. Long term results. *Scand J Urol Nephrol*, 1978. 12: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/725543/>
384. Schwartz, S.L., et al. Incontinent ileo-vesicostomy urinary diversion in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol*, 1994. 152: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8201699/>
385. Sakhri, R., et al. [Laparoscopic cystectomy and ileal conduit urinary diversion for neurogenic bladders and related conditions. Morbidity and better quality of life]. *Prog Urol*, 2015. 25: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25726693/>
386. Akakpo, W., et al. Outcomes of ileal conduit urinary diversion in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 771.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951678/>
387. Mazouin, C., et al. Robot-assisted cystectomy and ileal conduit for neurogenic bladder : comparison of extracorporeal vs intracorporeal urinary diversion. *J Endourol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33499755/>
388. Herschorn, S., et al. Urinary undiversion in adults with myelodysplasia: long-term followup. *J Urol*, 1994. 152: 329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8015064/>

389. Mukai, S., et al. Retrospective study for risk factors for febrile UTI in spinal cord injury patients with routine concomitant intermittent catheterization in outpatient settings. *Spinal Cord*, 2016. 54: 69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458969/>
390. Vasudeva, P., et al. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460489/>
391. Lenherr, S.M., et al. Glycemic Control and Urinary Tract Infections in Women with Type 1 Diabetes: Results from the DCCT/EDIC. *J Urol*, 2016. 196: 1129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27131462/>
392. Bakke, A., et al. Bacteriuria in patients treated with clean intermittent catheterization. *Scand J Infect Dis*, 1991. 23: 577.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1767253/>
393. Waites, K.B., et al. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 1993. 74: 691.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8328888/>
394. Nicolle, L.E., et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005. 40: 643.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714408/>
395. Wang, W., et al. A risk prediction model of urinary tract infections for patients with neurogenic bladder. *Int J Neurosci*, 2021. 131: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075472/> 50 NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
396. Pannek, J. Treatment of urinary tract infection in persons with spinal cord injury: guidelines, evidence, and clinical practice. A questionnaire-based survey and review of the literature. *J Spinal Cord Med*, 2011. 34: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21528621/>
397. Alavinia, S.M., et al. Enhancing quality practice for prevention and diagnosis of urinary tract infection during inpatient spinal cord rehabilitation. *J Spinal Cord Med*, 2017. 40: 803.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872426/>
398. Deville, W.L., et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol*, 2004. 4: 4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15175113/>
399. Hoffman, J.M., et al. Nitrite and leukocyte dipstick testing for urinary tract infection in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 2004. 27: 128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15162883/>
400. Biering-Sorensen, F., et al. Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention. *Drugs*, 2001. 61: 1275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511022/>
401. Everaert, K., et al. Urinary tract infections in spinal cord injury: prevention and treatment guidelines. *Acta Clin Belg*, 2009. 64: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19810421/>
402. Clark, R., et al. The ability of prior urinary cultures results to predict future culture results in neurogenic bladder patients. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 2645.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29799144/>
403. Pannek, J., et al. Treatment of Complicated Urinary Tract Infections in Individuals with Chronic Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Are Antibiotics Mandatory? *Urol Int*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649808/>
404. Del Popolo, G., et al. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl*, 2018. 9: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974728/>
405. Jia, C., et al. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2013. 51: 487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357928/>
406. Waites, K.B., et al. Evaluation of 3 methods of bladder irrigation to treat bacteriuria in persons with neurogenic bladder. *J Spinal Cord Med*, 2006. 29: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859225/>
407. Gallien, P., et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Mult Scler*, 2014. 20: 1252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402038/>

408. Toh, S.L., et al. Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTTU]: a randomised controlled trial. *Spinal Cord*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814670/>
409. Lee, B.S., et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: Cd003265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076896/>
410. Günther, M., et al. Harnwegsinfektprophylaxe. Urinans uerung mittels L-Methionin bei neurogener Blasenfunktionsst rung. *Urologe B*, 2002. 42: 218.
https://www.iqwig.de/download/a04-02_abschlussbericht_l-methionin_bei_neurogenen_blasenstoerungen.pdf
411. Hachen, H.J. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol*, 1990. 143: 759.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2179584/>
412. Krebs, J., et al. Effects of oral immunomodulation therapy on urinary tract infections in individuals with chronic spinal cord injury-A retrospective cohort study. *Neurourol Urodyn*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350886/>
413. Poirier, C., et al. Prevention of urinary tract infections by antibiotic cycling in spinal cord injury patients and low emergence of multidrug resistant bacteria. *Med Mal Infect*, 2016. 16: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321478/>
414. Darouiche, R.O., et al. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology*, 2011. 78: 341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683991/> NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 51
415. Pannek, J., et al. Usefulness of classical homeopathy for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections in individuals with chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction. *J Spinal Cord Med*, 2018: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29485355/>
416. Cox, L., et al. Gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on intermittent catheterization. *Can Urol Assoc J*, 2017. 11: E350.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29382457/>
417. Pannek, J., et al. Usefulness of classical homoeopathy for the prevention of urinary tract infections in patients with neurogenic bladder dysfunction: A case series. *Indian J Res Homoeopathy*, 2014. 8: 31.
<https://www.ijrh.org/article.asp?issn=0974-7168;year=2014;volume=8;issue=1;spage=31;epage=36>
418. ; aulast=Pannek 418. Rees, P.M., et al. Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet*, 2007. 369: 512.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17292771/>
419. Lombardi, G., et al. Management of sexual dysfunction due to central nervous system disorders: a systematic review. *BJU Int*, 2015. 115 Suppl 6: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599613/>
420. Jungwirth, A., et al., EAU Guidelines on Male Infertility, in Presented at the 30th Annual Congress in Madrid. 2015.
<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Infertility-20151.pdf>
421. Hatzimouratidis, K., et al., EAU guidelines on Male Sexual Dysfunction and Premature Ejaculation., in Presented at the 30th Annual Congress in Madrid. 2014.
https://uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction_LR.pdf
422. Foley, F.W., Sexuality, In: Multiple Sclerosis: A Guide for Families K. RC., Editor. 2006, Demos Medical Publishing: New York, USA.
423. Annon, J.S., PLISSIT Therapy in Handbook of Innovative Psychotherapies. , R. Corsini, Editor. 1981, Wiley & Sons: New York.
424. Fragala, E., et al. Relationship between urodynamic findings and sexual function in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction. *Eur J Neurol*, 2015. 22: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410608/>
425. Game, X., et al. Sexual function of young women with myelomeningocele. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992838/>
426. Chen, L., et al. Phosphodiesterase 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Trade-off Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817916/>
427. Fowler, C.J., et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76: 700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15834030/>

428. Lombardi, G., et al. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med*, 2010. 7: 2192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20384939/>
429. Safarinejad, M.R. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*, 2009. 181: 252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19013598/>
430. Streur, C.S., et al. Sexual Function of Men and Women With Spina Bifida: A Scoping Literature Review. *Sex Med Rev*, 2021. 9: 244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608247/>
431. Lombardi, G., et al. Ten years of phosphodiesterase type 5 inhibitors in spinal cord injured patients. *J Sex Med*, 2009. 6: 1248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19210710/>
432. Lombardi, G., et al. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature. *J Sex Med*, 2012. 9: 970.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22304626/>
433. Cardenas, D.D., et al. Two phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials of fampridine-SR for treatment of spasticity in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2014. 52: 70.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24216616/>
434. Strebel, R.T., et al. Apomorphine sublingual as primary or secondary treatment for erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *BJU Int*, 2004. 93: 100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678378/>
435. 52 NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 435. Pohanka, M., et al. The long-lasting improvement of sexual dysfunction in patients with advanced, fluctuating Parkinson's disease induced by pergolide: evidence from the results of an open, prospective, one-year trial. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005. 11: 509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994112/>
436. Chancellor, M.B., et al. Prospective comparison of topical minoxidil to vacuum constriction device and intracorporeal papaverine injection in treatment of erectile dysfunction due to spinal cord injury. *Urology*, 1994. 43: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8134992/>
437. Cookson, M.S., et al. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol*, 1993. 149: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8426404/>
438. Denil, J., et al. Vacuum erection device in spinal cord injured men: patient and partner satisfaction. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996. 77: 750.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8702367/>
439. Levine, L.A. External devices for treatment of erectile dysfunction. *Endocrine*, 2004. 23: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15146095/>
440. Levine, L.A., et al. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 2001. 28: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402585/>
441. Bella, A.J., et al. Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Endocrine*, 2004. 23: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15146094/>
442. Bodner, D.R., et al. The application of intracavernous injection of vasoactive medications for erection in men with spinal cord injury. *J Urol*, 1987. 138: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3599245/>
443. Deforge, D., et al. Male erectile dysfunction following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord*, 2006. 44: 465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16317419/>
444. Dinsmore, W.W., et al. Treating men with predominantly nonpsychogenic erectile dysfunction with intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate in a novel auto-injector system: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *BJU Int*, 1999. 83: 274.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10233493/>
445. Hirsch, I.H., et al. Use of intracavernous injection of prostaglandin E1 for neuropathic erectile dysfunction. *Paraplegia*, 1994. 32: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7831071/>
446. Kapoor, V.K., et al. Intracavernous papaverine for impotence in spinal cord injured patients. *Paraplegia*, 1993. 31: 675.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8259331/>

447. Vidal, J., et al. Intracavernous pharmacotherapy for management of erectile dysfunction in multiple sclerosis patients. *Rev Neurol*, 1995. 23: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7497173/>
448. Bodner, D.R., et al. Intraurethral alprostadil for treatment of erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *Urology*, 1999. 53: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9886612/>
449. Gross, A.J., et al. Penile prostheses in paraplegic men. *Br J Urol*, 1996. 78: 262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8813925/>
450. Kimoto, Y., et al. Penile prostheses for the management of the neuropathic bladder and sexual dysfunction in spinal cord injury patients: long term follow up. *Paraplegia*, 1994. 32: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8058351/>
451. Zermann, D.H., et al. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term followup. *J Urol*, 2006. 175: 1041.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469612/>
452. Fode, M., et al. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian J Androl*, 2012. 14: 61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22138899/>
453. Lim, T.C., et al. A simple technique to prevent retrograde ejaculation during assisted ejaculation. *Paraplegia*, 1994. 32: 142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8008416/>
454. Philippon, M., et al. Successful pregnancies and healthy live births using frozen-thawed sperm retrieved by a new modified Hotchkiss procedure in males with retrograde ejaculation: first case series. *Basic Clin Androl*, 2015. 25: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26034605/NEURO-UROLOGY-LIMITED-UPDATE-MARCH-2022-53>
455. Arafa, M.M., et al. Prostatic massage: a simple method of semen retrieval in men with spinal cord injury. *Int J Androl*, 2007. 30: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17298549/>
456. Kolettis, P.N., et al. Fertility outcomes after electroejaculation in men with spinal cord injury. *Fertil Steril*, 2002. 78: 429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137889/>
457. Chehensse, C., et al. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and metaanalysis of anejaculation in spinal cord injured patients. *Hum Reprod Update*, 2013. 19: 507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820516/>
458. Beretta, G., et al. Reproductive aspects in spinal cord injured males. *Paraplegia*, 1989. 27: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2717193/>
459. Brackett, N.L., et al. Application of 2 vibrators salvages ejaculatory failures to 1 vibrator during penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. *J Urol*, 2007. 177: 660.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222653/>
460. Sonksen, J., et al. Ejaculation induced by penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. The importance of the vibratory amplitude. *Paraplegia*, 1994. 32: 651.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7831070/>
461. Claydon, V.E., et al. Cardiovascular responses to vibrostimulation for sperm retrieval in men with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 2006. 29: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859224/>
462. Ekland, M.B., et al. Incidence of autonomic dysreflexia and silent autonomic dysreflexia in men with spinal cord injury undergoing sperm retrieval: implications for clinical practice. *J Spinal Cord Med*, 2008. 31: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18533409/>
463. Soler, J.M., et al. Midodrine improves ejaculation in spinal cord injured men. *J Urol*, 2007. 178: 2082.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869290/>
464. Pecori, C., et al. Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol*, 2014. 14: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24884599/>
465. Brackett, N.L., et al. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nat Rev Urol*, 2010. 7: 162.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157304/>
466. Raviv, G., et al. Testicular sperm retrieval and intra cytoplasmic sperm injection provide favorable outcome in spinal cord injury patients, failing conservative reproductive treatment. *Spinal Cord*, 2013. 51: 642.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23689394/>

467. Schatte, E.C., et al. Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. *J Urol*, 2000. 163: 1717.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799167/>
468. Shieh, J.Y., et al. A protocol of electroejaculation and systematic assisted reproductive technology achieved high efficiency and efficacy for pregnancy for anejaculatory men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003. 84: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12690592/>
469. Taylor, Z., et al. Contribution of the assisted reproductive technologies to fertility in males suffering spinal cord injury. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1999. 39: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10099757/>
470. Rutkowski, S.B., et al. The influence of bladder management on fertility in spinal cord injured males. *Paraplegia*, 1995. 33: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7630651/>
471. Hamed, S.A., et al. Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. *J Clin Neurosci*, 2015. 22: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636832/>
472. Ohl, D.A., et al. Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: sperm quality and patient preference. *J Urol*, 1997. 157: 2147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146603/>
473. Brackett, N.L., et al. Semen quality of spinal cord injured men is better when obtained by vibratory stimulation versus electroejaculation. *J Urol*, 1997. 157: 151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976239/>
474. Brackett, N.L., et al. Semen retrieval in men with spinal cord injury is improved by interrupting current delivery during electroejaculation. *J Urol*, 2002. 167: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743305/> 54 NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
475. DeForge, D., et al. Fertility following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord*, 2005. 43: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951744/>
476. Ferreiro-Velasco, M.E., et al. Sexual issues in a sample of women with spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2005. 43: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15303115/>
477. Kreuter, M., et al. Sexuality and sexual life in women with spinal cord injury: a controlled study. *J Rehabil Med*, 2008. 40: 61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18176739/>
478. Kreuter, M., et al. Sexual adjustment and quality of relationship in spinal paraplegia: a controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996. 77: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8831469/>
479. Kessler, T.M., et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2009. 9: 341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19271943/>
480. Lew-Starowicz, M., et al. Prevalence of Sexual Dysfunctions Among Women with Multiple Sclerosis. *Sex Disabil*, 2013. 31: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704801/>
481. Motta, G.L., et al. The impact of neurogenic bladder bowel dysfunction in the sexuality of female spina bifida patients. *J Pediatr Urol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546979/>
482. Alexander, M., et al. Spinal cord injuries and orgasm: a review. *J Sex Marital Ther*, 2008. 34: 308.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18576233/>
483. McAlonan, S. Improving sexual rehabilitation services: the patient's perspective. *Am J Occup Ther*, 1996. 50: 826.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8947375/>
484. Schopp, L.H., et al. Impact of comprehensive gynecologic services on health maintenance behaviours among women with spinal cord injury. *Disabil Rehabil*, 2002. 24: 899.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519485/>
485. Reitz, A., et al. Impact of spinal cord injury on sexual health and quality of life. *Int J Impot Res*, 2004. 16: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14973522/>
486. Harrison, J., et al. Factors associated with sexual functioning in women following spinal cord injury. *Paraplegia*, 1995. 33: 687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8927405/>
487. Westgren, N., et al. Sexuality in women with traumatic spinal cord injury. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997. 76: 977.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9435740/>

488. Fruhauf, S., et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Sex Behav*, 2013. 42: 915.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23559141/>
489. Sipski, M.L., et al. Physiologic parameters associated with sexual arousal in women with incomplete spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997. 78: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9084355/>
490. Sipski, M.L., et al. Sexual arousal and orgasm in women: effects of spinal cord injury. *Ann Neurol*, 2001. 49: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11198294/>
491. Sukumaran, S.C., et al. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. *Neurology*, 2010. 75: 1351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20938026/>
492. Axel, S.J. Spinal cord injured women's concerns: menstruation and pregnancy. *Rehabil Nurs*, 1982. 7: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6921826/>
493. Jackson, A.B., et al. A multicenter study of women's self-reported reproductive health after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 1999. 80: 1420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569436/>
494. Baker, E.R., et al. Pregnancy in spinal cord injured women. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996. 77: 501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8629929/>
495. Baker, E.R., et al. Risks associated with pregnancy in spinal cord-injured women. *Obstet Gynecol*, 1992. 80: 425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1495699/> NEURO-UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 55
496. Bertschy, S., et al. Delivering care under uncertainty: Swiss providers' experiences in caring for women with spinal cord injury during pregnancy and childbirth – an expert interview study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016. 16: 181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443838/>
497. Le Liepvre, H., et al. Pregnancy in spinal cord-injured women, a cohort study of 37 pregnancies in 25 women. *Spinal Cord*, 2017. 55: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670808/>
498. Skowronski, E., et al. Obstetric management following traumatic tetraplegia: case series and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2008. 48: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19032665/>
499. Cross, L.L., et al. Pregnancy, labor and delivery post spinal cord injury. *Paraplegia*, 1992. 30: 890.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1287543/>
500. Hughes, S.J., et al. Management of the pregnant woman with spinal cord injuries. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991. 98: 513.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1873238/>
501. Dannels, A., et al. The perimenopause experience for women with spinal cord injuries. *SCI Nurs*, 2004. 21: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15176344/>
502. Amato, M.P., et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci*, 2017. 38: 1849.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770366/>
503. Delaney, K.E., et al. Multiple sclerosis and sexual dysfunction: A need for further education and interdisciplinary care. *NeuroRehabilitation*, 2017. 41: 317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036844/>
504. Kanagaraj, P., et al. Multiple sclerosis and pregnancy. *Obstet Gynaecol*, 2019. 21: 177.
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12576>
505. Bove, R., et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2014. 124: 1157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25415167/>
506. Przydacz, M., et al. Recommendations for urological follow-up of patients with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *Int Urol Nephrol*, 2018. 50: 1005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569211/>
507. Abrams, P., et al. A proposed guideline for the urological management of patients with spinal cord injury. *BJU Int*, 2008. 101: 989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279449/>
508. Ineichen, B.V., et al. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2017. 1352458517703801: 01.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28367674/>

509. Pannek, J., et al. Clinical usefulness of ultrasound assessment of detrusor wall thickness in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to spinal cord injury: Urodynamics made easy? *World J Urol*, 2013. 31: 659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073657/>
510. Silva, J.A., et al. Association between the bladder wall thickness and urodynamic findings in patients with spinal cord injury. *World J Urol*, 2015. 33: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24573904/>
511. Veenboer, P.W., et al. Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 513.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24706504/>
512. Ismail, S., et al. Prevalence, management, and prognosis of bladder cancer in patients with neurogenic bladder: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 1386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168217/>
513. Lewis, J., et al. A framework for transitioning patients from pediatric to adult health settings for patients with neurogenic bladder. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 973.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276694/>

5. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по нейроурологии предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (EAU). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

6. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации EAU, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно могут отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.



Клинические рекомендации по сексуальной функции и репродуктивному здоровью

A. Salonia (председатель), C. Bettocchi, J. Carvalho, G. Corona, T.H. Jones,
A. Kadioglu, J.I. Martinez-Salamanca, S. Minhas (вице-председатель),
E.C. Serefoglu, P. Verze

Помощники в составлении рекомендаций: L. Boeri, P. Capogrosso,
A. Cocci, K. Dimitropoulos, M. Gül, G. Hatzichristodoulou, A. Kalkanli,
L.A. Morgado, V. Modgil, U. Milenkovic, G. Russo, T. Tharakan

Отдел клинических рекомендаций: J.A. Darraugh

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.Е. Чалый

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	9
1.1.	Цель	9
1.2.	Состав рабочей группы	9
1.3.	Доступные публикации	9
1.4.	История публикаций	9
1.5.	Изменения в рекомендациях 2022 года	9
2.	МЕТОДЫ	9
2.1.	Введение	9
2.2.	Рецензирование	10
2.3.	Будущие цели	10
3.	МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ	10
3.1.	Эпидемиология и распространенность мужского гипогонадизма	10
3.1.1.	Строение тела и метаболический профиль	11
3.1.2.	Метаболический синдром/сахарный диабет 2 типа	11
3.2.1.	Циркуляция и транспорт тестостерона	12
3.2.	Физиология выработки тестостерона	12
3.2.2.	Рецептор к андрогенам	13
3.3.	Роль тестостерона в сексуальной функции и репродуктивном здоровье у мужчин	13
3.3.1.	Сексуальное развитие и созревание	13
3.3.2.	Сексуальная функция	14
3.4.	Классификация и причины мужского гипогонадизма	14
3.5.	Возрастной андрогенный дефицит	17
3.5.1.	Диагностика	18
3.5.2.	Сбор анамнеза	20
3.5.3.	Физикальное исследование	20
3.5.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике возрастного гипогонадизма	20
3.5.5.	Рекомендации по скринингу пациентов с возрастным гипогонадизмом	21
3.6.	Лечение возрастного андрогенного дефицита	21
3.6.1.	Показания и противопоказания к лечению возрастного андрогенного дефицита	21
3.6.2.	Эффективность заместительной гормональной терапии	22
3.6.2.1.	Сексуальная дисфункция	22
3.6.2.2.	Строение тела и метаболический профиль	22
3.6.2.3.	Настроение и когнитивная функция	22
3.6.2.4.	Костная ткань	23
3.6.2.5.	Жизненная активность и физическая сила	23
3.6.2.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эффективности заместительной гормональной терапии	23
3.6.3.	Выбор терапии	24
3.6.3.1.	Факторы образа жизни	24
3.6.3.2.	Лекарственная терапия	24
3.6.3.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по выбору терапии при возрастном гипогонадизме	29
3.7.	Безопасность лечения гипогонадизма и наблюдение пациентов	29
3.7.1.	Гипогонадизм и нарушение фертильности	29
3.7.2.	Рак грудной железы	29
3.7.3.	Симптомы нарушенного мочеиспускания/доброкачественная гиперплазия предстательной железы	29

3.7.4.	Рак предстательной железы	30
3.7.5.	Сердечно-сосудистые заболевания	30
3.7.5.1.	Сердечная недостаточность	32
3.7.6.	Эритроцитоз	32
3.7.7.	Обструктивное апноэ во сне	32
3.7.8.	Наблюдение	33
3.7.9.	Резюме по данным литературы и рекомендации по факторам риска при заместительной гормональной терапии	34
4.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАРУШЕНИЙ МУЖСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ	34
4.1.	Эректильная дисфункция	34
4.2.	Преждевременная эякуляция	35
4.3.	Другие расстройства эякуляции	35
4.3.1.	Отсроченная эякуляция	35
4.3.2.	Анеякуляция и аноргазмия	36
4.3.3.	Ретроградная эякуляция	36
4.3.4.	Болезненная эякуляция	36
4.3.5.	Гематоспермия	36
4.4.	Низкое сексуальное влечение	36
5.	ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ	47
5.1.	Определение и классификация	47
5.2.	Факторы риска	47
5.3.	Патофизиология	49
5.3.1.	Операции на органах малого таза и лечение рака предстательной железы	50
5.3.2.	Резюме по данным литературы по эпидемиологии/этиологии/патогенезу эректильной дисфункции	51
5.4.	Диагностика (первичная)	52
5.4.1.	Медицинский и сексуальный анамнез	52
5.4.2.	Физикальное исследование	52
5.4.3.	Лабораторная диагностика	52
5.4.4.	Сердечно-сосудистая система и сексуальная активность: пациент группы риска	53
5.4.4.1.	Группа низкого риска	54
5.4.4.2.	Группа промежуточного или неопределенного риска	55
5.4.4.3.	Группа высокого риска	55
5.5.	Специализированные диагностические тесты	55
5.5.1.	Ночная тумесценция и ригидность полового члена	55
5.5.2.	Тест с интракавернозными инъекциями	55
5.5.3.	Дуплексное ультразвуковое исследование артерий полового члена	55
5.5.4.	Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия или кавернозография	55
5.5.5.	Оценка психического состояния и психосексуального статуса	56
5.5.6.	Рекомендации по диагностике эректильной дисфункции	57
5.6.	Лечение эректильной дисфункции	57
5.6.1.	Обучение пациента – консультации и направление к специалистам	57
5.6.2.	Варианты лечения	57
5.6.2.1.	Пероральные лекарственные препараты	59
5.6.2.2.	Топическое/внутриуретральное введение алпростадилла	64
5.6.2.3.	Ударно-волновая терапия	64
5.6.2.4.	Психосексуальное консультирование и лечение	65
5.6.2.5.	Гормональная терапия	65
5.6.2.6.	Вакуумная терапия	65

5.6.2.7.	Интракавернозные инъекции	65
5.6.2.8.	Комбинированная терапия	66
5.6.2.8.	Другие виды лечения	67
5.6.2.9.	Эректильная дисфункция после радикальной простатэктомии	68
5.6.2.10.	Сосудистые операции	70
5.6.3.	Клинические рекомендации по лечению ЭД	72
5.6.4.	Наблюдение	73
6.	РАССТРОЙСТВА ЭЯКУЛЯЦИИ	73
6.1.	Введение	73
6.2.	Преждевременная эякуляция	73
6.2.1.	Эпидемиология	73
6.2.2.	Патофизиология и факторы риска	73
6.2.3.	Влияние преждевременной эякуляции на качество жизни	74
6.2.4.	Классификация	74
6.2.5.	Диагностика преждевременной эякуляции	75
6.2.5.1.	Время интравагинальной задержки семяизвержения	75
6.2.5.2.	Анкеты для оценки преждевременной эякуляции	75
6.2.6.	Лечение	76
6.2.5.3.	Физикальное исследование и методы диагностики	76
6.2.5.4.	Рекомендации по диагностике ПЭ	76
6.2.6.1.	Психологические стратегии	77
6.2.6.2.	Фармакотерапия	78
6.2.7.	Резюме по данным литературы по лечению преждевременной эякуляции	82
6.2.8.	Рекомендации по лечению ПЭ	83
6.3.	Поздняя или отсроченная эякуляция	83
6.3.1.	Определение и классификация	83
6.3.2.	Патофизиология и факторы риска	83
6.3.3.	Диагностика и лечение	84
6.3.3.1.	Психологические аспекты и терапия	84
6.3.3.2.	Фармакотерапия	84
6.4.	Анеякуляция	85
6.4.1.	Определение и классификация	85
6.4.2.	Патофизиология и факторы риска	85
6.4.3.	Диагностика и лечение	85
6.5.	Болезненная эякуляция	85
6.5.1.	Определение и классификация	85
6.5.2.	Патофизиология и факторы риска	85
6.5.3.	Диагностика и лечение	85
6.5.3.1.	Хирургическое лечение	86
6.6.	Ретроградная эякуляция	86
6.6.1.	Определение и классификация	86
6.6.2.	Патофизиология и факторы риска	86
6.6.3.	Лечение	87
6.6.3.1.	Фармакологические методы	87
6.6.3.2.	Лечение бесплодия	87
6.7.	Аноргазмия	87
6.7.1.	Определение и классификация	87
6.7.2.	Патофизиология и факторы риска	88
6.7.3.	Лечение	88
6.7.3.1.	Психосексуальные/поведенческие стратегии	88
6.7.3.2.	Фармакотерапия	88
6.7.3.3.	Лечение бесплодия	88
6.8.	Гематоспермия	88

6.8.1.	Определение и классификация	88
6.8.2.	Патофизиология и факторы риска	88
6.8.3.	Диагностика	89
6.8.4.	Лечение	90
6.9.	Рекомендации по лечению рецидивирующей гематоспермии	91
7.	НИЗКОЕ СЕКСУАЛЬНОЕ ВЛЕЧЕНИЕ И ГИПОАКТИВНОЕ МУЖСКОЕ СЕКСУАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО	91
7.1.	Определение и классификация	91
7.2.	Патофизиология и факторы риска	92
7.2.1.	Психологические аспекты	92
7.2.2.	Биологические аспекты	92
7.2.3.	Факторы риска	92
7.3.	Диагностика	93
7.3.1.	Опросники	93
7.3.2.	Физикальное исследование и диагностика	93
7.4.	Лечение	93
7.4.1.	Психологическая терапия	93
7.4.2.	Фармакотерапия	94
7.5.	Рекомендации по лечению низкого сексуального влечения	94
8.	ИСКРИВЛЕНИЕ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА	94
8.1.	Врожденное искривление полового члена	94
8.1.1.	Эпидемиология/этиология/патогенез	94
8.1.2.	Диагностика	94
8.1.3.	Лечение	95
8.1.4.	Резюме по данным литературы по врожденному искривлению полового члена	95
8.1.5.	Рекомендации по врожденному искривлению полового члена	95
8.2.	Болезнь Пейрони	95
8.2.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	95
8.2.1.1.	Эпидемиология	95
8.2.1.2.	Этиология	95
8.2.1.3.	Факторы риска	97
8.2.1.4.	Патогенез	98
8.2.1.5.	Резюме по данным литературы по эпидемиологии/этиологии/патогенезу болезни Пейрони	98
8.2.2.	Диагностика	98
8.2.2.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике болезни Пейрони	99
8.2.2.2.	Рекомендации по диагностике болезни Пейрони	99
8.2.3.	Лечение болезни Пейрони	99
8.2.3.1.	Консервативное лечение	99
8.2.3.2.	Хирургическое лечение	107
8.2.3.3.	Лечебный алгоритм	113
9.	ПРИАПИЗМ	115
9.1.	Ишемический приапизм (вено-окклюзивный, или приапизм низкого потока)	115
9.1.1.	Эпидемиология, этиология, патофизиология и диагностика	115
9.1.1.1.	Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу ишемического приапизма	118
9.1.2.	Диагностика	118
9.1.2.1.	Анамнез	118
9.1.2.2.	Физикальное исследование	119
9.1.2.3.	Лабораторная диагностика	119

9.1.2.4.	Методы визуализации полового члена	119
9.1.2.5.	Рекомендации по диагностике ишемического приапизма	120
9.1.3.	Лечение приапизма	120
9.1.3.1.	Консервативное лечение	121
9.1.3.2.	Хирургическое лечение	124
9.1.4.	Резюме по данным литературы по лечению ишемического приапизма	129
9.1.5.	Рекомендации по лечению ишемического приапизма	129
9.2.	Приапизм в особых случаях	130
9.2.1.	Перебегающий (рецидивирующий) приапизм	130
9.2.1.1.	Эпидемиология/этиология/патогенез	130
9.2.1.2.	Классификация	130
9.2.1.3.	Диагностика перебегающего приапизма	130
9.2.1.4.	Лечение перебегающего приапизма	131
9.2.1.5.	Резюме по данным литературы по лечению перебегающего приапизма	133
9.2.1.6.	Рекомендации по лечению перебегающего приапизма	133
9.2.1.7.	Наблюдение	134
9.2.2.	Приапизм у детей	134
9.3.	Артериальный приапизм (неишемический, или приапизм «высокого потока»)	134
9.3.1.	Эпидемиология/этиология/патогенез	134
9.3.1.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу артериального приапизма	135
9.3.2.	Классификация	135
9.3.3.	Диагностика артериального приапизма	135
9.3.3.1.	Анамнез	135
9.3.3.2.	Физикальное исследование	135
9.3.3.3.	Лабораторная диагностика	135
9.3.3.4.	Методы визуализации полового члена	135
9.3.4.	Лечение артериального приапизма	136
9.3.4.1.	Консервативное лечение	136
9.3.4.2.	Селективная артериальная эмболизация	136
9.3.4.3.	Рекомендации по диагностике артериального приапизма	136
9.3.4.3.	Хирургическое лечение	137
9.3.4.4.	Резюме по данным литературы по лечению артериального приапизма	137
9.3.4.5.	Рекомендации по лечению артериального приапизма	137
9.3.4.6.	Приапизм «высокого потока» у детей	137
9.3.4.7.	Наблюдение	138
9.4.	Противоречия и будущие направления для исследований в лечении приапизма	138
10.	МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ	138
10.1.	Определение и классификация	138
10.2.	Эпидемиология/этиология/патогенез/факторы риска	138
10.2.1.	Введение	138
10.2.2.	Рекомендации по эпидемиологии и этиологии	139
10.3.	Диагностика	140
10.3.1.	Медицинский/репродуктивный анамнез и физикальное исследование	140
10.3.1.1.	Медицинский и репродуктивный анамнез	140
10.3.1.2.	Физикальное исследование	140
10.3.2.	Анализ эякулята	140
10.3.3.	Определение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов	143
10.3.4.	Определение уровня гормонов	143
10.3.5.	Генетическое тестирование	144
10.3.5.1.	Хромосомные аномалии	144

10.3.5.2.	Мутации при муковисцидозе	145
10.3.5.3.	Микроделеции Y-хромосомы: частичная и полная	146
10.3.5.4.	Аномалии половой хромосомы	148
10.3.5.5.	Оценка окислительного стресса	148
10.3.5.6.	Результаты ВРТ и отдаленное влияние на здоровье мужчины и детей	148
10.3.6.	Методы визуализации при мужском бесплодии	149
10.3.6.1.	УЗИ органов мошонки	149
10.3.6.2.	Трансректальное ультразвуковое исследование	150
10.3.7.	Рекомендации по диагностике мужского бесплодия	151
10.4.	Отдельные состояния и клинически значимые заболевания	152
10.4.1.	Крипторхизм	152
10.4.1.1.	Классификация	152
10.4.1.2.	Лечение крипторхизма	153
10.4.1.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по крипторхизму	153
10.4.2.	Герминогенные опухоли и мужское бесплодие	154
10.4.2.1.	Герминогенные опухоли яичка и репродуктивная функция	154
10.4.2.2.	Микрокальцинаты яичка	155
10.4.2.3.	Рекомендации по герминогенным опухолям яичка и микрокальцинатам яичка	156
10.4.3.	Варикоцеле	156
10.4.3.1.	Классификация	156
10.4.3.2.	Диагностика	156
10.4.3.3.	Основные положения	157
10.4.3.4.	Лечение	158
10.4.3.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по варикоцеле	160
10.4.4.	Инфекции мужских добавочных половых желез и бесплодие	160
10.4.4.1.	Введение	160
10.4.4.2.	Диагностика	160
10.4.4.3.	Эпидидимит	162
10.4.4.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по инфекциям мужских половых желез	162
10.5.	Неинвазивное лечение мужского бесплодия	163
10.5.1.	Идиопатическое мужское бесплодие и ОАТ-синдром	163
10.5.2.	Эмпирическое лечение	163
10.5.2.1.	Изменение образа жизни	163
10.5.2.2.	Терапия антиоксидантами	164
10.5.2.3.	Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	164
10.5.2.4.	Ингибиторы ароматазы	164
10.5.3.	Гормональная терапия	165
10.5.3.1.	Гонадотропины	165
10.5.3.2.	Вторичный гипогонадизм	165
10.5.3.3.	Первичный гипогонадизм	166
10.5.3.4.	Идиопатическое мужское бесплодие	166
10.5.3.5.	Прием анаболических стероидов	166
10.5.3.6.	Рекомендации по гормональному лечению мужского бесплодия	167
10.6.	Инвазивное лечение мужского бесплодия	167
10.6.1.	Обструктивная азооспермия	167
10.6.1.1.	Классификация обструктивной азооспермии	167
10.6.1.2.	Диагностика	168
10.6.1.3.	Лечение	169
10.6.1.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по ОА	170
10.6.2.	Необструктивная азооспермия	171
10.6.2.1.	Диагностика необструктивной азооспермии	171

10.6.2.2.	Хирургическое лечение необструктивной азооспермии	171
10.6.2.3.	Показания и техника выделения сперматозоидов	171
10.6.2.4.	Рекомендации по необструктивной азооспермии	174
10.7.	Вспомогательные репродуктивные технологии	175
10.7.1.	Типы	175
10.7.1.1.	Внутриматочная инсеминация	175
10.7.1.2.	Экстракорпоральное оплодотворение	175
10.7.1.3.	Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида	176
10.7.1.4.	Выделение сперматозоидов из яичка у мужчин с повышенной фрагментацией ДНК эякулированных сперматозоидов	177
10.7.1.5.	Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида после селекции по морфологическим критериям	178
10.7.1.6.	Техника ПИКСИ: отбор на основе генетической зрелости сперматозоидов	178
10.7.1.7.	Магнитно-активированная сортировка клеток (MACS)	178
10.7.2.	Безопасность	178
10.8.	Психосоциальные аспекты мужского бесплодия	179
11.	ОТДАЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ, ПАЦИЕНТЫ, ПЕРЕЖИВШИЕ РАК, И МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ	180
12.	ЛИТЕРАТУРА	181
13.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	287
14.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	287
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	Таблица по консервативному лечению ишемического приапизма	288
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	Таблица по хирургическим шунтам при ишемическом приапизме	294
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	Таблица по установке пенильных протезов при ишемическом приапизме	297
ПРИЛОЖЕНИЕ 4	Таблица по сравнительным исследованиям ранней и отсроченной установки пенильных протезов при ишемическом приапизме	298
ПРИЛОЖЕНИЕ 5	Таблица по эмболизации при неишемическом приапизме	301

1. Введение

1.1. Цель

Цель настоящих клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов – представить полноценный обзор сексуальной функции и репродуктивного здоровья у взрослых мужчин. Данные рекомендации объединяют опубликованные ранее по отдельности разделы по мужской сексуальной дисфункции, мужскому бесплодию и мужскому гипогонадизму.

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по сексуальному и репродуктивному здоровью состоит из многопрофильной команды экспертов, включая урологов, эндокринологов и психологов. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/sexualandreproductivehealth/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные данные из рекомендаций по мужскому гипогонадизму. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ, который также включает подборку статей и переводы, выполненные национальными урологическими ассоциациями: <http://www.uroweb.org/guideline/sexualandreproductivehealth/>.

1.4. История публикаций

Настоящие рекомендации представляют собой обновление рекомендаций 2021 г., которые включали в себя полное обновление рекомендаций 2018 г. по мужской сексуальной дисфункции, мужскому бесплодию и мужскому гипогонадизму, а также ряд новых разделов. В ближайшие годы будут добавлены дополнительные разделы по мужской контрацепции, вазэктомии, косметическим операциям на половом члене, которые не входили в рекомендации.

1.5. Изменения в рекомендациях 2022 года

Во всем документе пересмотрены и обновлены литературные источники. Основные изменения в настоящих рекомендациях:

- раздел 3.4 - Классификация и причины мужского гипогонадизма: добавлена информация по новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2;
- раздел 5.6.2.8.1 – Лечение эректильной дисфункции. Плазма, обогащенная тромбоцитами: внесены изменения в текст и добавлена новая рекомендация;
- раздел 6.2.6.2.4 – Лечение преждевременной эякуляции. Трамадол: внесены изменения в текст и рекомендации;
- раздел 8.2.3.1 – Консервативное лечение искривления полового члена. Плазма, обогащенная тромбоцитами: внесены изменения в текст и добавлена новая рекомендация;
- раздел 10.3 – Диагностика мужского бесплодия: внесены новые данные с учетом публикации 6-го издания руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека;
- раздел 10.6.2 Мужское бесплодие. Необструктивная азооспермия: внесены изменения в текст и рекомендации по показаниям и технике выделения сперматозоидов касательно TESE и микро-TESE.

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2022 г. по сексуальной функции и репродуктивному здоровью посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [1, 2]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [3];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [4]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно посмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Рекомендации по сексуальной функции и репродуктивному здоровью были прорецензированы перед публикацией в 2020 г. Новый раздел по приапизму был прорецензирован в 2021 г.

2.3. Будущие цели

В рекомендации по сексуальной функции и репродуктивному здоровью 2023 г. будут включены результаты проводимых в настоящее время и новых систематических обзоров. В 2022 г. планируется провести следующие систематические обзоры:

- операции по увеличению полового члена;
- вазэктомия и мужская контрацепция;
- периоперационные осложнения при установке пенильных протезов;
- важность психологии/психосексологии в урологии;
- изменение сексуальной функции у пациентов с раком предстательной железы после различных методов лечения.

3. Мужской гипогонадизм

3.1. Эпидемиология и распространенность мужского гипогонадизма

Определение: мужской гипогонадизм – это состояние, связанное со снижением функциональной активности яичек, выработки андрогенов и/или нарушением сперматогенеза [5]. Мужской гипогонадизм развивается в результате нарушения функции яичек или неадекватной стимуляции яичек по гипоталамо-гипофизарной оси. Также описан ряд врожденных и приобретенных заболеваний, оказывающих негативное влияние на действие андрогенов [5]. Гипогонадизм может отрицательно сказываться на функции различных органов и приводить к снижению качества жизни [6]. Возрастной андрогенный дефицит (ВАД) представляет собой клиническое состояние у стареющих мужчин, которое, согласно определению, включает стойкие и специфические симптомы и биохимические признаки дефицита тестостерона [5, 7]. ВАД часто диагностируется у пациентов, не имеющих классических причин гипогонадизма. Его распространенность увеличивается с возрастом, и, как правило, ВАД развивается у мужчин старше 40 лет.

Мужской гипогонадизм также называют дефицитом тестостерона. Рабочая группа пришла к соглашению использовать термин «мужской гипогонадизм», который лучше отражает и объясняет патофизиологию состояния. Кроме того, рабочая группа продолжит использовать термин «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ) для описания терапии препаратами тестостерона. В настоящих рекомендациях обсуждается лечение гипогонадизма у взрослых мужчин, также называемого ВАД. Кроме того, описаны некоторые аспекты врожденного или препубертатного гипогонадизма.

Распространенность гипогонадизма повышается с возрастом. Основными причинами являются центральное ожирение, сопутствующие заболевания (сахарный диабет) и плохое состояние здоровья [8]. У здоровых мужчин уровень тестостерона с возрастом постепенно снижается, но в незначительной степени; у мужчин младше 80 лет лишь небольшой процент случаев гипогонадизма связан с возрастом [8]. У пациентов в возрасте 40–79 лет частота симптоматического гипогонадизма варьирует от 2,1 до 5,7% [9–11]. Распространенность гипогонадизма составляет от 11,7 до 12,3 случая на 1000 человек в год [9, 12].

Гипогонадизм встречается чаще в отдельных группах, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хронической обструктивной болезнью легких, заболеваниями почек и злокачественными опухолями [11]. Низкий уровень тестостерона часто встречается у мужчин с сахарным диабетом 2 типа [13], у них описана высокая распространенность гипогонадизма (42%) [14].

Синдром Клайнфельтера представляет собой трисомию, связанную с кариотипом 47, ХХУ, и является основной генетической причиной первичного (гипергонадотропного) гипогонадизма. Распространенность синдрома Клайнфельтера составляет от 1 на 500 до 1 на 5000 рожденных живых мальчиков [15–17]. Прижизненный диагноз синдрома Клайнфельтера устанавливается менее чем в 50% случаев [18].

3.1.1. Строение тела и метаболический профиль

У мужчин с ожирением часто снижен уровень тестостерона. При мужском гипогонадизме увеличивается пропорция жировой ткани, а мышечной массы – уменьшается по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона [19]. Низкий уровень тестостерона в значительной степени связан с увеличением массы висцерального жира и приводит к отложению жировой ткани в печени и мышцах, способствуя развитию атеросклероза [19]. Согласно исследованиям *in vitro*, при гипогонадизме нарушен захват глюкозы и триглицеридов в подкожной жировой клетчатке [19], что в свою очередь усиливает их накопление в эктопических областях, описанных выше.

ЗГТ приводит к снижению пропорции жировой ткани и увеличению сухой мышечной массы [20]. По данным реестровых исследований, на фоне ЗГТ в течение 8 лет (в/м инъекции тестостерона ундеканата длительного действия) происходит постепенное, но выраженное снижение массы и окружности талии [21]. Тестостерон также способствует уменьшению содержания жира в печени и мышцах [19].

3.1.2. Метаболический синдром/сахарный диабет 2 типа

Метаболический синдром включает несколько специфических компонентов, таких как увеличение окружности талии, дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе. Гипогонадизм связан с ожирением по центральному типу, гипергликемией, инсулинорезистентностью и дислипидемией (низкий уровень холестерина высокой плотности, повышенный уровень общего холестерина, холестерина низкой плотности и триглицеридов), артериальной гипертензией и предрасположенностью к сахарному диабету 2 типа, которые являются компонентами метаболического синдрома [22].

В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что ЗГТ способствует уменьшению инсулинорезистентности, гипергликемии, уровня общего холестерина и холестерина низкой плотности [23–27]. Кроме того, по данным РКИ и реестровых исследований, ЗГТ у пациентов с сахарным диабетом и гипогонадизмом улучшает гликемический контроль, хотя в других РКИ и метаанализах не получено убедительных данных [24, 28, 29]. В крупном плацебоконтролируемом РКИ, включавшем 1007 пациентов с нарушением толерантности к углеводам или впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа и уровнем общего тестостерона <14 нмоль/л, показано, что на фоне ЗГТ снижается пропорция больных сахарным диабетом, вне зависимости от изменения образа жизни [30]. Аналогично, в реестровом исследовании обнаружено, что ЗГТ может приводить к ремиссии сахарного диабета 2 типа [28]. На фоне ЗГТ уровень холестерина высокой плотности может снижаться, повышаться или оставаться неизменным. ЗГТ у пациентов с метаболическим синдромом и низким уровнем тестостерона снижает смертность по сравнению с контрольной группой [31, 32], хотя в литературе не представлено убедительных данных.

У мужчин с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа часто встречается эректильная дисфункция (ЭД; до 70% случаев). ЭД имеет многофакторную этиологию, и у 30% пациентов выявляется дефицит тестостерона. По данным ряда исследований, при сахарном диабете 2 типа это справедливо только в случае выраженного снижения уровня тестостерона (<8 ммоль/л (2,31 нг/мл)) [33]. С патофизиологической точки зрения данный факт объясняется тем, что ЭД преимущественно связана с сосудистыми и неврологическими нарушениями и редко развивается у мужчин без сосудистых заболеваний. По этой причине всем пациентам с ЭД необходимо исключать метаболический синдром. Кроме того, мужчинам с ЭД и сахарным диабетом можно предлагать определение уровня тестостерона.

В плацебоконтролируемых РКИ показано положительное влияние ЗГТ у мужчин с сахарным диабетом на сексуальное влечение и удовлетворенность, без улучшения эректильной функции [24, 33]. На эффективность ЗГТ в режиме монотерапии в этой группе пациентов может влиять большое количество сопутствующих заболеваний. По данным реестрового исследования с длительным наблюдением, включавшего мужчин с сахарным диабетом 2 типа, парентеральная терапия тестос-

стерона ундеcanoатом приводит к ремиссии сахарного диабета в течение 11 лет наблюдения [34]. В крупном РКИ показано, что ЗГТ тестостерона ундеcanoатом снижает прогрессирование от преддиабета до сахарного диабета 2 типа по сравнению с плацебо у больных ($n = 999$) с низким уровнем тестостерона (<14 нмоль/л) [30].

3.2. Физиология выработки тестостерона

Гипофиз регулирует активность яичек посредством секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), который влияет на выработку тестостерона в клетках Лейдига, и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), преимущественно контролирующего сперматогенез в семенных канальцах [35, 36]. Выработка и секреция гонадотропинов стимулируются гипоталамическим гонадотропин-рилизинг-фактором (ГнРГ) и ингибируется по механизму отрицательной обратной связи при воздействии половых гормонов и ингибина В на центральные структуры (рис. 3.1) [35, 36]. Секреция ГнРГ имеет пульсирующий характер, и вещества, вырабатываемые другими гипоталамическими нейронами, включая кортикотропин-рилизинг-гормон и β -эндорфин, оказывают на нее отрицательное влияние [35, 36]. Напротив, нейроны, синтезирующие кисспептин-1 (Kiss-1), нейрокинин В или тахикинин-3, стимулируют выработку ГнРГ. Наконец, лептин принимает участие в активации сигнального пути Kiss-1 [37]. В норме в яичках находится около 25 мг тестостерона, а в сутки вырабатывается около 5–10 мг тестостерона [35, 36]. В яичках также вырабатываются в меньших количествах другие андрогены, например андростендион и дигидротестостерон (ДГТ). Кроме того, небольшое количество экстрагонадного тестостерона образуется из циркулирующего слабого предшественника надпочечниковых андрогенов дегидроэпиандростерона (ДГЭА), хотя его вклад у мужчин незначителен [38, 39]. В физиологических условиях на синтез ДГТ приходится около 6–8% метаболизма тестостерона, и отношение уровня тестостерона к ДГТ в плазме составляет около 20:1 [35, 36]. Наконец, тестостерон и его предшественник, $\Delta 4$ -андростендион, могут подвергаться ароматизации под действием P450 ароматазы в другие биологически активные метаболиты, такие как эстрон (E1) и 17- β -эстрадиол (E2). В сутки вырабатывается около 45 мкг данных веществ [35, 36]. Кроме того, клетки Лейдига могут также напрямую вырабатывать и выделять в кровоток небольшое количество эстрогенов (ежедневно около 5–10 мкг, что составляет до 20% от циркулирующего уровня эстрогенов) [40].

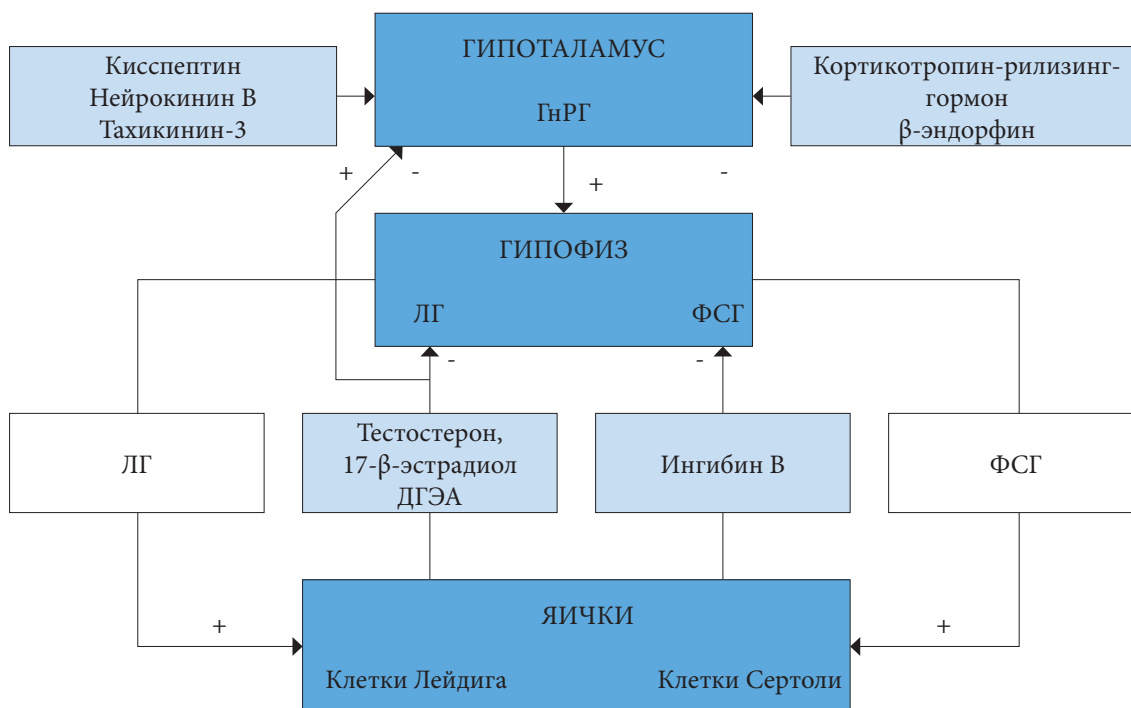


Рис. 3.1. Физиология выработки тестостерона

3.2.1. Циркуляция и транспорт тестостерона

В норме у мужчин 60–70% циркулирующего тестостерона связано с высокоаффинным белком – глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Этот белок вырабатывается в печени и препятствует биологической активности связанной фракции тестостерона. Остальной тестостерон

находится в низкоаффинных местах связывания большой вместимости (альбумин, α -1 кислый гликопротеин и кортикостероид-связывающий протеин), и только 1–2% тестостерона не связано с белками [41]. Тестостерон, связанный с низкоаффинными белками, может легко диссоциировать в капиллярном ложе многих органов, составляя вместе со свободным тестостероном так называемый биодоступный тестостерон [41]. Важно понимать, что при некоторых патологиях и старении уровень ГСПГ может меняться, что влияет на общий уровень циркулирующего тестостерона (табл. 3.1). Таким образом, если не учитывать данный факт, можно неправильно оценить гормональный фон у мужчин, поэтому по показаниям (см. табл. 3.1) необходимо определять уровень ГСПГ и рассчитывать уровень свободного тестостерона.

Таблица 3.1. Основные факторы, связанные с повышением или снижением уровня ГСПГ

Факторы, повышающие уровень ГСПГ	Лекарственные препараты: противосудорожные, эстрогены, гормоны щитовидной железы Гипертиреоз Заболевания печени Старение Курение СПИД/ВИЧ
Факторы, снижающие уровень ГСПГ	Лекарственные препараты: гормон роста, глюкокортикоиды, тестостерон, анаболические андрогенные стероиды Гипотиреоз Ожирение Акромегалия [40] Болезнь Кушинга Инсулинорезистентность (метаболический синдром/сахарный диабет 2 типа) Неалкогольная жировая болезнь печени Нефротический синдром

3.2.2. Рецептор к андрогенам

Тестостерон и ДГЭА оказывают свое биологическое действие посредством активации специфических ядерных рецепторов. Ген андрогеновых рецепторов расположен на X-хромосоме (Xq11-12) и кодируется 8 экзонами [43]. Экзон 1 включает две полиморфные тринуклеотидные последовательности, кодирующие полиглутаминовый (CAG) и полиглициновый (GGN) участки N-концевого трансактивационного домена белка. Установлено, что активность рецептора андрогенов имеет обратно пропорциональную зависимость с длиной CAG-повтора [43]. Специфическая роль числа CAG-повтора в андрогеновых рецепторах в развитии симптомов гипогонадизма или клинических проявлений дефицита тестостерона до конца не определена [44, 45]. В РКИ показано, что длина CAG-повтора положительно связана с изменением уровня инсулина, триглицеридов натошак и диастолическим артериальным давлением. Следовательно, чем более чувствителен андрогеновый рецептор, тем выше эффективность ЗГТ [46].

3.3. Роль тестостерона в сексуальной функции и репродуктивном здоровье у мужчин

3.3.1. Сексуальное развитие и созревание

Выработка тестостерона в яичках плода начинается с 8-й по 9-ю неделю гестации после экспрессии гена SRY (Sex-determining Region Y), который регулирует организацию недифференцированного генитального гребня в яичках [47]. В течение первого триместра яички обеспечивают вирилизацию внутренних и наружных половых органов посредством стимуляции секреции андрогенов клетками Лейдига под действием плацентарного хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Во внутриутробном периоде тестостерон в основном контролирует дифференциацию внутренних половых органов и опущение яичек (регрессию связки, направляющей яичко), а ДГЭА в основном участвует в развитии наружных половых органов [48]. В пубертатном периоде происходит реактивация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которая обеспечивает развитие вторичных половых признаков, созревание сперматогенеза и, наряду с вкладом в другие гормональные оси, завершение подросткового скачка роста [5, 49]. В клинических моделях дефицита ароматазы и нечувствительности рецептора эстрогенов показано, что превращение тестостерона в эстрадиол необходимо для закрытия эпифизов и остановки роста [50].

3.3.2. Сексуальная функция

Тестостерон участвует в регуляции всех этапов мужского сексуального ответа. Из всех аспектов мужского сексуального поведения сильнее всего зависят от тестостерона сексуальные мысли и мотивация [20]. В популяционном исследовании European Male Aging Study (EMAS), включавшем более 3400 мужчин в возрасте 40–80 лет из 8 европейских стран, показано, что симптомы сексуальной дисфункции и, в частности, нарушение сексуального влечения, ЭД и снижение частоты утренних эрекций являются наиболее специфическими симптомами возрастного снижения уровня тестостерона [10]. Аналогичные данные получены у пациентов, обращающихся по поводу сексуальной дисфункции [51]. Соответственно рецептор андрогенов экспрессируется в нескольких областях головного мозга, включая миндалину, медиальную преоптическую область, паравентрикулярное ядро гипоталамуса и периакведуктальное серое вещество [51, 52]. По данным экспериментальных и клинических исследований, тестостерон играет важнейшую роль в регуляции функции полового члена. В частности, тестостерон контролирует структурную целостность, необходимую для эрекции, а также активность ряда ферментов в кавернозных телах, включая положительное влияние на синтез оксида азота (NO) и отрицательное влияние на активность сигнального пути гомологов гена Ras, члена семейства A/Rho-ассоциированной киназы (RhoA/ROCK) [51, 53]. Тестостерон также участвует в ответе на адренергическую стимуляцию полового члена и обеспечивает функцию гладких мышц кавернозных тел [51, 53]. Наконец, хотя несколько авторов предположили положительную роль тестостерона в регуляции экспрессии и активности ФДЭ-5 в ткани полового члена, в других публикациях показано превалирующее ингибирующее влияние эстрогенов на данный сигнальный путь [51, 54].

В небольшом числе публикаций подтверждена возможная роль тестостерона, воздействующего на центральном и периферическом уровнях, в регуляции процесса эякуляции. Андрогеновые рецепторы экспрессируются в нескольких областях спинного мозга и супраспинальных центрах, участвующих в контроле над эякуляторным рефлексом [55]. Кроме того, в мужском половом тракте имеется сигнальный путь NO-синтазы, а также RhoA/ROCK, которые модулируются тестостероном [55].

3.4. Классификация и причины мужского гипогонадизма

Мужской гипогонадизм можно классифицировать по этиологии на первичный, развивающийся вследствие тестикулярной дисфункции, и вторичный, связанный с нарушением функции гипофиза или гипоталамуса (табл. 3.2).

Первичный гипогонадизм также называют гипергонадотропным гипогонадизмом, поскольку гипофиз пытается компенсировать нарушение функции яичек путем увеличения центральной стимуляции. Напротив, при вторичном гипогонадизме отсутствует адекватная стимуляция яичек гонадотропинами, что приводит к гипогонадотропному гипогонадизму, как правило, с непропорционально нормальным или сниженным уровнем гонадотропинов [5, 36]. Также описана компенсированная субклиническая форма гипогонадизма, характеризующаяся нормальным уровнем тестостерона и повышенным уровнем ЛГ [56]; ее клиническое значение не определено [56–58]. Наконец, гипогонадизм может быть связан с различными состояниями, приводящими к снижению/отсутствию чувствительности к тестостерону и его метаболитам (табл. 2) [5, 36]. Данная классификация позволяет врачу правильно подбирать варианты лечения на основании этиологии гипогонадизма. У пациентов с вторичным гипогонадизмом при адекватной терапии теоретически можно добиться восстановления фертильности и нормализации уровня тестостерона, а при первичном гипогонадизме показана только ЗГТ, которая окажет негативное влияние на фертильность вследствие супрессии гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (табл. 2) [5, 36]. Однако также следует понимать, что вне зависимости от причины симптомы и признаки гипогонадизма могут быть одинаковыми. Напротив, они сильно зависят от возраста развития гипогонадизма [37]. Соответственно, если гипогонадизм появляется на ранних этапах, например внутриутробно, фенотип может варьировать от почти полностью женского (полная нечувствительности к андрогенам или ферментные дефекты, блокирующие синтез андрогенов) до различных нарушений вирилизации. В случае пред- или перипубертатного развития гипогонадизма вследствие более легких центральных (изолированный гипогонадотропный гипогонадизм) или периферических дефектов (синдром Клайнфельтера) может наблюдаться позднее начало пубертата с евнухоидным фенотипом. Наконец, когда гипогонадизм развивается после пубертатного возраста и особенно при старении (ВАД; см. ниже), симптомы могут иметь легкую степень и часто ошибочно принимаются за сам процесс старения [5, 37].

В 2017 г. Grossmann и Matsumoto предложили новую классификацию мужского гипогонадизма у взрослых для дифференциации функционального и органического гипогонадизма [59]. Органический гипогонадизм характеризуется наличием подтвержденной патологии, влияющей на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. В таких случаях показана стандартная терапия (гонадотропины или ЗГТ). Напротив, при функциональном гипогонадизме отсутствуют органические нарушения, влияющие на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, и таким пациентам требуется коррекция или устранение сопутствующей патологии. Настоящие рекомендации основаны на валидированной международной классификации мужского гипогонадизма у взрослых.

По данным литературы, несмотря на сопоставимую встречаемость новой коронавирусной инфекции (SARS-Cov-2) у лиц обоих полов, заболевание (COVID-19) протекает тяжелее у мужчин [60]. Точные причины для этого не описаны. Тот факт, что тестостерон может модулировать экспрессию ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) в тканях и транскрипцию трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (TMPRSS2), которые участвуют в процессе попадания вируса в клетку, свидетельствует о возможной роли андрогенов в различиях в течение заболевания [61, 62]. Примечательно, что по результатам исследований у мужчин с тяжелым течением COVID-19 уровень тестостерона чаще снижен, а не повышен [63-70]. Вероятным объяснением служит экспрессия рецепторов ACE2 в яичках и клетках семенных протоков, а также на сперматогониях, клетках Лейдига и Сертоли. Таким образом, SARS-CoV-2 может нарушать выработку тестостерона и сперматогенез [71, 72]. Кроме того, вирус вызывает выраженную местную воспалительную реакцию в яичках, которая приводит к развитию вирусного орхита, переходящего в васкулит или аутоиммунный ответ, обуславливающие повреждение яичек и нарушение сперматогенеза [71, 72]. Может ли низкий уровень тестостерона напрямую обуславливать более тяжелое течение COVID-19, по-прежнему остается противоречивым. Соответственно, нельзя исключать возможность того, что низкий уровень тестостерона в острой фазе вирусной инфекции может представлять собой адаптивный и устойчивый механизм для преодоления внешнего повреждения путем выключения тестостерон-зависимых функций, включая репродуктивную, физическую или сексуальную активность, которые не требуются при ухудшении состояния [73, 74]. Аналогичные механизмы предполагаются для возрастного гипогонадизма [75]. В исследованиях, посвященных изучению пациентов в фазу восстановления после COVID-19, показана нормализация [76] или стабильно низкий уровень тестостерона в большинстве случаев [77]. Хотя не опубликовано данных по роли ЗГТ в острой фазе заболевания, рекомендуется тщательно наблюдать пациентов после выздоровления для исключения отдаленных андрологических последствий, включая нарушения сперматогенеза и выработки тестостерона.

Таблица 3.2. Классификация мужского гипогонадизма

Первичный гипогонадизм (гипергонадотропный гипогонадизм)	
Врожденная патология или аномалии развития	
Частые причины	Редкие причины
Синдром Клайнфельтера	<ul style="list-style-type: none"> • Редкие хромосомные аномалии: <ul style="list-style-type: none"> – мужские синдромы XX – синдром 47,XYY – синдром 48,XXYY • Трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна) • Синдром Нунана • Аутосомные транслокации • Дефекты биосинтеза тестостерона • Врожденная гиперплазия надпочечников (эктопическая надпочечниковая ткань в яичках; TART-опухоли) • Нарушение полового развития (дисгенезия гонад) • Мутации гена рецептора ЛГ • Миотоническая дистрофия (включая типы I и II) • Нескорректированный крипторхизм (включая мутации INSL3 и LGR8) • Врожденная двусторонняя анорхия • Серповидно-клеточная анемия • Аденолейкодистрофия

Приобретенные заболевания	
Лекарственно-индуцированный	Очаговая патология
<ul style="list-style-type: none"> • Химиотерапевтические препараты <ul style="list-style-type: none"> – Алкилирующие препараты • Метотрексат <ul style="list-style-type: none"> – Ингибиторы синтеза тестостерона – Кетоконазол – Аминоглутетимид – Митотан – Метирапон 	<ul style="list-style-type: none"> • Двусторонняя хирургическая кастрация или травма • Облучение яичек • Орхит (включая паротит) • Аутоиммунная недостаточность яичка • Перекрут яичка • Алкоголь/цирроз <ul style="list-style-type: none"> – Токсины окружающей среды
Системные заболевания/состояния с поражением гипоталамуса/гипофиза	
<ul style="list-style-type: none"> • Хронические системные заболевания* • Хроническая органная недостаточность* • Избыток глюкокортикоидов (синдром Кушинга)* • Старение* • ВИЧ 	<ul style="list-style-type: none"> • Злокачественные опухоли: <ul style="list-style-type: none"> – лимфома – рак яичка • Повреждение спинного мозга • Васкулит • Инфильтративные заболевания (амилоидоз, лейкомия)
Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный гипогонадизм)	
Врожденные нарушения или аномалии развития	
Частые причины	Редкие причины
<ul style="list-style-type: none"> • Гемохроматоз* 	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинированная недостаточность гормонов гипофиза • Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) с вариантами: <ul style="list-style-type: none"> – ИГГ с нормосмией – синдром Каллмана – изолированные мутации гена ЛГ-β – синдром Прадера–Вилли
Приобретенные нарушения	
Лекарственно-индуцированный	Очаговая патология
<ul style="list-style-type: none"> • Эстрогены • Тестостерон или андрогенные анаболические стероиды • Прогестогены (включая ципротерона ацетат) • Лекарства, вызывающие гиперпролактинемия: <ul style="list-style-type: none"> – опиаты – аналоги или антагонисты ГнРГ – глюкокортикоиды 	<ul style="list-style-type: none"> • Травматическое повреждение головного мозга • Опухоли гипофиза (микро/макроаденомы) • Опухоли гипоталамуса • Заболевания стебля гипофиза • Ятрогенные: <ul style="list-style-type: none"> – гипофизэктомия – лучевая терапия на область гипофиза или головы • Воспалительные и инфекционные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> – лимфоцитарный гипофизит – инфекции гипофиза – гранулематозные заболевания – саркоидоз – гранулематоз Вегенера – другие гранулематозы – энцефалит • Гистиоцитоз Лангерганса • Гиперпролактинемия вследствие очаговой патологии (образования гипоталамуса или гипофиза)
Системные заболевания/состояния, влияющие на гипоталамус или гипофиз	
<ul style="list-style-type: none"> • Хронические системные заболевания* • Метаболические заболевания • ВИЧ-инфекция • Хроническая органная недостаточность • Хронический воспалительный артрит • Избыток глюкокортикоидов (синдром Кушинга)* • Расстройства питания* • Упражнения на выносливость • Острые или критические заболевания • Старение* 	<ul style="list-style-type: none"> • Повреждение спинного мозга • Перегрузка железом у трансфузионно-зависимых больных (β-талассемия)

Резистентность к андрогенам/снижение биологической активности тестостерона	
Врожденная патология или нарушение развития	
<ul style="list-style-type: none"> • Дефицит ароматазы • Болезни Кеннеди (спинальная и бульбарная мышечная атрофия) и другие изменения длины CAG-повторов • Частичная или полная нечувствительность к андрогенам • Дефицит 5α-редуктазы II типа Приобретенные нарушения	Лекарственно-индуцированные
Очаговая патология <ul style="list-style-type: none"> • - Лекарственно-индуцированная блокада рецептора к андрогенам: <ul style="list-style-type: none"> – стероидные антиандрогены – ципротерона ацетат – спиронолактон – нестероидные антиандрогены – флутамид – бикалутамид – нилутамид • Лекарственно-индуцированная блокада активности 5α-редуктазы: <ul style="list-style-type: none"> – финастерид – дутастерид • Лекарственно-индуцированная блокада эстрогеновых рецепторов: <ul style="list-style-type: none"> – кломифен – тамоксифен – ралоксифен • Лекарственно-индуцированная блокада активности ароматазы: <ul style="list-style-type: none"> – летрозол – анастрозол – экземестан – повышенный уровень ГСПГ 	Целиакия

* Состояния, воздействующие на уровень центральных и периферических гормонов и приводящие к первичному или вторичному гипогонадизму.

¹ Различные аутосомные транслокации в редких случаях могут вызывать гипогонадизм и бесплодие.

3.5. Возрастной андрогенный дефицит

Выработка тестостерона уменьшается с возрастом. В исследовании EMAS описано снижение уровня общего тестостерона на 0,4% в год (логарифмическая зависимость уровня гормонов и возраста), а уровня свободного тестостерона – на 1,3% в год [8].

Для описания данного феномена при выявлении гипогонадизма во взрослом возрасте часто используется термин «ВАД». В литературе представлены данные, что различные заболевания и хроническая патология могут влиять на функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, приводя к развитию первичного или, чаще всего, вторичного гипогонадизма во взрослом возрасте и значительно изменяя физиологическое снижение уровня тестостерона, связанное с возрастом. Объединив данные из трех различных волн популяционного обсервационного исследования Massachusetts Male Aging Study (MMAS), включавшего 1709 мужчин в возрасте 40–70 лет, Mohr и соавт. показали, что сопутствующие заболевания и ожирение приводят к снижению, а курение связано с тенденцией к повышению уровня общего, свободного и биодоступного тестостерона [78]. Эти результаты подтверждены в исследовании EMAS [8, 57]. На основании литературных данных недавно введена концепция функционального и органического гипогонадизма [59]. Диагноз функционального гипогонадизма основан на исключении классической (органической) этиологии. Основные причины функционального гипогонадизма включают ожирение, сопутствующие заболевания и старение, причем большинство случаев приходится на первые два фактора. Выброс провоспалительных цитокинов при хроническом воспалении и адипоцитокинов

и эстрадиола при ожирении может подавлять гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Роль возраста у мужчин младше 80 лет представляется незначительной [59]. Учитывая функциональный характер подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и потенциальную обратимость симптомов на фоне эмпирических мероприятий, таких как снижение веса, необходимость ЗГТ остается под вопросом [59].

3.5.1. Диагностика

Фенотип пациента с гипогонадизмом не зависит от этиологии состояния, но чаще определяется возрастом развития. При полном дефиците тестостерона во внутриутробном возрасте симптомы могут быть катастрофическими, от почти полного женского фенотипа (полная нечувствительность к андрогенам или дефекты ферментов, блокирующие синтез андрогенов) до различных нарушений вирилизации и половых органов промежуточного типа (микропенис, гипоспадия, крипторхизм) [5, 36]. Задержка пубертатного развития и евнухоидный фенотип (скудный волосяной покров, высокий голос, маленькие яички, половой член и предстательная железа (ПЖ)) являются характерными признаками, развивающимися в пре- или перипубертатном периоде в результате менее выраженных центральных (изолированный гипогонадотропный гипогонадизм) или периферических нарушений (например, синдром Клайнфельтера) [5, 36]. Если гипогонадизм развивается во взрослом возрасте, особенно при функциональном характере, симптомы часто имеют легкую степень, их трудно распознать и часто путают с процессом старения [5, 36] или сопутствующими хроническими заболеваниями. Неспецифические клинические проявления могут включать усталость, слабость и снижение энергии, а также нарушение сексуальной функции. В исследовании EMAS показано, что триада симптомов – нарушение сексуальной функции, включая низкое либидо, ухудшение спонтанных эрекций и ЭД – обычно связана со снижением уровня тестостерона [10]. Напротив, психологические и физические симптомы менее информативны [10].

Основные диагностические признаки ВАД включают признаки и симптомы гипогонадизма в сочетании с биохимическим подтверждением низкого уровня общего тестостерона в утреннее время в двух и более измерениях, выполненных с помощью достоверного анализа. Уровень тестостерона имеет циркадные вариации, которые сохраняются с возрастом [79, 80]. Он также зависит от приема пищи [81], поэтому его необходимо измерять натощак в утреннее время (от 7 до 11 часов). Кроме того, при получении низкого уровня необходимо всегда выполнять повторный анализ и обязательно перед началом ЗГТ.

Жидкостная хроматография/тандем-масс-спектрометрия представляет собой стандартный и наиболее точный метод оценки уровня половых гормонов. Стандартизированные автоматические платформы для иммуноферментного анализа уровня общего тестостерона имеют хорошую корреляцию с жидкостной хроматографией [82]. Напротив, доступные иммуноферментные анализы не позволяют точно определить уровень свободного тестостерона, поэтому они не рекомендуются для его прямой оценки [41]. Жидкостная хроматография/тандем-масс-спектрометрия остается стандартным методом для определения уровня свободного тестостерона. Кроме того, его можно рассчитать по специальной формуле, включающей уровень ГСПГ и альбумина [83] (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

В метаанализах показано, что ЗГТ неэффективна у мужчин с исходным уровнем общего тестостерона более 12 нмоль/л (3,5 нг/мл). Положительный эффект наблюдается только при уровне тестостерона <12 нмоль/л, и он выше при тяжелом гипогонадизме (общий тестостерон <8 нмоль/л). Следовательно, при наличии специфических симптомов уровень общего тестостерона <12 нмоль/л следует рассматривать в качестве порогового значения для начала ЗГТ [84, 85]. Как описано выше, при выявлении нарушений, которые могут влиять на уровень ГСПГ, следует рассчитывать уровень свободного тестостерона, чтобы лучше оценить гормональный фон (рис. 2). К сожалению, несмотря на возможную клиническую пользу [86], в исследованиях не валидировано порогового значения свободного тестостерона. В ряде публикаций показано, что уровень свободного тестостерона <225 пмоль/л (<6,5 нг/дл) связан с симптомами гипогонадизма [10, 51, 87, 88].

При снижении уровня общего тестостерона необходимо определить уровень ЛГ и пролактин, чтобы правильно оценить причину и исключить возможные органические формы (рис. 3.2). Вследствие отрицательного влияния пролактина на либидо оценка его уровня также входит в скрининг пациентов со снижением сексуального влечения. Кроме того, при наличии специфических симптомов, таких как нарушение зрения, головная боль [89, 90], или подтверждении гиперпролактинемии показана магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза, а также оценка уровня других гормонов гипофиза. МРТ гипофиза также показана при выраженном гипогонадизме (<6 нмоль/л; 1,75 нг/мл) и непропорциональном уровне гонадотропинов (рис. 3.2) [89, 90].

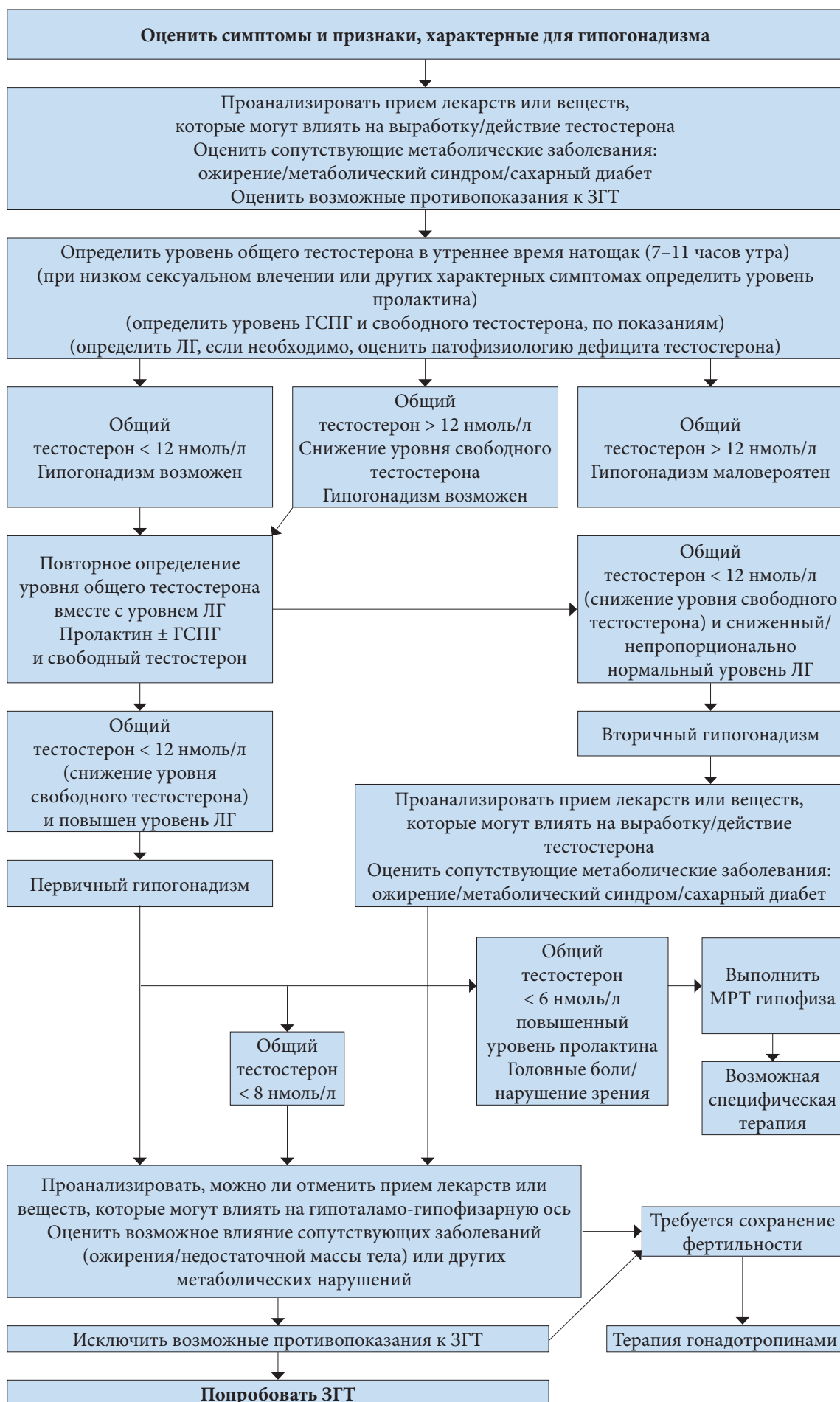


Рис. 3.2. Диагностика возрастного гипогонадизма

3.5.2. Сбор анамнеза

В таблице 3.3 представлены специфические симптомы, связанные с ВАД. Операции по поводу крипторхизма или гипоспадии могут указывать на врожденные нарушения. Кроме того, необходимо оценивать в каждом случае хронические и системные сопутствующие заболевания, а также исключать прием лекарств, которые могут влиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось (см. табл. 3.2). При острых заболеваниях развивается функциональный гипогонадизм, и на их фоне нецелесообразно определять уровень общего тестостерона. Пациенты с гипогонадизмом хуже переносят SARS-CoV-2, что указывает на необходимость уточнения роли тестостерона при остром заболевании [63, 91]. Разработан ряд самостоятельно заполняемых опросников или структурированных шкал для диагностики гипогонадизма. Хотя данные инструменты для сбора анамнеза эффективны в дополнение к биохимическому диагнозу гипогонадизма или при оценке эффективности ЗГТ, их специфичность остается довольно низкой и их не рекомендуется использовать для систематического скрининга мужчин на гипогонадизм [92].

Таблица 3.3. Специфические симптомы, связанные с ВАД

	Нарушения сексуальной функции	Физическое самочувствие	Психологические симптомы
Более специфические	<ul style="list-style-type: none">• Снижение либидо• Эректильная дисфункция• Ухудшение спонтанных/утренних эрекций	<ul style="list-style-type: none">• Снижение физической активности• Трудности при ходьбе > 1 км• Трудности при наклонах	<ul style="list-style-type: none">• Плохое настроение/расстройства настроения• Уменьшение мотивации• Усталость
Менее специфические	<ul style="list-style-type: none">• Снижение частоты половых актов• Снижение частоты мастурбации• Отсроченная эякуляция	<ul style="list-style-type: none">• Горячие приливы• Уменьшение энергии• Снижение физической силы/функции/активности	<ul style="list-style-type: none">• Нарушение концентрации или мнемонических способностей• Нарушения сна

3.5.3. Физикальное исследование

Поскольку ожирение часто связано с гипогонадизмом (обычно функциональным), всем пациентам рекомендуется определять индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии.

Размер яичек и полового члена, а также наличие вторичных половых признаков дает полезную информацию по общему андрогенному статусу. Кроме того, отношение верхнего сегмента к нижнему (норма >0,92) и размаху рук к росту (норма <1,00) позволяет выявить евнухоидное строение тела, особенно у пациентов с препубертатным гипогонадизмом или пубертатной задержкой. Наконец, перед началом ЗГТ (любого вида) или для подтверждения гипогонадизма всем пациентам необходимо выполнять пальцевое ректальное исследование для исключения изменений ПЖ [93].

3.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике возрастного гипогонадизма

Резюме по данным литературы	УД
Нарушение сексуальной функции является наиболее специфичным симптомом ВАД	
Диагноз ВАД должен быть основан на специфических признаках и симптомах дефицита тестостерона в сочетании с низким уровнем тестостерона крови	
Функциональный гипогонадизм развивается вследствие сопутствующих заболеваний/лекарственных препаратов, который могут влиять на выработку тестостерона во взрослом возрасте. Функциональный гипогонадизм является диагнозом исключения, если не выявлены органические причины гипогонадизма	

Рекомендации	СР
Необходимо оценивать сопутствующие заболевания, лекарственные препараты и вещества, которые могут влиять на выработку/действие тестостерона	Сильная
Необходимо определять уровень общего тестостерона в утреннее время натощак (7–11 часов утра) с использованием достоверного метода	Сильная
При уровне тестостерона ниже 12 нмоль/л необходимо определить его повторно как минимум один раз перед назначением ЗГТ	Сильная

Уровень общего тестостерона 12 нмоль/л (3,5 нг/мл) является достоверным порогом для диагностики ВАД	Сильная
При наличии показаний необходимо определять уровень ГСПГ и рассчитывать уровень свободного тестостерона	Сильная
Рассчитанный уровень свободного тестостерона <225 пмоль/л является пороговым для диагностики ВАД	Слабая
Для дифференцирования первичного и вторичного гипогонадизма необходимо определять уровень ЛГ и ФСГ	Сильная
При снижении сексуального влечения или других характерных признаках/симптомах и низком или у нижней границы нормы уровне тестостерона необходимо определять уровень пролактина	Сильная
При вторичном гипогонадизме, повышенном уровне пролактина или специфических симптомах образования гипофиза и/или дефиците других гормонов передней доли гипофиза показана МРТ гипофиза	Сильная
МРТ гипофиза показана при выраженном вторичном гипогонадизме (уровень общего тестостерона <6 нмоль/л)	Слабая

3.5.5. Рекомендации по скринингу пациентов с возрастным гипогонадизмом

Рекомендации	СР
Скрининг ВАД показан только при наличии симптомов (включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа)	Сильная
Для систематического скрининга ВАД необязательно использовать структурированные опросники и самостоятельно заполняемые шкалы, поскольку они имеют низкую специфичность	Сильная

3.6. Лечение возрастного андрогенного дефицита

3.6.1. Показания и противопоказания к лечению возрастного андрогенного дефицита

Пациенты с симптоматическим гипогонадизмом (уровень общего тестостерона <12 нмоль/л) без специфических противопоказаний являются кандидатами на ЗГТ (табл. 3.4).

Абсолютные противопоказания включают нелеченый рак грудной или предстательной железы. К относительным противопоказаниям относятся острые сердечно-сосудистые явления, а также неконтролируемая или плохо контролируемая застойная сердечная недостаточность и выраженные симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ; показатель шкалы IPSS >19 баллов), поскольку в литературе представлено недостаточно информации по отдаленному влиянию ЗГТ [66]. Кроме того, при отягощенном семейном анамнезе по венозной тромбоэмболии требуется дообследование для исключения недиагностированной тромбофилии/гипофибринолиза [94]. В таких случаях перед назначением ЗГТ требуется тщательное консультирование. При уровне гематокрита более 54% необходимо отменить ЗГТ, снизить дозу, изменить форму дозирования или выполнить венесекцию в зависимости от клинической ситуации во избежание потенциальных сердечно-сосудистых осложнений. При более низком гематокрите (48–50%) требуется тщательное обследование, чтобы предотвратить патологическое повышение на фоне ЗГТ, особенно у пациентов группы высокого риска, например с хронической обструктивной болезнью легких или обструктивным апноэ во сне. В исследовании Framingham Heart Study показано, что уровень гематокрита >48% связан с повышением риска ишемической болезни сердца, ССЗ и смертности [95]. Наконец, ЗГТ подавляет выработку гонадотропинов и эндогенную секрецию тестостерона, а также сперматогенез, поэтому она противопоказана мужчинам, желающим сохранить фертильность [96]. Вторичный гипогонадизм характеризуется низким или непропорционально нормальным уровнем гонадотропинов, поэтому, если необходимо сохранить фертильность, целесообразно восполнить недостаток гонадотропинов аналогами ФСГ и ЛГ [97].

Таблица 3.4. Основные противопоказания к терапии тестостероном

Абсолютные противопоказания	Местнораспространенный или метастатический рак предстательной железы (РПЖ) Рак грудной железы Желание сохранить фертильность Гематокрит \geq 54% Неконтролируемая или плохо контролируемая сердечная недостаточность
Относительные противопоказания	Показатель шкалы IPSS > 19 баллов Исходный гематокрит 48–50% Отягощенный семейный анамнез по венозной тромбоэмболии

3.6.2. Эффективность заместительной гормональной терапии

3.6.2.1. Сексуальная дисфункция

К основным симптомам гипогонадизма относят расстройства сексуальной функции [5, 10, 98, 99]. Получены убедительные данные о том, что ЗГТ у пациентов с гипогонадизмом (уровень общего тестостерона <12 нмоль/л) оказывает положительное влияние на несколько аспектов сексуальной жизни. При этом не доказано, что ЗГТ эффективна в лечении сексуальной дисфункции у эугонадных мужчин [53, 85, 100, 101]. Положительное влияние на сексуальную функцию больше связано непосредственно с нормализацией уровня тестостерона, чем с используемой формой дозирования [101, 102].

По данным метаанализа плацебоконтролируемых РКИ, в которых в качестве инструмента для оценки эффективности использовали Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) [103], ЗГТ улучшает эректильную функцию, а при тяжелом гипогонадизме (уровень общего тестостерона <8 нмоль/л) эффективность выше, чем при менее выраженном (уровень общего тестостерона <12 нмоль/л). Аналогичные результаты получены по улучшению сексуального влечения, однако выраженность эффекта ниже при наличии метаболических нарушений (сахарного диабета и ожирения). Кроме того, клинически значимое улучшение на фоне ЗГТ в режиме монотерапии наблюдается только у пациентов с ЭД легкой степени [85]. По сравнению с группой плацебо также отмечается улучшение других параметров сексуальной функции, включая частоту половых актов, оргазмическую функцию и общую удовлетворенность [85]. У пациентов с сопутствующими заболеваниями, например сахарным диабетом, на фоне ЗГТ наблюдается умеренное улучшение сексуальной функции, и им, вероятно, следует дополнительно назначить ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) [5, 101]. Следует отметить, что положительный эффект комбинированной терапии тестостероном и ингибиторами ФДЭ-5 полностью не изучен [53]. Кроме того, отсутствует информация о комбинированном использовании тестостерона и других препаратов для лечения ЭД [5, 101].

В исследовании Sexual Function Trial of the Testosterone Trials (одном из самых крупных плацебоконтролируемых исследований ЗГТ) описано стабильное улучшение 10 из 12 показателей сексуальной активности у пожилых мужчин (≥ 65 лет) с гипогонадизмом, в особенности частоты половых актов, мастурбации и ночных эрекций (по данным опросника PDQ-Q4) [104]. Хотя выраженность улучшения была пропорциональна увеличению уровня общего тестостерона, свободного тестостерона и E2, авторы не смогли определить пороговый уровень [105]. Кроме того, в исследовании 220 мужчин с метаболическим синдромом с или без сахарного диабета 2 типа показано улучшение сексуальной функции у пациентов с исходными нарушениями по данным шкалы МИЭФ, а также увеличение либидо и сексуальной удовлетворенности [24].

3.6.2.2. Строение тела и метаболический профиль

У больных с возрастным гипогонадизмом выше пропорция жировой ткани и ниже масса мышечной ткани по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона [105]. Основной эффект низкого уровня тестостерона заключается в увеличении массы висцерального жира и отложении жировой ткани в печени и мышцах; также он способствует развитию атеросклероза [19]. Как отмечалось выше, в ряде публикаций показано уменьшение пропорции жировой ткани и увеличение пропорции мышечной массы на фоне ЗГТ [106]. Кроме того, ЗГТ также приводит к снижению окружности талии, массы тела и ИМТ, и эти изменения более выражены через 12 месяцев терапии [106–108]. В РКИ T4DM с 2-летним наблюдением показано, что ЗГТ в комбинации с изменением образа жизни более эффективна в уменьшении окружности талии, общей жировой массы и массы абдоминального жира, а также увеличении общей мышечной силы и силы мышц недоминантной руки по сравнению с программой изменения образа жизни без ЗГТ [30]. Кроме того, наблюдается тенденция к снижению веса, хотя различие не достигло статистической значимости. Вероятно, это связано с одновременным увеличением мышечной и уменьшением жировой массы. Однако следует понимать, что эти результаты получены преимущественно в реестровых и обсервационных исследованиях, в которых были серьезные ограничения из-за риска искажений при отборе пациентов для нерандомизированного назначения ЗГТ. Соответственно в РКИ показано только уменьшение пропорции жировой ткани и симметричное увеличение пропорции мышечной массы на фоне ЗГТ без изменения массы тела [84].

3.6.2.3. Настроение и когнитивная функция

В ряде обсервационных исследований показана взаимосвязь между депрессивными симптомами, снижением качества жизни и гипогонадизмом [109, 110]. Однако до сих пор не определена специфическая взаимосвязь между гипогонадизмом и встречаемостью депрессии [110]. Лишь в отдельных плацебоконтролируемых РКИ оценивали влияние ЗГТ на депрессивные симптомы. В исследовании TTrials с использованием нескольких инструментов оценки показано, что ЗГТ улучшает настроение и депрессивные симптомы как непрерывные показатели [104]. При этом выраженность эффекта была небольшой.

Аналогично, в самом крупном метаанализе доступных исследований, включавшем 1890 мужчин с гипогонадизмом из 27 РКИ (исходный уровень общего тестостерона <12 нмоль/л или свободного тестостерона <225 пмоль/л), выявлено положительное влияние ЗГТ, особенно у пациентов с менее выраженными симптомами [111]. В исследовании BLAST по ЗГТ у мужчин с сахарным диабетом 2 типа показано, что наличие депрессии уменьшает положительную роль ЗГТ в отношении сексуальной дисфункции [29].

В литературе не представлено достаточно убедительных данных по влиянию ЗГТ на качество жизни. Хотя по данным метаанализов эффективность ЗГТ выше, чем у плацебо, низкая выраженность эффекта снижает научную значимость данных результатов [102, 112].

Роль ЗГТ у пациентов с когнитивным нарушением изучена в еще меньшей степени. В исследовании TTrials оценивали возможное улучшение когнитивной функции на фоне ЗГТ у 493 пациентов с нарушением памяти, связанным с возрастом. В окончательном анализе не показано положительного влияния ЗГТ на улучшение когнитивной функции [104].

3.6.2.4. Костная ткань

Минерализация костной ткани происходит при нормальном уровне половых гормонов [113]. Несмотря на слабую связь между гипогонадизмом легкой степени и остеопенией/остеопорозом, тяжелый гипогонадизм (уровень общего тестостерона <3,5 нмоль) часто сопровождается потерей костной ткани и остеопорозом, независимо от возраста пациента [113]. В двух независимых метаанализах показано положительное влияние ЗГТ на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) с наиболее выраженными изменениями на уровне поясничного отдела позвоночника [114, 115]. Результаты исследования TTrials подтверждают, что ЗГТ способствует повышению МПКТ у возрастных мужчин с гипогонадизмом, особенно в поясничном отделе позвоночника [104], а в исследовании T4DM описано более выраженное положительное влияние на компактную костную ткань [116]. При этом в литературе не представлено убедительных данных, чтобы оценить непосредственное влияние ЗГТ на риск переломов костей [113]. Кроме того, не изучена роль ЗГТ в качестве дополнительного лечения к антирезорбтивным препаратам у пациентов с гипогонадизмом и высоким риском переломов. По этой причине антирезорбтивная терапия в режиме монотерапии является первой линией у мужчин с гипогонадизмом и высоким риском переломов. Комбинация антирезорбтивной терапии и ЗГТ показана только при наличии симптомов гипогонадизма.

3.6.2.5. Жизненная активность и физическая сила

Хорошо изучена роль тестостерона в стимулировании роста мышц и мышечной силы. Благодаря этому андрогенные анаболические стероиды используются для улучшения результатов и повышения физических возможностей в ряде соревновательных видов спорта [117]. На фоне ЗГТ у мужчин с гипогонадизмом наблюдается повышение мышечной массы и уменьшение жировой массы при незначительном влиянии на массу тела [84]. Тем не менее роль ЗГТ у пожилых мужчин с ограниченной подвижностью до конца не определена. В исследовании National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004 гг. [118] не выявлено связи между уровнем общего тестостерона и физической активностью. Пропорция мужчин без ожирения с физической активностью в наивысшем тертиле с уровнем тестостерона на нижней границе или ниже нормы была ниже, чем у мужчин из наименьшего тертиля по физической активности. По данным исследования TTrials, ЗГТ не увеличивает пропорцию мужчин, чья дистанция ходьбы за 6 минут повысилась более чем на 50 м, и не способствует абсолютному увеличению дистанции, пройденной 387 мужчинами, включенными в исследование физических возможностей [104]. Однако при анализе всей популяции исследования TTrials показано хотя и небольшое, но статистически значимое улучшение обоих параметров [104]. Аналогичные результаты получены в исследовании Vitality Trial [104].

3.6.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по эффективности заместительной гормональной терапии

Резюме по данным литературы
ЗГТ терапия эффективна при легких формах ЭД и снижении либидо у мужчин с гипогонадизмом
ЗГТ положительно влияет на другие симптомы сексуальной дисфункции, включая частоту половых актов, оргазмическую функцию и общую удовлетворенность
ЗГТ способствует увеличению мышечной массы, снижению жировой массы и уменьшению инсулинорезистентности
ЗГТ позволяет снизить вес, окружность талии и улучшить липидный профиль, но в литературе не представлено убедительных данных
ЗГТ эффективна при депрессивных симптомах легкой степени у мужчин с гипогонадизмом
ЗГТ позволяет повысить МПКТ, но не получено данных о снижении риска переломов

Рекомендации	СР
ЗГТ не показана мужчинам с эугонадизмом	Сильная
ЗГТ является методом первой линии у пациентов с симптоматическим гипогонадизмом и ЭД легкой степени	Сильная
При более тяжелой степени ЭД показана комбинированная терапия ингибиторами ФДЭ-5 и ЗГТ, поскольку она превосходит по эффективности ЗГТ в режиме монотерапии	Слабая
Для лечения тяжелых депрессивных симптомов и остеопороза показана стандартная терапия	Сильная
ЗГТ не показана для улучшения строения тела, снижения веса и улучшения кардиометаболического профиля	Слабая
ЗГТ не показана возрастным мужчинам для улучшения когнитивной функции и физической силы	Сильная

3.6.3. Выбор терапии

3.6.3.1. Факторы образа жизни

Как указано выше, функциональный гипогонадизм часто связан с ожирением и метаболическими расстройствами [119]. По этой причине снижение веса и изменение образа жизни являются первичным подходом при гипогонадизме у мужчин с избыточной массой или ожирением. В метаанализе подтверждено, что низкокалорийная диета способствует уменьшению выраженности вторичного гипогонадизма, связанного с ожирением, за счет увеличения уровня общего и свободного тестостерона, уменьшения уровня эстрогенов и восстановления нормального уровня гонадотропинов крови [120]. Эти данные подтверждены в обновленном метаанализе, согласно которому повышение уровня тестостерона связано со снижением веса [121].

Аналогичные результаты можно получить посредством физической активности, которая связана с длительностью нагрузки по расписанию и достигнутым снижением веса [121]. При этом следует понимать, что на фоне низкокалорийной диеты и физической активности происходит довольно умеренное повышение уровня тестостерона (1–2 нмоль/л) [120, 121]. Кроме того, через три года восстанавливается 60–86% от снижения веса, а через пять лет – 75–121% [122]. Более выраженного повышения уровня тестостерона можно добиться после бариатрических операций, со средним показателем около 10 нмоль/л, в зависимости от степени снижения массы тела [121]. Изменение образа жизни представляет собой важный и необходимый аспект при ожирении. Дополнительная ЗГТ у мужчин с ожирением способствует уменьшению выраженности симптомов гипогонадизма, которого не наблюдается только при изменении образа жизни [97]. В ряде публикаций показана более высокая эффективность изменения образа жизни в комбинации с ЗГТ у пациентов с симптоматическим гипогонадизмом [88]. В настоящее время продолжается крупное плацебоконтролируемое РКИ, в котором сравнивают снижение встречаемости сахарного диабета 2 типа и толерантности к глюкозе через два года на фоне комбинации ЗГТ с изменениями образа жизни и изменений образа жизни в качестве единственной меры [30].

3.6.3.2. Лекарственная терапия

В таблице 3.5 представлено несколько форм дозирования тестостерона. Прямое сравнения между различными препаратами не проводилось. Необходимо подробно информировать пациентов, которым планируется ЗГТ, о недостатках и преимуществах всех доступных препаратов тестостерона. Выбор зависит от клинической ситуации, доступности форм дозирования, потребностей и ожиданий пациента [123].

3.6.3.2.1. Пероральные препараты тестостерона

Этерификация тестостерона длинноцепочечными жирными кислотами (тестостерона ундеканат) способствует всасыванию препарата в кишечнике через лимфатическую систему в обход печени. Данная форма дозирования в виде эфира с олеиновой кислотой доступна с 1970-х гг. и недавно была изменена на смесь касторового масла и пропиленгликоля лаурата (TU caps), чтобы препарат не подвергался деградации при комнатной температуре [123]. Основным ограничением остается низкая биодоступность, которая в значительной степени зависит от количества употребляемого жира [123]. Недавно Федеральная служба США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрила новую формулу дозирования перорального тестостерона ундеканата, с целью повышения биодоступности включающую систему доставки препарата в твердой капсуле, заполненной жидкостью, и содержащую большее количество действующего ве-

щества (225 мг) (<https://www.fda.gov/media/110187/download>). В исследовании с открытым приемом длительностью около 4 месяцев (NCT02722278) у 145 из 166 пациентов с гипогонадизмом (87%), которые получали TU caps, средний уровень общего тестостерона вернулся к нормальным значениям по завершении терапии (<https://www.fda.gov/media/110187/download>). Следует отметить, что TU caps недоступны в Европе.

Местеролон представляет собой производное 5 α -ДГТ для перорального приема. Как и ДГТ, он не превращается в эстрогены и может применяться в течение небольшого периода времени по специфическим показаниям, например при болезненной гинекомастии. Однако отсутствие полного спектра биологической активности ограничивает его длительное применение [123].

3.6.3.2.2. Парентеральные препараты тестостерона

Инъекционные препараты тестостерона можно классифицировать по периоду полувыведения (табл. 3.5). Тестостерона пропионат представляет собой эфир короткого действия, который вводится в раздельных дозах (обычно по 50 мг каждые 2–3 дня), что является основным ограничением к его применению [123]. Ципионат и энантат тестостерона являются препаратами короткого действия, которые вводят каждые 2–4 недели. В ряде стран доступна форма дозирования Сустанон®, содержащая комбинацию эфиров тестостерона (ундеканоат, изокапроат, фенилпропионат, пропионат), которая обеспечивает постепенное выделение тестостерона в кровоток. Данные препараты отличаются сильными колебаниями уровня тестостерона крови, часто плохо переносятся пациентами и приводят к таким побочным эффектам, как полицитемия [123, 124]. В настоящее время широко доступны инъекционные формы тестостерона ундеканоата длительного действия [123]; они имеют очень хороший профиль безопасности/эффективности, позволяя получить стабильный уровень тестостерона при введении 1000 мг каждые 12 недель после 6 недель нагрузочной дозы. После 3–5 инъекций можно перейти на введение каждые 10–14 недель, в зависимости от уровня тестостерона непосредственно перед следующей инъекцией для его поддержания в терапевтическом диапазоне (обычно от 12 до 18 нмоль/л перед введением) [123, 125].

3.6.3.2.3. Трансдермальные препараты тестостерона

Среди доступных трансдермальных форм дозирования чаще всего применяется гель с тестостероном. Гель быстро всасывается роговым слоем кожи, создавая резервуар в подкожных тканях, из которого тестостерон постепенно выделяется в кровь в течение 24 часов после аппликации. Данные препараты позволяют нормализовать уровень тестостерона и имеют прекрасный профиль безопасности [123].

Появление специфических систем и кожных энхансеров способствует усилению всасывания препарата через кожу, позволяя снизить побочные эффекты. Местные нежелательные реакции развиваются реже, чем при использовании пластыря, однако сохраняется риск передачи тестостерона при тесном контакте с поверхностью кожи. Для снижения риска рекомендуется закрывать поверхность кожи одеждой или наносить гель на поверхности, контакт с которыми обычно ограничен (внутренняя поверхность бедра) [123]. Кроме того, для снижения общего количества наносимого геля и остающихся на коже частиц разработаны новые формы дозирования с концентрацией тестостерона 1,62–2% [123]. Другой трансдермальной формой является топический спиртовой 2% раствор, который наносится в подмышечную впадину 1 раз в сутки с помощью дозированного аппликатора [123]. В Европе этот препарат не зарегистрирован. Для оптимального дозирования необходимо контролировать уровень тестостерона. Анализ крови выполняют через 2–4 часа после нанесения геля. Пиковый уровень всасываемого тестостерона используют в качестве референтного показателя для адекватного терапевтического уровня. Следует отметить, что уровень тестостерона после аппликации может варьировать, поэтому его необходимо измерять повторно, особенно если в месте забора крови случайно попадает гель, что приводит к ложно-завышенному результату.

В ряде стран Европы доступен ДГТ в виде 2,5% гидроалкогольного геля. Он быстро всасывается, создавая стабильную концентрацию в течение двух-трех дней. Как и местеролон, ДГТ не подвергается ароматизации, но эффективен при определенных заболеваниях, например гинекомастии и микрофаллосе [123].

3.6.3.2.4. Трансмукозные лекарственные формы

3.6.3.2.4.1. Трансбуккальные препараты тестостерона

В некоторых странах по-прежнему доступна буккальная система дозирования. Она состоит из мукоадгезивной таблетки с замедленным высвобождением, которую необходимо наносить на десну на верхней челюсти два раза в день. Таблетки не растворяются во рту полностью, и их необходимо

удалять через 12 часов. Данный препарат восстанавливает уровень тестостерона до физиологических значений с минимальными или временными побочными явлениями, включая отек десен, появление волдырей и гингивит [123].

3.6.3.2.4. Назальные препараты тестостерона

В ряде стран, включая США и Канаду, доступен гель для назального применения. Он применяется два-три раза в сутки с помощью специальной дозированной помпы. Нанесение занимает мало времени, неинвазивно, удобно и не связано с риском вторичной передачи, характерной для других топических форм дозирования [123].

3.6.3.2.5. Подкожное депо

В США, Великобритании и Австралии доступны гранулы с тестостероном для имплантации. Данная форма дозирования имеет наиболее длительное действие, от 4 до 7 месяцев. При этом процедура является инвазивной, и пациенты могут от нее отказаться [123].

3.6.3.2.6. Антиэстрогены

Антиэстрогены, включая селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) и ингибиторы ароматазы, применяются по нерецептурным показаниям для восстановления уровня тестостерона и фертильности у мужчин с вторичным функциональным гипогонадизмом или идиопатическим бесплодием. Механизм действия основан на подавлении гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси эстрогенами, по причине чего они особенно эффективны у мужчин с ожирением и метаболическими расстройствами [121]. В этом случае гипотеза состоит в том, что избыток жировой ткани приводит к повышению активности ароматазы и уровня эстрогенов, вызывая нарушение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [119]. Такой механизм действия требует нормальной функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, и данные препараты неэффективны при первичном или вторичном органическом гипогонадизме. В клинической практике применяются два СРЭМ, которые связывают рецепторы эстрогенов за счет агонистического или антагонистического эффекта, в зависимости от ткани-мишени, и ингибиторы ароматазы, которые препятствуют превращению андрогенов в эстрогены [123]. К настоящему времени опубликовано недостаточно данных. Все препараты применяются по нерецептурным показаниям, а СРЭМ, благодаря своему антагонистическому действию на венозные сосуды, повышают риск венозной тромбоэмболии [123]. Необходимо информировать пациентов об этом риске, несмотря на отсутствие публикаций. При длительном применении данных препаратов снижается МПКТ и может развиваться остеопороз, что приводит к увеличению риска переломов.

3.6.3.2.7. Гонадотропины

Учитывая вышеперечисленные ограничения антиэстрогенов, стандартом для пациентов с вторичным гипогонадизмом, которые хотят сохранить фертильность, является терапия гонадотропинами (табл. 3.5) [123]. Препараты основаны на ХГЧ, выделенном из мочи беременных женщин. Самые дорогие препараты – рекомбинантный ХГЧ и ЛГ – не имеют клинических преимуществ [123]. По данным метаанализа, комбинация ХГЧ и ФСГ превосходит по эффективности монотерапию каждым из препаратов. Как и ХГЧ, применение рекомбинантного ФСГ не дает преимуществ по сравнению с препаратами, выделенными из мочи [125]. Применение гонадотропинов подробно описано в разделе 10.

Таблица 3.5. Доступные препараты для лечения гипогонадизма

Форма дозирования	Химическая структура	Период полувыведения	Стандартная дозировка	Преимущества	Недостатки
Гонадотропины					
Хорионический гонадотропин					
Экстрактивный	ХГЧ, выделенный из мочи беременных женщин	Не применимо	1000–2000 МЕ 3 раза в неделю	Низкая стоимость	Несколько введений в неделю
Рекомбинантный	Человеческий рекомбинантный ХГЧ	Не применимо	Нет данных у мужчин	Не применимо	

Лютеинизирующий гормон					
Рекомби- нантный	Человеческий рекомбинантный ЛГ	Не применимо	Нет данных у мужчин	Не применимо	
Фолликулостимулирующий гормон					
Экстрактивный	ФСГ, выделенный из мочи беременных женщин	Не применимо	75–150 МЕ 3 раза в неделю	Высокая стоимость	Несколько введений в неделю
Рекомбинант- ный	Человеческий рекомбинантный ФСГ	Не применимо	75–150 МЕ 3 раза в неделю	Высокая стоимость	Несколько введений в неделю
Препараты тестостерона					
Пероральные					
Тестостерона ундеканат	17-α-гидрокси- лированный	4 часа	120–240 мг 2–3 p/сут	Уменьшение эффекта первого прохождения через печень. Удобство приема. Титруемая доза	Непредсказуемая абсорбция в зависимости от употребления жирной пищи. Необходимо принимать во время еды
Местеролон	1α-метил-4, 5α-дигидрокси- тестостерон	12 часов	50–100 мг 2–3 p/сут	Удобство приема. Титруемая доза. Эффективен при гинекомастии	Не ароматизируется
Парентеральные					
Тестостерона энантат	17-α-гидрокси- лированный	4–5 дней	250 мг каждые 2–3 недели	Низкая стоимость. Препараты короткого действия позволяют отменить терапию при развитии побочных эффектов	Колебания уровня тестостерона. Несколько инъекций. Относительный риск полициемии
Тестостерона ципионат	17-α-гидрокси- лированный	8 дней	200 мг каждые 2–3 недели	Низкая стоимость. Препараты короткого действия позволяют отменить терапию при развитии побочных эффектов	Колебания уровня тестостерона. Несколько инъекций. Относительный риск полициемии
Тестостерона пропионат	17-α-гидрокси- лированный	20 часов	100 мг каждые 2 дня	Низкая стоимость. Препараты короткого действия позволяют отменить терапию при развитии побочных эффектов	Колебания уровня тестостерона. Несколько инъекций. Относительный риск полициемии

Смесь эфиров тестостерона Пропионат (30 мг) Фенилпропионат (60 мг) Изокапроат (60 мг) Деканоат (100 мг)		4–5 дней	250 мг каждые 3 недели	Колебания уровня тестостерона. Несколько инъекций. Относительный риск полицитемии	Колебания уровня тестостерона. Несколько инъекций. Относительный риск полицитемии
Тестостерона ундеканоат в касторовом масле	17-α-гидро-кси-лированный	34 дня	1000 мг каждые 10–14 недель *750 мг каждые 10 недель	Стабильный уровень тестостерона без колебаний. Препараты длительного действия. Реже вводится	Боль в месте введения. Препараты длительного действия не позволяют быстро отменить терапию при развитии побочных эффектов
Хирургические импланты	Тестостерон	-	4–6 имплантов по 200 мг с длительностью действия до 6 месяцев	Препараты длительного действия и стабильный уровень тестостерона	Инвазивная процедура установки. Риск выпадения имплантов и раневой инфекции
Трансдермальные					
Пластырь с тестостероном	Тестостерон	10 часов	50–100 мг/сут		Раздражение кожи. Ежедневное применение
Гель с 1–2% тестостероном	Тестостерон	6 часов	50–100 мг/сут		Может передаваться при близком контакте. Ежедневное применение
2% раствор тестостерона для нанесения в подмышечную впадину	Тестостерон	Не применимо	60–120 мг/сут		Может передаваться при близком контакте. Ежедневное применение
Гель с 2,5% ДГТ	ДГТ	Не применимо	34–70 мг/сут		Может передаваться при близком контакте. Ежедневное применение. Не ароматизируется
Трансмукозные					
Буккальная система тестостерона	Тестостерон	12 часов	60 мг 3 р/сут		Раздражение ротовой полости. Прием 2 р/сут. Неприятный вкус
Назальный тестостерон	Тестостерон	6 часов	33 мг 3 р/сут		Раздражение полости носа. Требуется несколько введений

3.6.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по выбору терапии при возрастном гипогонадизме

Резюме по данным литературы
Снижение веса на фоне низкокалорийной диеты приводит к небольшому повышению уровня тестостерона
Гель тестостерона и инъекционные препараты тестостерона ундеканата длительного действия имеют оптимальный профиль безопасности
Для восстановления фертильности у мужчин с вторичным гипогонадизмом показаны препараты гонадотропинов

Рекомендации	СР
По показаниям необходимо устранять органические причины гипогонадизма (образования гипофиза, гиперпролактинемия и т.д.)	Сильная
Перед назначением ЗГТ показано изменение образа жизни и снижение веса (при ожирении); отмена препаратов, влияющих на выработку тестостерона (если возможно); лечение сопутствующих заболеваний	Слабая
Необходимо подробно информировать пациента о преимуществе и побочных эффектах каждого варианта терапии. Выбор препарата тестостерона проводится совместно с пациентом после подробного обсуждения	Сильная
Целью ЗГТ является восстановление нормального уровня тестостерона до средневозрастного диапазона для молодых мужчин	Слабая
При назначении ЗГТ вначале следует использовать гель тестостерона вместо депо-форм длительного действия, чтобы можно было скорректировать дозу или отменить терапию в случае развития нежелательных явлений	Слабая

3.7. Безопасность лечения гипогонадизма и наблюдение пациентов

3.7.1. Гипогонадизм и нарушение фертильности

Целью фармакологического лечения гипогонадизма является повышение уровня тестостерона. Первый способ заключается в назначении экзогенного тестостерона. Хотя он эффективен в лечении клинических симптомов гипогонадизма, тестостерон также подавляет выработку гонадотропинов в гипофизе, что приводит к нарушению сперматогенеза и созревания сперматозоидов [126]. По этой причине ЗГТ противопоказана мужчинам с гипогонадизмом, которые обращаются по поводу бесплодия [96]. Терапия гонадотропинами позволяет поддерживать нормальный уровень тестостерона и восстановить выработку сперматозоидов при вторичном гипогонадизме [5].

3.7.2. Рак грудной железы

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* убедительно показано, что развитие рака грудной железы в значительной степени зависит от тестостерона и/или его превращения в Е2 посредством различных механизмов и сигнальных путей [127]. Соответственно СМЭР по-прежнему имеют важное значение в лечении рака грудной железы [127]. В литературе не опубликовано данных по роли ЗГТ у пациентов, которым проведено успешное лечение рака грудной железы; по этой причине наличие в анамнезе или в настоящее время рака данной локализации следует рассматривать в качестве абсолютного противопоказания к ЗГТ.

3.7.3. Симптомы нарушенного мочеиспускания/доброкачественная гиперплазия предстательной железы

На основании того, что рост ПЖ зависит от действия андрогенов, исторически сложилось опасение, что ЗГТ может усугубить СНМ у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [93, 128]. Однако доклинические и клинические исследования свидетельствуют, что скорее низкий, чем высокий уровень андрогенов способствует снижению вместимости мочевого пузыря, изменению гистологического строения и снижению отношения гладких мышц к соединительной ткани, тем самым нарушая уродинамику [93, 128].

В исследовании, включавшем 60 пациентов, получавших ЗГТ в течение 6 месяцев, не выявлено различий в объеме остаточной мочи и ПЖ, однако выраженность накопительных симптомов по шкале IPSS уменьшилась, несмотря на повышение уровня ПСА. Более высокий исходный объем ПЖ был прогностическим фактором уменьшения выраженности СНМ [129]. В исследовании с длительным наблюдением, включавшем 428 пациентов, получавших ЗГТ в течение 8 лет, показано уменьшение показателя шкалы IPSS, отсутствие изменений Q_{макс} и объема остаточной мочи, а также увеличение объема ПЖ [130]. В аналогичном анализе реестра Registry of Hypogonadism in Men (RHYME),

включавшем 999 пациентов с длительностью наблюдения 3 года, не выявлено различий в уровне ПСА и общем показателе шкалы IPSS в группе ЗГТ по сравнению с контрольной группой [131]. Такие же результаты получены в итальянском реестре (SIAMO-NOI), включавшем 432 пациентов с гипогонадизмом из 15 центров [132]. Таким образом, в опубликованных метаанализах не выявлено изменений выраженности СНМ по сравнению с плацебо [133–139]. На основании последних публикаций нельзя рекомендовать отказ от ЗГТ у пациентов с гипогонадизмом и ДГПЖ/СНМ; напротив, в ряде публикаций показана эффективность ЗГТ. Единственное опасение вызывают пациенты с СНМ тяжелой степени (показатель шкалы IPSS >19 баллов), поскольку их, как правило, не включали в РКИ, что ограничивает интерпретацию отдаленных результатов по безопасности [93].

3.7.4. Рак предстательной железы

В большом количестве исследований не показано связи между более высоким уровнем тестостерона крови и РПЖ [140]. С другой стороны, в аналитических исследованиях, посвященных изучению связи между низким уровнем тестостерона и риском РПЖ, показано, что при очень низком уровне свободного тестостерона снижен риск развития РПЖ низкой/промежуточной степени злокачественности, но статистически незначимо повышен риск развития РПЖ высокой степени злокачественности [140]. Аналогичные результаты получены в более ранних исследованиях, например Health Professionals Follow-up Study, PCPT и Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), с различной статистической значимостью данных [141].

В последнем метаанализе, включавшем 27 плацебоконтролируемых РКИ, не показано повышения уровня ПСА после ЗГТ в течение года. При сравнении в метаанализе 11 исследований не наблюдалось повышения риска выявления РПЖ. Однако наблюдения в течение года может быть недостаточно, чтобы сделать выводы по развитию РПЖ. В анализе, в который включали только исследования с длительностью наблюдения более года, не выявлено статистически значимых изменений уровня ПСА или риска РПЖ [134]. При медиане наблюдения 5 лет в трех независимых реестровых исследованиях, в которых более 1000 пациентов получали ЗГТ, заболеваемость РПЖ во всех временных точках была ниже показателей, описанных для общей популяции [142]. Аналогичные результаты получены в крупном обсервационном исследовании, включавшем 10 311 пациентов, получавших ЗГТ, и 28 029 мужчин контрольной группы при медиане наблюдения 5,3 года [143]. В схожем исследовании показано, что риск РПЖ ниже у мужчин с кумулятивной дозой препаратов тестостерона в наивысшем тертиле по сравнению с контрольной группой [143].

Что касается пациентов, переживших РПЖ, то к настоящему времени не доказана безопасность ЗГТ в отношении риска рецидива и прогрессирования. В литературе представлены отдельные публикации, в большинстве случаев серии наблюдений, которые недостаточно убедительны, чтобы сделать окончательные выводы (небольшая длительность наблюдения, размер выборки, отсутствие контрольной группы, различия в популяции и схеме терапии и т.д.) [144]. В метаанализе 13 исследований, включавших 608 пациентов, из которых у 109 мужчин в анамнезе был РПЖ высокого риска (длительность наблюдения от 1 до 189,3 месяца) [145], показано, что ЗГТ не повышает риск биохимического рецидива, но опубликованные результаты имеют очень низкое качество, что ограничивает возможность интерпретации [145]. Аналогичные выводы получены в другом метаанализе, включавшем большее количество исследований ($n = 21$) [131]. Важно отметить, что большинство исследований включали пациентов с РПЖ низкого риска и индексом Глисона <8 баллов [145].

В заключение, опубликованные данные не свидетельствуют о повышении риска РПЖ у пациентов с гипогонадизмом, которые получают ЗГТ. С другой стороны, очевидно, что необходимо избегать назначения тестостерона больным распространенным РПЖ, но при этом проведено недостаточно проспективных исследований с длительным наблюдением по безопасности ЗГТ у пациентов, переживших РПЖ [146] без рецидива заболевания. По этой причине следует проявлять осторожность при назначении ЗГТ для лечения симптоматического гипогонадизма в данной группе. Пациентов необходимо подробно информировать, что отдаленное влияние ЗГТ не изучено и требует проведения дальнейших исследований. Если перед началом ЗГТ имеются не выявленные микрометастазы, через 6–9 месяцев терапии может наблюдаться раннее повышение уровня ПСА. Учитывая отсутствие убедительных данных по безопасности, необходимо подробно обсуждать с пациентами с симптоматическим гипогонадизмом, которые прошли лечение по поводу РПЖ, проведение ЗГТ и назначать ее только больным группы низкого риска.

3.7.5. Сердечно-сосудистые заболевания

У пациентов с гипогонадизмом повышен риск развития ССЗ [75, 147]. До сих пор не определено, является ли возрастной гипогонадизм причиной или следствием атеросклероза. Возрастной гипогонадизм

связан с сердечно-сосудистыми факторами риска, включая ожирение по центральному типу, инсулинорезистентность и гипергликемию, дислипидемию (повышенный уровень общего холестерина, холестерина низкой плотности, триглицеридов и низкий уровень холестерина высокой плотности), тенденцию к тромбофилии и хроническое воспалительное состояние [147]. Атеросклероз сам по себе является хроническим воспалительным заболеванием, при котором в кровоток выделяются провоспалительные цитокины, подавляющие выработку тестостерона через гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. В РКИ показано положительное влияние ЗГТ у пациентов с метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом 2 типа на сердечно-сосудистые факторы риска, например уменьшение ожирения по центральному типу, инсулинорезистентности, уровня общего холестерина и холестерина низкой плотности и подавление циркулирующих цитокинов [14, 23–25, 29, 147]. Однако из-за противоречивого характера исследований нельзя рекомендовать ЗГТ по другим показаниям, кроме симптомов гипогонадизма.

Согласно опубликованным данным, возрастной гипогонадизм связан с повышением смертности по всем причинам заболевания и сердечно-сосудистой смертности [12, 148–151]. Эти результаты подтверждены в метаанализе, авторы которого пришли к выводу, что гипогонадизм является фактором риска ССЗ [138] и смертности [152]. Следует отметить, что у пациентов с низким уровнем тестостерона в два раза выше риск раннего летального исхода при поражении коронарных сосудов, выявленном при ангиографии, чем у мужчин с эугонадизмом [147]. В продольных исследованиях показано, что у мужчин с уровнем тестостерона в верхнем квартиле нормального диапазона риск развития сердечно-сосудистых явлений ниже, чем у пациентов в трех нижних квартилях [148]. Гормональная терапия при РПЖ связана с повышением риска сердечно-сосудистых явлений и внезапной смерти [153]. Напротив, по данным двух эпидемиологических исследований с длительным наблюдением, частота сердечно-сосудистых явлений ниже у мужчин с уровнем тестостерона на верхней границе нормы [154, 155]. ЭД независимо связана с ССЗ и может быть первым проявлением атеросклероза.

Информация о том, что у мужчин с гипогонадизмом и/или ЭД могут быть ССЗ, требует индивидуального подхода к определению профиля риска. У мужчин с ССЗ, которые получают гормональную терапию по поводу РПЖ, необходимо оценивать отдельные факторы риска (образ жизни, диету, физические нагрузки, курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, дислипидемию) и проводить их коррекцию. Снижением сердечно-сосудистого риска могут заниматься врачи первичного звена, но им необходимо консультироваться со специалистами, проводящими ЗГТ [98]. При необходимости можно направить пациента к кардиологу для стратификации риска и лечения сопутствующих заболеваний.

К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых был бы получен четкий ответ на вопрос, влияет ли ЗГТ на ССЗ. В исследованиях Trial (n = 790) у пожилых мужчин [156], TIMES2 (n = 220) [24] и BLAST у мужчин с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа и исследованиях прехрупких и хрупких пожилых мужчин с длительностью наблюдения 12 месяцев и двухлетним исследованием T4DM не показано увеличения частоты серьезных сердечно-сосудистых явлений (MACE) [24, 27, 30, 156, 157]. В данном контексте MACE определяется как композитная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, нелетальный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт и сердечную недостаточность. В РКИ с длительностью наблюдения от 3 до 12 месяцев, включавших мужчин с заболеваниями сердца, получавших ЗГТ, не показано увеличения частоты MACE, но описано уменьшение тяжести ишемии миокарда, стенокардии и повышение толерантности к физическим нагрузкам [158–160]. В крупном когортном исследовании (n=204,857) показано, что ни трансдермальный гель, ни внутримышечные формы дозирования не повышают композитный риск сердечно-сосудистых явлений, вне зависимости от исходного наличия сердечно-сосудистых заболеваний (средний период наблюдения составил 4,3 года) [161]. Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) создало Скоординированную группу по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре регистрации лекарственных препаратов (для медицинского применения), регуляторный орган, представляющий государства – члены Европейского союза. Группа достигла консенсуса об отсутствии убедительных данных о повышении риска заболеваний сердца у мужчин с гипогонадизмом, получающих ЗГТ. Тем не менее инструкция по применению была обновлена в соответствии с результатами большинства исследований по безопасности. Добавлено предупреждение о том, что перед назначением ЗГТ необходимо подтверждать дефицит тестостерона клиническими симптомами и признаками, а также лабораторным анализом [162].

Результаты интервенционных исследований свидетельствуют об отсутствии повышения риска MACE на фоне ЗГТ при наблюдении до трех лет [163–166]. В различных исследованиях показано, что ЗГТ у мужчин с гипогонадизмом не влияет или обладает протективным действием в отношении MACE при нормализации уровня тестостерона. Однако эти данные можно считать достоверными только для трехлетнего курса терапии, поскольку не проводилось исследований, позволяющих исключить отдаленный риск сердечно-сосудистых явлений [167, 168].

3.7.5.1. Сердечная недостаточность

ЗГТ противопоказана мужчинам с тяжелой сердечной недостаточностью, поскольку задержка жидкости может привести к утяжелению состояния. В ряде исследований, включая одно с длительностью наблюдения 12 месяцев, обнаружено, что у мужчин с умеренной хронической сердечной недостаточностью (NYHA класс III) низкие дозы тестостерона оказывают положительный эффект, позволяя достичь средненормальных показателей [159, 169, 170]. Если планируется лечение гипогонадизма у мужчин с хронической сердечной недостаточностью, необходимо регулярно проводить тщательное клиническое обследование и определять уровень тестостерона и гематокрит. Примечательно, что дефицит тестостерона повышает показатели повторной госпитализации и смертности у мужчин с сердечной недостаточностью [171].

3.7.6. Эритроцитоз

Повышение гематокрита является самым частым побочным эффектом ЗГТ. Стимуляция эритропоэза представляет собой нормальное биологическое действие тестостерона, которое приводит к увеличению доставки кислорода в ткани, чувствительные к тестостерону (поперечнополосатые, гладкие мышцы и сердечную мышцу). Повышение гематокрита выше нормальных значений становится выраженным через 3–12 месяцев после начала ЗГТ. Полицитемия может также развиваться после увеличения дозы тестостерона, перехода с топической формы на парентеральное введение или при появлении сопутствующей патологии, которая может быть связана с повышением гематокрита (респираторные или гематологические заболевания).

В литературе не показано, что повышение гематокрита до 54% неблагоприятно влияет на здоровье пациента. Уровень гематокрита выше 54% связан с независимым от тестостерона значительным увеличением риска сердечно-сосудистых явлений и смерти [95, 172–174]. Любое взаимодействие является сложным, поскольку в исследованиях оценивали пациентов с любой причиной вторичной полицитемии, включая курение и респираторные заболевания. Ни в одной из публикаций не оценивали только пациентов с эритроцитозом, вызванным ЗГТ.

В трех крупных исследованиях не показано, что ЗГТ повышает риск венозной тромбоэмболии [175, 176]. Однако в одной публикации описано повышение риска до максимальных значений через 6 месяцев после начала ЗГТ с последующим его снижением [177]. При этом ни в одном из исследований не описано, проводился ли мониторинг гематокрита, уровня тестостерона и/или E2. Высокий уровень эндогенного тестостерона или E2 не связан с повышением риска венозной тромбоэмболии [178]. В исследовании, в котором описано 42 случая венозной тромбоэмболии, у 40 пациентов выявлена тромбофилия (включая дефицит фактора V Лейдена, мутации протромбина, гомоцистеинурию) [179]. В РКИ, в котором оценивали ЗГТ у мужчин со стабильной стенокардией, не отмечалось негативного влияния на свертываемость, определяемую по ферментативной активности активатора плазминогена тканевого или ингибитора активатора плазминогена-1 или уровню фибриногена [180]. В метаанализе РКИ показано, что случаи венозной тромбоэмболии на фоне ЗГТ часто связаны с ранее не диагностированной тромбофилией и гипофибринолизом [94]. Тем не менее, в другом метаанализе и систематическом обзоре РКИ не выявлено связи ЗГТ и риска венозной тромбоэмболии [181]. Повышение гематокрита более вероятно, если его исходный уровень перед назначением ЗГТ был ближе к верхней границе нормы. Дополнительные факторы риска повышения гематокрита включают курение или респираторные заболевания. При парентеральном введении тестостерона гематокрит увеличивается сильнее, чем при топической терапии. У мужчин с исходными ССЗ рекомендуется проявлять особую осторожность при диагностике гипогонадизма перед ЗГТ и мониторинге уровня тестостерона и гематокрита на фоне лечения.

При повышенном гематокрите и отсутствии сопутствующих заболеваний, острых ССЗ или венозной тромбоэмболии можно снизить дозу тестостерона, изменить форму дозирования или, при выраженном повышении, выполнить венесекцию (500 мл; при необходимости повторить). Как правило, не требуется отменять ЗГТ.

3.7.7. Обструктивное апноэ во сне

К настоящему времени не получено убедительных данных, что ЗГТ может привести к развитию или ухудшению обструктивного апноэ. Показано, что комбинация терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) и геля с тестостероном превосходит по эффективности CPAP в режиме монотерапии в лечении обструктивного апноэ во сне [182]. По данным РКИ, у мужчин с тяжелым обструктивным апноэ во сне отмечается снижение индекса сатурации и ночной гипоксемии через 7 недель ЗГТ по сравнению с плацебо, однако через 18 недель различия отсутствуют. Эти изменения не связаны с исходным уровнем тестостерона [183].

3.7.8. Наблюдение

ЗГТ у пациентов с гипогонадизмом позволяет уменьшить выраженность симптомов и признаков. Эффективность зависит от длительности терапии. В исследовании TTrials убедительно показано, что ЗГТ улучшает сексуальную функцию начиная с третьего месяца после начала лечения [104]. Аналогичные результаты получены в метаанализах [53, 94]. Первое обследование рекомендуется проводить через 3 месяца, с последующим наблюдением через 6 или 12 месяцев, в зависимости от характеристик пациента, а также результатов биохимического анализа (см. ниже). В таблице 3.6 представлены клинические и биохимические параметры, которые необходимо оценивать на фоне ЗГТ.

Исследования были спланированы таким образом, чтобы поддерживать уровень тестостерона крови в нормальном диапазоне для молодых мужчин (280–873 нг/дл, или 9,6–30 нмоль/л) [104]. Такой подход связан с хорошим соотношением пользы/риска. Соответственно при наблюдении можно придерживаться аналогичного подхода. Точное время оценки уровня тестостерона может варьировать в зависимости от формы дозирования (см. табл. 3.5). Тестостерон участвует в регуляции эритропоэза [124] и роста ПЖ [93], поэтому до и на фоне ЗГТ необходимо оценивать уровень ПСА и гематокрит. При этом важно понимать, что у мужчин младше 40 лет риск развития РПЖ очень низкий. Кроме того, риск смерти от РПЖ у пациентов старше 70 лет не считается слишком высоким, чтобы проводить мониторинг в общей популяции [184]. По этой причине с пациентами младше 40 лет и старше 70 лет необходимо обсуждать скрининг РПЖ посредством анализа уровня ПСА и пальцевого ректального исследования на фоне ЗГТ.

Исходно и как минимум ежегодно целесообразно оценивать уровень глюкозы и метаболический профиль, особенно при лечении функционального гипогонадизма. Кроме того, поскольку ЗГТ эффективна у пациентов с низким или умеренным риском переломов [113], исходно и через 18–24 месяца после начала терапии можно выполнить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, особенно при более выраженном гипогонадизме [113].

Пальцевое ректальное исследование позволяет выявить изменения ПЖ, которые могут определяться даже при нормальном уровне ПСА. По этой причине всем мужчинам следует проводить пальцевое ректальное исследование исходно и на фоне ЗГТ.

Решение о прекращении ЗГТ или выполнении биопсии ПЖ в случае повышения уровня ПСА или изменений при пальцевом ректальном исследовании принимается на основании местных рекомендаций. Достигнут консенсус о том, что любое повышение гематокрита >54% на фоне ЗГТ требует отмены терапии и венесекции с целью профилактики побочных эффектов, включая венозную тромбоземболию и сердечно-сосудистые явления, особенно в группе высокого риска. Мужчинам с низким риском осложнений можно снизить дозу тестостерона или изменить форму дозирования, помимо венесекции. При отягощенном семейном анамнезе по венозной тромбоземболии необходимо провести тщательное обследование и информировать пациента в отношении ЗГТ для избегания/профилактики состояния тромбофилии–гипофибринолиза [94]. Наконец, следует с осторожностью назначать ЗГТ пациентам с ССЗ или высоким риском их развития.

Таблица 3.6. Клинические и биохимические параметры, которые необходимо оценивать во время заместительной гормональной терапии

Параметр	Первый год лечения	Последующие годы			
	Исходно	3 месяца	6/12 месяцев	Ежегодно	18–24 месяца
Клинические признаки					
Симптомы	+	+	+	+	
ИМТ					
Окружность талии	+	+	+	+	
Пальцевое ректальное исследование	+	+	+	+	
Артериальное давление	+	+	+	+	
Биохимические анализы					
ПСА (нг/мл)	+	+	+	+	
Гематокрит	+	+	+	+	
Тестостерон	+	+	+	+	
Липидный и гликемический профиль	+		+	+	
Инструментальная диагностика					
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	+				+

3.7.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по факторам риска при заместительной гормональной терапии

Резюме по данным литературы
ЗГТ противопоказана мужчинам с вторичным гипогонадизмом, которые заинтересованы в сохранении фертильности
ЗГТ противопоказана мужчинам с РПЖ или раком грудной железы, которым требуется лечение
ЗГТ не повышает риск развития РПЖ, но для подтверждения этого тезиса требуется провести проспективные исследования с длительным наблюдением
Влияние ЗГТ у пациентов с СНМ тяжелой степени не изучено, поскольку их, как правило, не включали в рандомизированные исследования
Отсутствуют убедительные данные, что ЗГТ приводит к развитию серьезных сердечно-сосудистых явлений, если назначается для восстановления нормального уровня тестостерона
Отсутствуют данные по связи между ЗГТ и обструктивным апноэ во сне легкой, умеренной или тяжелой степени (когда требуется СИПАП-терапия)

Рекомендации	СР
Необходимо информировать пациентов с симптоматическим гипогонадизмом, которым проводилось хирургическое лечение локализованного РПЖ и у которых нет признаков рецидива, о преимуществах ЗГТ и отсутствии убедительных отдаленных данных по безопасности	Сильная
ЗГТ можно проводить только при низком риске рецидива РПЖ (индекс Глисона до операции < 8 нг/мл, стадия T1-2, уровень ПСА < 10 нг/мл) и не ранее чем через год наблюдения при уровне ПСА < 0,01 нг/мл	Слабая
Безопасность ЗГТ у мужчин, которым проводилось лечение рака грудной железы, не установлена	Сильная
Перед назначением ЗГТ необходимо оценить сердечно-сосудистые факторы риска	Сильная
Необходимо тщательно обследовать пациентов с ССЗ перед назначением ЗГТ и проводить динамическое наблюдение на фоне лечения.	Сильная
Следует с осторожностью проводить ЗГТ мужчинам с гипогонадизмом и ССЗ, венозной тромбоэмболией или хронической сердечной недостаточностью. При этом рекомендуется тщательный мониторинг с клинической оценкой, определением гематокрита (не должен превышать 0,54) и уровня тестостерона	Слабая
Перед назначением ЗГТ необходимо исключать семейный анамнез венозной тромбоэмболии	Сильная
Необходимо оценивать уровень гематокрита через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии, далее – ежегодно. При повышении гематокрита выше 0,54 необходимо отменить ЗГТ или выполнить венесекцию. При нормализации гематокрита следует возобновить терапию в более низкой дозе или перейти с парентеральной формы на топическую	Сильная

* Для всех групп риска биохимического рецидива локализованного или местно-распространенного РПЖ по классификации EAU (см. рекомендации EAU 2022 г. по РПЖ).

4. Эпидемиология и распространенность сексуальной дисфункции и нарушений мужского репродуктивного здоровья

4.1. Эректильная дисфункция

Эпидемиологические данные указывают на высокую распространенность и встречаемость ЭД по всему миру [185]. В исследовании MMAS (Массачусетское исследование среди пожилых мужчин) [186] показано, что общая распространенность ЭД среди мужчин в возрасте 40–70 лет, не обращающихся в стационар, в Бостоне и на прилегающей к нему территории составила 52%, а показатели легкой, умеренной и полной ЭД – 17,2, 25,2 и 9,6% соответственно. В исследовании в Кельне среди мужчин 30–80 лет распространенность ЭД составила 19,2%, причем с возрастом наблюдалось увеличение показателей от 2,3 до 53,4% [187]. По данным исследования MMAS, заболеваемость ЭД (число новых случаев в год на 1000 мужчин) составила 26 [188], а исследования в Голландии – 19,2 (при средней длительности наблюдения 4,2 года) [189]. В срезовом исследовании, включавшем мужчин, впервые обратившихся за помощью по поводу ЭД, каждый четвертый пациент был моложе 40 лет

и почти 50% молодых мужчин страдали ЭД тяжелой степени [190]. Несоответствие результатов этих исследований можно объяснить различиями в методологии и возрасте участников, а также социально-экономическом и культурном статусе исследуемых популяций. В таблице 7 представлены исследования по распространенности ЭД.

4.2. Преждевременная эякуляция

Как следует из значительно варьирующих показателей распространенности, представленных в табл. 8 [191], метод набора пациентов, сбора данных и критерии могут в значительной степени влиять на частоту преждевременной эякуляции (ПЭ). Основная трудность при оценке распространенности ПЭ – отсутствие валидированного определения на момент проведения исследований [192]. Нечеткие определения без специфических критериев, различные методы набора пациентов и нестандартизированный сбор данных вносят значительные различия в полученные показатели [192–196]. В исследовании National Health and Social Life Survey (NHSLS) в США получены самые высокие показатели ПЭ у мужчин 18–59 лет – 31% [197]. Распространенность в возрастных группах 18–29, 30–39, 40–49, 50–59 лет составила соответственно 30, 32, 28 и 55%. При этом маловероятно, что частота ПЭ может достигать 20–30% на основании оценки относительно небольшого числа мужчин, которые обратились за лечением ПЭ. Поскольку в европейских исследованиях распространенность ПЭ была значительно ниже, такие высокие показатели могут быть обусловлены использованием единственного дихотомического вопроса (да/нет) о том, происходит ли у обследуемого эякуляция слишком рано [198]. По данным двух отдельных обсервационных срезовых опросов, проведенных на разных континентах, общая распространенность ПЭ составляет от 19,8 до 25,8% соответственно [199, 200]. Стратифицируя жалобы по классификации, предложенной Waldinger и соавт. [201], пожизненная ПЭ наблюдается у 2,3–3,18% мужчин, а приобретенная, вариабельная и субъективная – у 2,3–3,18, 3,9–4,48 и 5,1–6,4% соответственно [199, 200]. В обоих исследованиях пациенты с приобретенной ПЭ чаще обращались за помощью, чем мужчины с пожизненной ПЭ. Поведение, направленное на поиск лечения, может обуславливать ошибки в опубликованных ранее показателях ПЭ, поскольку возможно, что мужчины с пожизненной ПЭ смиряются со своей проблемой и не обращаются за помощью. С другой стороны, дополнительная психологическая нагрузка при изменении латентного времени интравагинальной эякуляции (ЛВИЭ) в случае приобретенной ПЭ может объяснять более частое обращение к специалистам [202]. Таким образом, вероятно, существуют различия между показателями различных подтипов ПЭ в общей популяции и у мужчин, активно обращающихся за лечением [203, 204]. Данное различие может быть еще одним ограничением в понимании истинной распространенности подтипов ПЭ. Показатели вторичной и первичной ПЭ в общей популяции около 5% соответствуют эпидемиологическим данным, согласно которым примерно у 5% мужчин ЛВИЭ составляет менее 2 минут [205].

4.3. Другие расстройства эякуляции

4.3.1. Отсроченная эякуляция

Из-за редкости состояния и отсутствия четких критериев эпидемиология отсроченной эякуляции неизвестна [206]. В ряде хорошо спланированных эпидемиологических исследований показано, что ее распространенность у сексуально активных мужчин составляет около 3% [197, 207]. Согласно данным NHSLS, 7,78% из национальной вероятностной выборки мужчин в возрасте 18–59 лет ($n = 1246$) описывают «невозможность достичь оргазма или эякуляции» [197]. В аналогичном исследовании, в котором в течение 6 месяцев проводился опрос среди стратифицированной национальной вероятностной выборки лиц обоих полов в возрасте 16–44 года в Великобритании ($n = 11\,161$), 0,7% мужчин не могли достичь оргазма [208]. В международном опросе, посвященном сексуальным проблемам у 13 618 мужчин в возрасте 40–80 лет из 29 стран, 1,1–2,8% отметили, что часто не могут достичь оргазма [209]. В другом исследовании из США, в котором оценивали 1455 мужчин в возрасте 57–85 лет из национальной вероятностной выборки, 20% не могли достичь оргазма, а 73% из них были обеспокоены данной проблемой [210]. Учитывая результаты эпидемиологических исследований и клинический опыт, некоторые урологи и секс-терапевты считают, что распространенность отсроченной эякуляции увеличивается с возрастом [211–213]. Как и в общей популяции, среди пациентов, обращающихся по поводу сексуальных нарушений, наблюдается низкая пропорция лиц с жалобами на отсроченную эякуляцию. В индийском исследовании, включавшем 10 000 последовательных пациентов с сексуальными расстройствами, обратившихся в клинику психосексуальной помощи, распространенность отсроченной эякуляции составила 0,6% и была выше у пожилых мужчин с сахарным диабетом [14]. Nazareth и соавт. [215] оценивали распространенность сексуальной дисфункции по классификации МКБ-10 у 447 мужчин, обратившихся к 13 врачам об-

щей практики в Лондоне. Жалобы на отсроченную эякуляцию при половом акте предъявили 2,5% пациентов. Как и для ПЭ, выделяют пожизненную, приобретенную и ситуационную отсроченную эякуляцию [216]. Несмотря на небольшое количество публикаций, распространенность пожизненной и приобретенной форм составляет около 1 и 4% соответственно [217].

4.3.2. Анэякуляция и аноргазмия

Очень трудно установить точную распространенность анэякуляции и аноргазмии, поскольку многие мужчины не могут дифференцировать эякуляцию и оргазм. Редкость этих состояний затрудняет попытки провести эпидемиологические исследования. По данным исследования из США, 8% мужчин не смогли достичь оргазма в течение последнего года [197].

Согласно результатам Kinsey и соавт. [218], частота анэякуляции в общей популяции составляет 0,14%. Наиболее частые причины анэякуляции включают повреждение спинного мозга, сахарный диабет и рассеянный склероз. Большинство пациентов с повреждением спинного мозга могут добиться эякуляции только с медицинской помощью. Хотя мастурбация имеет самую низкую эффективность, вибростимуляция полового члена или прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы с последующей мастурбацией эффективны у мужчин с повреждением спинного мозга [219].

4.3.3. Ретроградная эякуляция

Как и с анэякуляцией, очень трудно установить истинную встречаемость ретроградной эякуляции. Хотя ее описывают 0,3–2% пациентов, обращающихся по поводу бесплодия [220], сахарный диабет может повышать частоту вследствие автономной нейропатии, которая приводит к ЭД и эякуляторной дисфункции, начиная от отсроченной до ретроградной эякуляции и анэякуляции, в зависимости от выраженности симпатической автономной нейропатии [221]. Частота ретроградной эякуляции у 54 пациентов с сахарным диабетом и сексуальной дисфункцией составила 6% [222]. В контролируемом исследовании ретроградная эякуляция диагностирована у 34,6% мужчин с сахарным диабетом [223]. В другом исследовании частота ретроградной эякуляции у 57 пациентов с сахарным диабетом 1 типа (в возрасте 18–50 лет) составила не менее 8,8% [224]. Ретроградная эякуляция также описана у больных, которым проводится трансуретральная резекция ПЖ или открытая аденомэктомия из-за нарушения целостности шейки мочевого пузыря. По данным исследования, в котором оценивали влияние хирургического лечения ДГПЖ на качество жизни ($n = 5276$), частота ретроградной эякуляции после трансуретральной резекции составила 68% [225]. При этом с появлением малоинвазивных методов показатели ретроградной эякуляции после хирургического лечения ДГПЖ стали снижаться [226–230].

4.3.4. Болезненная эякуляция

Болезненная эякуляция является распространенным, но мало описанным клиническим феноменом, который связан с сексуальной дисфункцией. В ряде исследований показано, что ее распространенность в общей популяции составляет от 1 до 10% [231–233], но может достигать 30–75% у мужчин с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли [234–238]. Следует отметить, что в дизайне большинства исследований было много неточностей, и показатели могут недооцениваться из-за отсутствия определения, основанного на доказательствах, и четких диагностических критериев.

4.3.5. Гематоспермия

Трудно установить точную встречаемость и распространенность гематоспермии из-за различных факторов, включая скрытую клинику, самостоятельное купирование и смущение пациента. Данную жалобу предъявляют 1–1,5% пациентов, обращающихся к урологу. Гематоспермия встречается во всех возрастных группах (средний возраст при диагностике – 37 лет) [239, 240]. В исследовании скрининга РПЖ, включавшем 26 126 мужчин около 50 лет или старше 40 лет с анамнезом РПЖ или лиц афроамериканской расы, исходная частота гематоспермии составила 0,5% [241].

4.4. Низкое сексуальное влечение

Распространенность низкого сексуального влечения в мире достигает от 3 до 28% [209, 242, 243]. При этом низкое влечение у одного и обоих партнеров (диагностическое) описывается у 68 и 14% мужчин соответственно [244]. Кроме того, от 19 до 57% гомосексуальных мужчин предъявляют жалобы на низкое сексуальное влечение [245, 246]. Несмотря на связь с возрастом, данная проблема описана даже у молодых мужчин (18–29 лет) с показателями от 6 до 19% [197, 247, 248].

Таблица 7. Распространенность эректильной дисфункции [185]

Год	Авторы	Популяция	Процент заполненных анкет	Возраст (годы)	Метод диагностики	Основные данные	Корреляции
1993	Solstad и соавт. [249]	439 мужчин; случайная выборка (Дания)	81%	51	Интервью и самостоятельно заполняемый опросник	По данным опросников, частота ЭД составила 4%. При интервью частота сексуальной дисфункции была выше	Не описано
1994	Feldman и соавт. [186] *MMAS	1290 мужчин; случайная выборка (США)	40%	40–70	Самостоятельно заполняемый опросник	Общая частота ЭД составила 52% Частота ЭД легкой степени – 17,2%	
1995	Panser и соавт. [250]	2155 мужчин; случайная выборка (США)	55%	40–79	Самостоятельно заполняемый опросник	Частота ЭД в возрасте 40–49 лет составила 1% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 6% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 22% Частота ЭД в возрасте 70–79 лет – 44%	
1996	Helgason и соавт. [251]	319 мужчин; случайная выборка (Швеция)	73%	50–80	Самостоятельно заполняемый опросник	Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 3% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 24% Частота ЭД в возрасте 70–80 лет – 49%	Возраст, РПЖ, сахарный диабет, инфаркт миокарда, прием диуретиков, варфарина, блокаторов H ₂ - рецепторов
1996	MacFarlane и соавт. [252]	1734 мужчины; случайная выборка (Франция)	86%	50–80	Самостоятельно заполняемый опросник	Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 20% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 33% Частота ЭД в возрасте 70–80 лет – 38%	Возраст
1996	Fugl-Meyer [242]	1288 мужчин; случайная выборка (Швеция)	52%	18–74	Структурированное интервью	Общая частота ЭД составила 5% Частота ЭД в возрасте 18–24 лет – 3% Частота ЭД в возрасте 25–34 лет – 2% Частота ЭД в возрасте 35–49 лет – 2% Частота ЭД в возрасте 50–65 лет – 7% Частота ЭД в возрасте 66–74 лет – 24%	Возраст

1999	Laumann и соавт. [197] *NHSLS	1244 мужчины; рандомная выборка (США)	70%	18–59	Структури- рованное интервью	Общая частота ЭД составила 10% (уме- ренной и тяжелой степени) Частота ЭД в возра- сте 18–29 лет – 7% Частота ЭД в возра- сте 30–39 лет – 9% Частота ЭД в возра- сте 40–49 лет – 11% Частота ЭД в возра- сте 50–59 лет – 18%	Возраст, расовая принадлеж- ность, эмоцио- нальный стресс, СНМ, плохое состояние здо- ровья, низкий доход
1999	Pinnock и соавт. [253]	427 мужчин; рандомная выборка (Австра- лия)	69,8%	> 40	Самостоя- тельно за- полняемый опросник	Частота ЭД в возра- сте 40–49 лет – 6% Частота ЭД в возра- сте 50–59 лет – 12% Частота ЭД в возра- сте 60–69 лет – 41% Частота ЭД в возра- сте 70–79 лет – 41% Частота ЭД в возра- сте старше 80 лет – 81%	Возраст, гиперхолестери- немия
2000	Braun и соавт. [187] (COLOGNE Study)	8000 муж- чин	56%	30–80	Самостоя- тельно за- полняемый опросник по почте (Кельнский опросник ЭД)	Распространен- ность ЭД составила 19,2%	Возраст, арте- риальная гипер- тензия, сахарный диа- бет, операции на органах мало- го таза, СНМ
2001	Moreira и соавт. [254]	1170 муж- чин, посе- щавших обществен- ные места (сильное искажение в сторону молодых мужчин) (Бразилия)	91%	> 18	Самостоя- тельно за- полняемый опросник	Общая частота ЭД составила 10% (уме- ренной и тяжелой степени) Частота ЭД в возра- сте 18–39 лет – 9,4% Частота ЭД в воз- расте 40–49 лет – 15,5% Частота ЭД в воз- расте 50–59 лет – 22,1% Частота ЭД в возра- сте 60–69 лет – 37% Частота ЭД в возра- сте старше 70 лет – 39,6%	Возраст, образо- вание, расовая принадлеж- ность, сахарный диа- бет, артериаль- ная гипертен- зия, депрессия
2001	Meuleman и соавт. [255]	1233 мужчины; рандомная выборка (Нидерлан- ды)	70%	40–79	Самостоя- тельно за- полняемый опросник	Общая частота ЭД составила 13% Частота ЭД в возра- сте 40–49 лет – 6% Частота ЭД в возра- сте 50–59 лет – 9% Частота ЭД в возра- сте 60–69 лет – 22% Частота ЭД в возра- сте 70–79 лет – 38%	Возраст

2001	Blanker и соавт. [232, 256]	1688 мужчин; рандомная выборка (Нидерланды)	50%	50–75	Самостоятельно заполняемый опросник	Частота ЭД в возрасте 50–54 лет – 3% Частота ЭД в возрасте 55–59 лет – 5% Частота ЭД в возрасте 60–64 лет – 11% Частота ЭД в возрасте 65–69 лет – 19% Частота ЭД в возрасте 70–78 лет – 26%	Возраст, курение, ожирение, СНМ, хроническая обструктивная болезнь легких, лечение ССЗ
2001	Martin-Morales и соавт. [257]	2476 мужчин; рандомная выборка (Испания)	75%	25–70	Самостоятельно заполняемый опросник и один вопрос	Общая частота ЭД составила 12,1% (один вопрос) и 18,9% по данным опросника По данным одного вопроса: частота ЭД в возрасте 25–39 лет – 3,9%; в возрасте 40–49 лет – 6,3%; в возрасте 50–59 лет – 15,9%; в возрасте 60–70 лет – 32,2% По данным шкалы МИЭФ была выше частота ЭД легкой степени, а по данным одного вопроса – ЭД умеренной и тяжелой степени	Возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания сердца, легких, сосудистые заболевания, ревматические заболевания, высокий уровень холестерина, заболевания ПЖ, аллергия, препараты «от нервов», снотворные, тяжелое курение, злоупотребление алкоголем
2002	Moreira и соавт. [258]	602 мужчины; рандомная выборка (Бразилия)	92%	40–70	Интервью	Общая частота ЭД составила 14,4% (умеренной и тяжелой степени) Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 9,9% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 11,8% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 31,7%	Возраст, семейное положение, сахарный диабет, депрессия, балл по шкале IPSS, низкая физическая активность
2002	Moreira и соавт. [258]	342 мужчины; рандомная выборка (Бразилия)	47,6%	40–70	Самостоятельно заполняемый опросник	Общая частота ЭД составила 12% (умеренной и тяжелой степени) Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 3,5% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 16,7% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 39,6%	Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, тяжелое курение
2002	Morillo и соавт. [259]	1963 мужчины; рандомная выборка (Колумбия, Венесуэла и Эквадор)	82%	> 40	Стандартизированный опросник	Общая частота ЭД составила 19,8% (умеренной и тяжелой степени)	Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ДГПЖ

2003	Richters и соавт. [260]	8517 мужчин; рандомная выборка (Австралия)	69,4%	16–59		Общая частота ЭД составила 9,5% Частота ЭД в возрасте 16–19 лет – 4,3% Частота ЭД в возрасте 20–29 лет – 4,5% Частота ЭД в возрасте 30–39 лет – 5,1% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 12,5% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 19,2%	Возраст
2003	Rosen и соавт. [261]	12 815 мужчин; рандомная выборка (США, Великобритания, Франция, Германия, Нидерланды, Италия, Испания)	36,8%	50–80	Стандартизированный опросник (МИЭФ и DANPSS)	По данным шкалы DAN-PSS: общая частота ЭД составила 48,9% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 30,8% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 55,1% Частота ЭД в возрасте 70–80 лет – 76%	Возраст, СНМ, сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердца, гиперлипидемия, курение табака
2004	Rosen и соавт. [262] *MALES	27 839 мужчин; рандомная выборка (США, Великобритания, Германия, Франция, Италия, Испания, Мексика и Бразилия)	США: 45%; Великобритания: 48%; Германия: 45%; Франция: 48%; Италия: 53%; Испания: 50%; Мексика: 55%; Бразилия: 51%	20–75	Случайный набор номера и собеседование с помощью компьютерной телефонной беседы. Стандартизированный опросник	Общая частота ЭД в исследовании MALES составила 16%	Возраст, высокое артериальное давление, проблемы с сердцем или стенокардия, высокий уровень холестерина, сахарный диабет, депрессия или тревожность
2004	Shiri и соавт. [263]	2198 мужчин; когорта, стратифицированная по дате рождения (Финляндия)	70%	50, 60 и 70 лет при первом опросе и 55, 65 и 75 лет при втором опросе	Самостоятельно заполняемый опросник (два раза с разницей 5 лет)	Частота ЭД легкой степени – 48% Частота ЭД умеренной степени – 15,2% Частота полной ЭД – 13,2%	Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердца, цереброваскулярные заболевания, курение

2005	Laumann и соавт. [209] *GSSAB	13 750 мужчин; рандомная выборка (по всему миру)	19%	40–80	Телефон- ный опрос (случайный набор номе- ра)	Общая частота ЭД составила: в Северной Европе – 13,3%; в Южной Европе – 12,9%; на Западе (без Евро- пы) – 20,6%; в Центральной/Юж- ной Африке – 13,7%; на Среднем Востоке – 14,1%; в Юго-Восточной Азии – 28,1%	Возраст
2005	Moreira и соавт. [264]	750 мужчин; рандомная выборка (Испания)	23%	40–80	Телефон- ный опрос (случайный набор номе- ра)	Общая частота ЭД составила 12,7%	Возраст
2005	Moreira и соавт. [265]	750 мужчин; рандомная выборка (Германия)	17,4%	40–80	Телефон- ный опрос (случайный набор номе- ра)	Общая частота ЭД составила 7,9%	Возраст
2005	Moreira Junior и соавт. [265]	471 мужчина; рандомная выборка (Бразилия)	18%	40–80	Телефон- ный опрос (случайный набор номе- ра)	Общая частота ЭД составила 13,1%	Возраст, депрессия
2006	Brock и соавт. [266]	500 мужчин; рандомная выборка (Канада)	9,7%	40–80	Телефон- ный опрос (случайный набор номе- ра)	Общая частота ЭД составила 16%	Возраст, депрессия, сахарный диабет
2007	De Almeida Claro и соавт. [267]	2000 мужчин; рандомная выборка (Бразилия)	Не опи- сано	> 20	Стандарти- зированное интервью самостоя- тельно за- полняемым опросником (МИЭФ)	Общая частота ЭД составила 1,7% Частота ЭД в возра- сте 20–30 лет – 0,2% Частота ЭД в возра- сте 41–50 лет – 0,22% Частота ЭД в возра- сте 51–60 лет – 2,8% Частота ЭД в возра- сте > 61 года – 7,0%	Возраст
2007	Ahn и соавт. [268]	1570 мужчин; рандомное популяци- онное ис- следование со страти- фикацией по стране пребыва- ния	Не опи- сано	40–79	Самостоя- тельно за- полняемый опросник (МИЭФ-5)	Общая частота опи- сываемой ЭД соста- вила 13,4% Показатель шкалы МИЭФ-5 < 17 бал- лов – 32,4% По данным одного вопроса: частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 4,2%; частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 13,0%; частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 30,1%; частота ЭД в возрасте 70–79 лет – 41,1%	Возраст, отсут- ствие партнер- ши, низкий доход, сахар- ный диабет, ар- териальная ги- пертензия, ги- перлипидемия, заболевания сердца, скелет- но-мышечные заболевания, алкоголь, депрессия, употребление кофе

2008	Moreira и соавт. [269]	750 мужчин; рандомная выборка (Австралия)	16,9%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 32%	Возраст
2008	Chew и соавт. [270]	1580 мужчин; рандомная выборка (Австралия)	37,3%	> 20	Опрос по почте Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5)	Частота ЭД в возрасте 20–29 лет – 15,7% Частота ЭД в возрасте 30–39 лет – 8,7% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 12,9% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 31,6% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 52,4% Частота ЭД в возрасте 70–79 лет – 69,4% Частота ЭД в возрасте старше 80 лет – 68,2%	Возраст, семейное положение
2008	Teles и соавт. [271]	3067 мужчин; рандомная выборка (Португалия)	81,3%	40–69	Самостоятельно заполняемый опросник, включая МИЭФ	Общая частота ЭД составила 48,1% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 29% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 50% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 74%	Возраст, сахарный диабет, сердечная недостаточность, психиатрические заболевания
2008	Moreira и соавт. [272]	750 мужчин; рандомная выборка (Великобритания)	17%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 17,8%	Возраст
2009	Laumann и соавт. [273]	742 мужчины; рандомная выборка (США)	9%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 22,5%	Возраст, депрессия
2009	Buvat и соавт. [274]	750 мужчин; рандомная выборка (Франция)	23,8%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 15%	Возраст
2010	Corona и соавт. [275]	3369 мужчин; рандомное популяционное исследование (Европа: Италия, Бельгия, Великобритания, Испания, Польша, Венгрия, Эстония)	40%	40–80	Самостоятельно заполняемый опросник	Общая частота ЭД составила 30% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 6% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 19% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 38% Частота ЭД в возрасте старше 70 лет – 64%	Возраст, депрессия, СНМ, ССЗ, сахарный диабет, ожирение

2016	Oyelade и соавт. [276]	241 мужчина; рандомное срезовое популяционное исследование (Нигерия)	99%	30–80	Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5)	Общая частота ЭД в исследовании составила 58,9%	Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, дислипидемия, СНМ, образование, месячный доход
2017	Cayan и соавт. [277]	2760 мужчин; рандомное популяционное исследование (Турция)	Не описано	≥ 40	Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5)	Частота ЭД в возрасте ≥ 40 лет – 33% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 17% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 35,5% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 68,8% Частота ЭД в возрасте ≥ 70 лет – 82,9%	Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, дислипидемия, СНМ, образование, месячный доход
2017	Quilter и соавт. [278]	Рандомно выбранная стратифицированная по возрасту популяция, включая 2000 мужчин (Новая Зеландия)	30%	40–70	Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5) и инструмент для оценки, состоящий из одного вопроса	Общая частота ЭД составила 42% (легкой степени – 22%, легкой/умеренной – 10%, умеренной – 6%, тяжелой – 4%)	Возраст, тревожность или депрессия
2020	Calzo и соавт. [279]	2660 сексуально активных мужчин (США)		18–31	Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5)	Распространенность ЭД легкой степени составила 11,3%, умеренной/тяжелой степени – 2,9%	Демографические факторы (возраст, семейное положение) Метаболические факторы (индекс массы тела, окружность талии, сахарный диабет в анамнезе, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия) Психические нарушения (депрессия, прием антидепрессантов, транквилизаторов)
2020	Goldstein и соавт. [280]	97159 мужчин, принимавших участие в Национальных опросах по здоровью и благополучию (Италия, Франция, Китай, Испания, Германия, США, Великобритания, Бразилия)	Не описано	≥18	Описываемые мужчинами сложности в достижении или поддержании эрекции за последние 6 месяцев (оценивались по шкале от 1 балла [отсутствие проблем] до 5 баллов [выраженные проблемы]; при показателе >2 баллов состояние расценивалось как ЭД и мужчин включали в исследование)	Распространенность ЭД среди взрослых мужчин по странам ≥18 40–70	Возраст/ДГПЖ

					Описываемые мужчинами сложности в достижении или поддержании эрекции за последние 6 месяцев (оценивались по шкале от 1 балла [отсутствие проблем] до 5 баллов [выраженные проблемы]; при показателе >2 баллов состояние расценивалось как ЭД и мужчин включали в исследование)	Италия – 48,6% Франция – 44,9% Германия – 44,9% Испания – 43,5% Великобритания – 42,6% США – 42% Китай – 41,6% Бразилия – 37,2%	Италия – 52,2% Франция – 47,8% Китай – 47,4% Испания – 46,6% Германия – 46,1% США – 46,1% Великобритания – 42,6% Бразилия – 42,1%	
2020	Molina-Vega и соавт. [281]	254 молодых мужчин с ожирением без сахарного диабета	Не описано	18-49	Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5)	Распространенность ЭД составила 42,1%	Возраст, компоненты метаболического синдрома	

* Распространенность ЭД оценивали в четырех базовых исследованиях:

MMAS (Massachusetts Male Aging Study); NHSLs (National Health of Social Life Survey); MALES (Multi-national men's Attitudes to Life Events and Sexuality); GSSAB (Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours).

Таблица 8. Показатели распространенности преждевременной эякуляции [191]

Год	Авторы	Метод сбора данных	Метод набора мужчин	Критерии	Распространенность	Число мужчин
1998	Dunn и соавт. [282]	Почта	Реестр общей практики – рандомная стратификация	Трудности с преждевременной эякуляцией	14% (за последние 3 месяца) 31% (пожизненная)	617 618
1999	Laumann и соавт. (NHSLs) [197]	Интервью	Нет данных	Быстрое наступление эякуляции в течение 12 месяцев	31%	1410
Год	Авторы	Метод сбора данных	Метод набора мужчин	Критерии	Распространенность	Число мужчин
1998	Dunn и соавт. [282]	Почта	Реестр общей практики – рандомная стратификация	Трудности с преждевременной эякуляцией	14% (за последние 3 месяца) 31% (пожизненная)	617 618
1999	Laumann и соавт. (NHSLs) [197]	Интервью	Нет данных	Быстрое наступление эякуляции в течение 12 месяцев	31%	1410
2002	Fugl-Meyer и Fugl-Meyer [283]	Интервью	Популяционный реестр	Нет данных	9%	1475
2004	Rowland и соавт. [284]	Опросник по почте	Интернет-панель	DSM IV	16,3%	1158
2004	Nolazco и соавт. [285]	Интервью	Приглашение в амбулаторную клинику	Быстрая или преждевременная эякуляция	28,3%	2456
2005	Laumann и соавт. [209]	Интервью с телефонистом/опросник по почте	Рандомный (систематический) набор	Быстрое наступление эякуляции в течение 12 месяцев	23,75% (4,26% часто)	13 618
2005	Basile Fasolo и соавт. [286]	Клиницистом	Приглашение в амбулаторную клинику	DSM IV	21,2%	12 558

2005	Stulhofer и соавт. [287]	Интервью	Стратифицированный набор	Частая эякуляция в течение менее чем 2 минут	9,5%	601
2007	Porst и соавт. (PEPA) [198]	Интернет-опрос Самостоятельное описание	Интернет-панель	Контроль над эякуляцией, дистресс	22,7%	12 133
2008	Shindel и соавт. [288]	Опросник	Мужчины из пар, обследуемых по поводу бесплодия	Описываемая пациентом ПЭ	50%	73
2009	Brock и соавт. [289]	Телефонное интервью	Интернет-опрос	DSM III	16%	3816
				Контрольная группа	26%	
				Дистресс	27%	
2010	Traeen и Stigum [248]	Опросник по почте + интернет	Интернет-интервью + рандомизация		27%	11 746 + 1671
2010	Son и соавт. [290]	Опросник	Интернет-панель (младше 60 лет)	DSM IV	18,3%	600
2010	Amidu и соавт. [291]	Опросник	Нет данных	Нет данных	64,7%	255
2010	Liang и соавт. [292]	Нет данных	Нет данных	ISSM	15,3%	1127
2010	Park и соавт. [293]	Опросник по почте	Стратифицированный набор	Жалобы на ПЭ	27,5%	2037
2010	Vakalopoulos и соавт. [294]	Опрос «один на один»	Популяционная когорта	EED	58,43%	522
				ISSM Пожизненная эякуляция	17,7%	
2010	Hirshfeld и соавт. [245]	Интернет-опрос	Онлайн-реклама в США и Канаде	Быстрое наступление эякуляции в течение 12 месяцев	34%	7001
2011	Christensen и соавт. [295]	Интервью + опросник	Популяционный реестр (рандомный)	Нет данных	7%	5552
2011	Serefoglu и соавт. [199]	Интервью	Стратифицированный набор	Жалобы на ПЭ	20,0%	2593
2011	Son и соавт. [296]	Опросник	Интернет-панель	ЛВИЭ ≤ 5 минут, отсутствие контроля над эякуляцией, дистресс	10,5%	334
2012	Shaeer и Shaeer [299]	Интернет-опрос	Онлайн-реклама в арабских странах	Эякуляция до желаемого времени, по крайней мере иногда	83,7%	804
2012	Shindel и соавт. [300]	Интернет-опрос	Онлайн-реклама, направленная на MSM, + распределение приглашений в организации, относящиеся к MSM	≥ 9 баллов по шкале PEDT	8–12%	1769
2012	McMahon и соавт. [301]	Компьютер-ассистированное интервью, онлайн или личное заполнение	Нет данных	≥ 11 баллов по шкале PEDT	16%	4997
				Описываемая пациентом (всегда/почти всегда)	13%	

2012	Lotti и соавт. [302]	Интервью	Мужчины, обращающиеся по поводу бесплодия	≥ 9 баллов по шкале PEDT	15,6%	244
2013	Zhang и соавт. [303]	Интервью	Рандомно стратифицированная выборка женатых мужчин в возрасте 30–60 лет	Описываемая пациентом ПЭ	4,7%	728
2013	Lee и соавт. [304]	Интервью	Рандомно стратифицированная выборка	≥ 11 баллов по шкале PEDT	11,3%	2081
				Описываемая пациентом	19,5%	
				ЛВИЭ < 1 минуты	3%	1035
2013	Gao и соавт. [200]	Интервью	Рандомно стратифицированная выборка моногамных гетеросексуальных мужчин в Китае	Описываемая пациентом ПЭ	25,8%	3016
2013	Hwang и соавт. [305]	Опрос семейных пар	Семейные гетеросексуальные пары в Корее	Измеренное ЛВИЭ < 2 минут	21,7%	290
				> 11 баллов по шкале PEDT	12,1%	
2013	Vansintean и соавт. [306]	Интернет-опрос	Онлайн-реклама и флаеры для гомосексуальных мужчин в Бельгии (только ВИЧ-положительным)	Показатель шкалы IPE < 50% от максимального	4%	72

2013	Shaeer и соавт. [307]	Интернет-опрос	Англоговорящие мужчины старше 18 лет, проживающие большую часть жизни в США, вне зависимости от личных интересов и предпочтений в Интернете	Критерии ISSM [175]	6,3%	1133
				PEDT	49,6%	
				Описываемая пациентом (без фильтрации)	77,6%	
				Описываемая пациентом (с фильтрацией)	14,4%	
2016	Karabakan [308]	Интервью (выраженное искажение в сторону молодых мужчин)	Студенты полицейских академий в возрасте 24–30 лет, которые проходили стандартное урологическое обследование	> 10 баллов по шкале PEDT	9,2%	1000
2017	Gao и соавт. [309]	Полевой опрос с личным интервью	Мужчины в возрасте 20–68 лет в 5 городах в провинции Аньхой	Описываемое пациентом ЛВИЭ	Пожизненная ПЭ 10,98%	1239

DMS – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders); ISSM – Международное общество сексуальной медицины; PEDT – диагностический инструмент ПЭ (Premature Ejaculation Diagnostic Tool); IPE – индекс ПЭ (Index of Premature Ejaculation).

5. Лечение эректильной дисфункции

5.1. Определение и классификация

Эрекция представляет собой сложный физиологический процесс, который основан на взаимодействии между неврологическим, сосудистым и эндокринным компонентами и включает расширение артерий, расслабление гладкой трабекулярной мускулатуры и активацию корпоровеноокклюзионного механизма [310]. ЭД определяется как постоянная неспособность достичь и поддерживать эрекцию, достаточную для успешного полового акта [311]. ЭД затрагивает физическое и психическое здоровье, а также оказывает значительное влияние на качество жизни самого пациента и его партнерши [186, 312–314].

Накапливаются данные о том, что ЭД повышает риск сердечно-сосудистых явлений, включая инфаркт миокарда, цереброваскулярные осложнения и смерть по всем причинам заболевания с тенденцией к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности [315]. Вследствие этого ЭД может быть ранним проявлением поражения коронарных артерий и периферических сосудов, поэтому ее следует рассматривать не только с позиций качества жизни, но также в качестве потенциального маркера ССЗ [316–319]. При анализе показано, что скрининг пациентов с ЭД на ССЗ является экономически целесообразным для вторичной профилактики обоих состояний, что приводит к значительному сокращению расходов по отношению к диагностике ССЗ при появлении клинических симптомов [320].

На основании этиологии ЭД часто классифицируют на три типа: органическую, психогенную и смешанную. Следует с осторожностью использовать эту классификацию, поскольку большинство случаев на самом деле имеет смешанную этиологию. По этой причине лучше использовать термины «первично органическая» или «первично психогенная».

5.2. Факторы риска

ЭД связана со стандартными немодифицируемыми и модифицируемыми факторами риска, включая возраст, сахарный диабет, дислипидемию, артериальную гипертензию, ССЗ, ИМТ/ожирение, метаболический синдром, гиперхолестеринемию, отсутствие физических упражнений и курение (имеется положительная дозозависимая связь между количеством сигарет и длительностью курения) [313, 317, 321–329]. Кроме того, имеется связь между ЭД и лекарственными препаратами для лечения ССЗ (тиазидные диуретики и бета-блокаторы, кроме небиволола, оказывают выраженное негативное влияние на эректильную функцию, в то время как более новые препараты, например ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и кальциевых каналов, не влияют или даже положительно влияют на эрекцию) [317, 330, 331], приемом психотропных препаратов [332], фибрилляцией предсердий [333], гипертиреозом [20], дефицитом витамина D [334, 335] и фолиевой кислоты [337], гиперурикемией [336], депрессией [338] и тревожными расстройствами [339], хронической болезнью почек [328], ревматическими заболеваниями [340], инсультом [341] и хронической обструктивной болезнью легких [342]. В литературе не показано убедительной связи между ЭД и гипотиреозом и гиперпролактинемией [20]. Примечательно, что предполагается наличие двойной связи между ЭД и остеопорозом (причинно-следственной), поэтому пациентам с ЭД необходимо оценивать МПКТ, а мужчин с остеопорозом обследовать на предмет ЭД [343]. По данным литературы, трансплантация почки способствует улучшению эректильной функции, а риск ЭД прогрессивно уменьшается после операции, начиная с предоперационного периода [344, 345].

В эпидемиологических исследованиях также выявлены другие факторы риска, которые могут быть связаны с ЭД, включая расстройства сна [346], обструктивное апноэ во сне [347], псориаз [348–350], подагрический артрит [346], анкилозирующий спондилит [351], неалкогольный стеатогепатит [352], другие хронические заболевания печени [353], хронический периодонтит [354], открытоугольную глаукому [355], воспалительные заболевания кишечника [356], синдром хронической усталости [357], аллергический ринит [336] и spina bifida [359]. В настоящее время недостаточно данных, чтобы определить корреляцию первично органической или психогенной ЭД с COVID-19 [360, 361]. Аналогично, несмотря на небольшое количество публикаций, предполагается положительная корреляция между ездой на велосипеде и ЭД, даже после поправки на возраст и ряд сопутствующих заболеваний [362]. Перелом тазового кольца связан с развитием ЭД и оказывает сильное влияние на качество жизни, особенно у молодых мужчин [363, 364].

По данным метаанализа у партнеров женщин, страдающих женской сексуальной дисфункцией, выше риск развития сексуальных расстройств, в частности эректильной и эякуляторной дисфункции [365].

ЭД часто связана с другими урологическими состояниями и вмешательствами (табл. 9). В эпидемиологических исследованиях получены убедительные доказательства связи между СНМ/ДГПЖ и сексуальной дисфункцией, вне зависимости от возраста, других сопутствующих заболеваний и факторов образа жизни [366]. В исследовании Multinational Survey on the Aging Male (MSAM-7), проведенном в США, Франции, Германии, Италии, Голландии, Испании и Великобритании, систематически изучали связь между СНМ и сексуальной дисфункцией более чем у 12 000 мужчин в возрасте 50–80 лет. Из 83% мужчин, которые сохраняли сексуальную активность, общая частота СНМ составила 90%, ЭД – 49%, а полного отсутствия эрекции – 10%. Кроме того, общая частота расстройств эякуляции составила 46% [261]. Вне зависимости от метода хирургическое лечение ДГПЖ/СНМ не оказывает влияния на эректильную функцию при отдаленном наблюдении (5 лет), хотя через 24 месяца показатели несколько лучше после установки системы простатического лифта, чем стандартной трансуретральной резекции ПЖ [367]. В зависимости от уменьшения выраженности СНМ может наблюдаться даже некоторое улучшение эректильной функции [368, 369]. Описана связь между ЭД и хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли [369] и синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом, преимущественно у молодых мужчин [370]. Также показана связь между ЭД и ПЭ (см. раздел 6.2) [371]. ЭД является кратковременным осложнением биопсии ПЖ легкой степени, вне зависимости от доступа (трансректального или промежностного) [372]. Риск ЭД увеличивается после открытой уретропластики [373], особенно при стриктурах задней уретры [374]. Для более точного описания сексуальной функции после реконструктивных операций на уретре важно использовать исходы, оцениваемые пациентами (PROMs) [375, 376].

В ряде исследований показано, что изменение образа жизни [377], включая физическую активность [378], снижение веса [379] и лекарственную терапию [331, 380, 381] по поводу сердечно-сосудистых факторов риска способствует улучшению сексуальной функции у мужчин с ЭД. По данным метаанализа, статины оказывают положительное влияние на эректильную функцию, снижая уровень липидов [382, 383]. Тем не менее, необходимо провести проспективные исследования, чтобы определить влияние физических упражнений или других изменений образа жизни на профилактику и лечение ЭД [377].

Таблица 9. Урологические заболевания, связанные с ЭД

Урологическое заболевание	Связь с ЭД
СНМ/ДГПЖ [366]	В зависимости от тяжести СНМ и возраста пациента/характеристик популяции: отношение шансов (ОШ) ЭД у пациентов с СНМ/ДГПЖ варьирует от 1,52 до 28,7, а распространенность – от 58 до 80%
Хирургическое лечение ДГПЖ/СНМ (трансуретральная резекция, лазерные, открытые, лапароскопические операции и др.) [368]	В целом отсутствие значимых различий в показателях эректильной функции после операции
Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли [369]	Распространенность ЭД составляет 29% (24–33%, 95% ДИ), диапазон в исследованиях: 11–56%
Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит [370]	ОШ для синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита у пациентов с ЭД. В целом: ОШ (скорректированное) = 1,75 (1,12–2,71, 95% ДИ) Возраст ≥ 60 лет: ОШ (скорректированное) = 1,07 (0,41–2,81, 95% ДИ) Возраст 40–59 лет: ОШ (скорректированное) = 1,44 (1,02–2,12, 95% ДИ) Возраст 18–39 лет: ОШ (скорректированное) = 10,40 (2,93–36,94, 95% ДИ)
ПЭ [373]	ОШ для ЭД у пациентов с ПЭ = 3,68 (2,61–5,68, 95% ДИ)
Уретропластика при стриктурах задней уретры [374]	ОШ для ЭД у пациентов после операции = 2,51 (1,82–3,45, 95% ДИ)

5.3. Патофизиология

Патофизиология ЭД может быть васкулогенной, нейрогенной, анатомической, гормональной, лекарственно-индуцированной и/или психогенной (табл. 10) [310]. В большинстве случаев различные патофизиологические процессы обладают сочетанным отрицательным влиянием на эректильную функцию.

Предложенное разделение ЭД по этиологии и патофизиологии является преимущественно дидактическим. Как правило, ЭД обусловлена одним органическим патофизиологическим фактором и очень часто, если не всегда, психологическим компонентом. Кроме того, органические компоненты могут отрицательно влиять на эректильную функцию различными и пересекающимися патофизиологическими путями. Информация в табл. 10 представлена только для диагностических целей (наряду с сопутствующими факторами риска для каждой категории).

Таблица 10. Патофизиология ЭД

Васкулогенная
<ul style="list-style-type: none">• Вредные привычки (например, курение)• Отсутствие регулярной физической нагрузки• Ожирение• Сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, патология периферических сосудов)• Сахарный диабет 1 и 2 типа; гиперлипидемия, метаболический синдром, гипергомоцистеинемия• Обширные хирургические вмешательства (радикальная простатэктомия) или лучевая терапия (области таза или забрюшинного пространства)
Нейрогенная
Центральные причины
<ul style="list-style-type: none">• Нейродегенеративные заболевания (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, множественная системная атрофия)• Травма или заболевания спинного мозга• Инсульт• Опухоли центральной нервной системы
Периферические причины
<ul style="list-style-type: none">• Сахарный диабет 1 и 2 типа• Хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность• Полинейропатия• Обширные хирургические вмешательства (радикальная простатэктомия) или лучевая терапия (области таза или забрюшинного пространства)• Операции на уретре (стриктура уретры, уретропластика)
Анатомическая или структурная
<ul style="list-style-type: none">• Гипоспадия, эписпадия, микропенис• Фимоз• Болезнь Пейрони• Рак полового члена (другие опухоли наружных половых органов)
Гормональная
<ul style="list-style-type: none">• Сахарный диабет; метаболический синдром• Гипогонадизм (любого типа)• Гиперпролактинемия• Гипертиреоз• Гипер- и гипокортицизм (болезнь Кушинга и др.)• Пангипопитуитаризм и множественные нарушения эндокринных функций
Смешанная патофизиология
<ul style="list-style-type: none">• Хронические системные заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность, хронические болезни печени, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматические болезни)• Псориаз, подагрический артрит, анкилозирующий спондилит, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический периодонтит, открытоугольная глаукома, воспалительные заболевания кишечника, синдром хронической усталости, аллергический ринит, синдром обструктивного апноэ во сне, депрессия• Ятрогенные причины (биопсия ПЖ под ультразвуковым контролем и т.д.)

Вызванная лекарственной терапией
<ul style="list-style-type: none"> • Антигипертензивные препараты (тиазидные диуретики, β-блокаторы) • Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические) • Антипсихотические препараты • Антиандрогенные препараты (аналоги и антагонисты ГНРГ, ингибиторы 5α-редуктазы) • Наркотические средства (героин, кокаин, марихуана, метадон, синтетические препараты, анаболические стероиды, злоупотребление алкоголем и др.)
Психогенная
<ul style="list-style-type: none"> • Генерализованный тип (например, недостаток сексуального возбуждения и трудности при интимной близости) • Ситуационный тип (например, связанная с партнершей, внешней обстановкой или стрессом)
Травма
Перелом полового члена
Перелом костей таза

* Анализ симметрии показал, что сердечно-сосудистые препараты не оказывают выраженного влияния на риск последующего назначения препаратов от ЭД. При этом в анализе оценивали только краткосрочный риск [384].

5.3.1. Операции на органах малого таза и лечение рака предстательной железы

Операции на органах малого таза, особенно при онкологических заболеваниях, например радикальная простатэктомия (РПЭ) [385], радикальная цистэктомия [386] и вмешательства при колоректальном раке [387], могут негативно влиять на эректильную функцию и общее сексуальное здоровье. Наиболее важным причинным фактором является повреждение сосудисто-нервных пучков (СНП), которые контролируют сложный механизм эрекции. Сохранение СНП (частичное или полное) во время операции называется нервосбережением [388]. Операции, сопровождающиеся повреждением СНП, приводят к ЭД, хотя в течение последних нескольких десятилетий развиваются нервосберегающие методики. Данный подход применим при всех типах операций, потенциально влияющих на эректильную функцию, хотя к настоящему времени получены убедительные данные по патофизиологической связи с ЭД только с хирургическим лечением РПЖ [389, 390]. ЭД может развиваться не только после РПЭ, но и после других методов лечения РПЖ, например дистанционной лучевой терапии и брахитерапии [391, 392]. Во избежание перелечивания клинически незначимого локализованного РПЖ низкого риска развивается концепция активного наблюдения, чтобы уменьшить возможные функциональные последствия (включая ЭД). Примечательно, что даже при активном наблюдении эректильная функция может ухудшаться (как и сексуальное самочувствие в целом) [393–395].

К настоящему времени в исследовании Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) получены наиболее убедительные сравнительные данные по исходам, сообщаемым пациентами (PROMS), в том числе по эректильной функции, для различных методов лечения локализованного РПЖ. В данном исследовании рандомизировали 1643 пациента в группы активного лечения (РПЭ или лучевая терапия) и активного мониторинга. Длительность наблюдения составила 6 лет [396]. Сексуальную функцию, включая эректильную, и влияние сексуальной функции на показатели качества жизни оценивали с помощью Expanded Prostate Cancer Index Composite с 26 вопросами (EPIC-26) [397, 398]. Исходно у 67% пациентов эрекция была достаточной для полового акта. Через 6 месяцев данный показатель в группе активного мониторинга снизился до 52%, группе лучевой терапии – 22%, а группе РПЭ – 12%. Примечательно, что с течением времени самая плохая тенденция наблюдалась в группе РПЭ (через 3 года ригидность была достаточной для полового акта у 21%, через 6 лет – у 17% пациентов). Через 12 месяцев в группе лучевой терапии пропорция мужчин с достаточной ригидностью повысилась по сравнению с 6 месяцами, но через 6 лет снизилась до 27%. В группе активного мониторинга пропорция снижалась ежегодно – с 41% через 3 года до 30% через 6 лет [396].

РПЭ (любым доступом: открытая, лапароскопическая или робот-ассистированная) – широко распространенная операция, которая проводится пациентам с клинически локализованным РПЖ промежуточного и высокого риска и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, с учетом состояния здоровья и сопутствующих заболеваний [399]. РПЭ имеет специфические последствия, которые влияют на качество жизни, связанное со здоровьем. Необходимо тщательно информировать пациентов перед РПЭ (вне зависимости от доступа) о значительном риске изменений сексуальной функции, помимо ЭД, включая снижение либидо, изменение оргазма, анэякуляцию, изменения, подобные болезни Пейрони, и уменьшение длины полового члена [390, 392]. В последнее время значение данных показателей возросло в связи с увеличением выявляемости РПЖ как у молодых, так и пожилых пациентов [400, 401]. Даже несмотря на методологические недостатки исследований, в частности различия в описании результатов и методах оценки ЭД [389, 403], частота послеоперационной ЭД

достигает 25–75% [402]. Показатели спонтанного восстановления эректильной функции составляют 20–25%, и они несильно изменились за последние 17 лет, несмотря на повышенное внимание к послеоперационным протоколам реабилитации и улучшение хирургической техники [403–405].

Возраст пациента, исходная эректильная функция и количество операций, а следовательно, и возможность сохранения СНП представляются основными факторами для оптимального сохранения эректильной функции [390, 400, 402, 406]. Вне зависимости от техники операции, опыт хирурга оказывает сильное влияние на показатели эректильной функции после операции. Выполнение более 25 РПЭ в год или общий опыт более 1000 РПЭ связано с улучшением показателей эректильной функции [407]. По этой причине идеальными кандидатами для нервосберегающей РПЭ являются больные с хорошей эректильной функцией до операции [400]. Важное клиническое значение для послеоперационного восстановления эректильной функции имеет временной аспект. По данным литературы, эректильная функция может восстанавливаться в течение нескольких лет после РПЭ (до 48 месяцев) [408]. Кроме того, по мнению различных авторов, в послеоперационном периоде нужно как можно раньше начинать реабилитацию эректильной функции (любого вида) [400, 402], хотя она не влияет на пропорцию пациентов, отмечающих восстановление спонтанных эрекций.

К настоящему времени получены противоречивые данные по различным хирургическим доступам (например, робот-ассистированной РПЭ). В раннем систематическом обзоре показано преимущество в показателях восстановления эрекции через 12 месяцев в пользу робот-ассистированной РПЭ по сравнению с позадилоной РПЭ [409], при этом различия между лапароскопической и робот-ассистированной РПЭ статистически незначимы. В ряде работ подтверждено, что вероятность восстановления эректильной функции после робот-ассистированной РПЭ в два раза выше, чем после открытой РПЭ [410]. В проспективном контролируемом нерандомизированном исследовании пациентов, которым проводилась РПЭ в 14 клиниках Швеции, сравнивали робот-ассистированную и открытую РПЭ. Результаты свидетельствуют о небольшом преимуществе в эректильной функции после робот-ассистированной РПЭ [411]. Напротив, в РКИ III фазы, в котором сравнивали два доступа, функциональные результаты через 12 недель были сопоставимы [412]. Необходимо провести больше хорошо спланированных проспективных исследований с длительным периодом наблюдения, чтобы определить, превосходит ли робот-ассистированная РПЭ по восстановлению эректильной функции открытую [413]. Для преодоления проблемы различий в оценке эректильной функции, для которой используются разные PROMS (МИЭФ, МИЭФ-5, EPIC 26, Sexual Health Inventory for Men и т.д.), необходимо переоценить применяемые объективные и валидированные пороги (нормализация показателей или возвращение к исходной эректильной функции) [389].

ЭД также часто развивается после дистанционной лучевой терапии и брахитерапии, проводимых при РПЖ. По данным систематического обзора и метаанализа, включавшего пациентов после лучевой терапии (65%), брахитерапии (31%) или их комбинации (4%), частота ЭД через год составляет 34%, через 5,5 лет – 57% [414, 415]. Аналогичные данные получены для стереотаксической лучевой терапии – через 60 месяцев ЭД развивается у 26–55% мужчин с исходно нормальной сексуальной функцией [416].

Недавно появились новые методы лечения клинически локализованного РПЖ, включая аблацию всей железы или фокальную терапию, с целью селективного воздействия на опухоль и уменьшения осложнений со стороны сексуальной функции путем сохранения СНП. Данные методы включают терапию высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU), криотерапию, фокальную таргетную сосудистую фотодинамическую терапию с использованием пафенипорфина и фокальную лучевую терапию (брахитерапия или CyberKnife®). Хотя они в меньшей степени влияют на эректильную функцию, в литературе отсутствуют среднесрочные и отдаленные онкологические результаты, поэтому необходимо провести проспективные РКИ для сравнения функциональных и онкологических результатов данных методов [418, 419].

5.3.2. Резюме по данным литературы по эпидемиологии/этиологии/патогенезу эректильной дисфункции

Резюме по данным литературы	УД
ЭД распространена во всех странах мира	2b
У ЭД и ССЗ одинаковые факторы риска	2b
Изменение образа жизни (регулярная физическая нагрузка и снижение индекса массы тела) может улучшить эректильную функцию	1b
ЭД – это не заболевание, а симптом. Некоторым больным не проводится правильное обследование, или они получают неправильное лечение по поводу лежащего в основе ЭД заболевания или состояния	4
ЭД часто возникает после РПЭ, вне зависимости от техники операции	2b
ЭД часто возникает после дистанционной лучевой терапии и брахитерапии	2b
ЭД часто возникает после криотерапии и HIFU	2b

5.4. Диагностика (первичная)

5.4.1. Медицинский и сексуальный анамнез

Первым шагом при оценке ЭД всегда должен быть подробный сбор медицинского и сексуального анамнеза пациента и, по возможности, его партнерши [420]. Во время сбора анамнеза важно обеспечить пациенту комфортную обстановку. В такой ситуации больному будет легче отвечать на вопросы, связанные с ЭД и другими аспектами сексуального анамнеза, а врачу будет проще объяснить диагноз и подходы к лечению самому пациенту и его партнерше. На рисунке 3 представлен минимальный объем диагностики (первичная диагностика) пациентов с ЭД.

Сексуальный анамнез может включать информацию о предыдущих и настоящих сексуальных связях, эмоциональном состоянии на текущий момент, начале и продолжительности ЭД, а также предыдущих консультациях и лечении. Важное значение имеет состояние сексуального здоровья партнера(ов), если доступно. Необходимо составить подробное описание ригидности и длительности эрекции при сексуальном возбуждении и спонтанной утренней эрекции, а также проблем с сексуальным влечением, возбуждением, эякуляцией и оргазмом [421, 422]. Валидированные психометрические опросники, например МИЭФ [103] или его краткая версия (например, анкета Sexual Health Inventory for Men; SHIM) [103], помогают проанализировать различные параметры сексуальной функции (половое влечение, эректильную функцию, оргазм, эякуляцию, половой акт и общую удовлетворенность сексуальными отношениями), а также определить эффективность применяемых методов лечения. Аналогично, структурированное интервью позволяет выявить и количественно оценить различные факторы, влияющие на эректильную функцию [423].

Психометрический анализ также показывает необходимость использования шкалы твердости эрекции для оценки ригидности полового члена в клинической практике и исследованиях [424]. При наличии депрессии рекомендуется шкала Beck Depressive Inventory [425], которая является одной из наиболее широко применяемых. Для ее заполнения пациенту требуется около 10 минут, и она позволяет определить уровень депрессии (от «нормального настроения» до «крайне выраженной депрессии»).

Необходимо проводить скрининг больных в отношении симптомов гипогонадизма (дефицита тестостерона), включая снижение работоспособности, либидо, усталость и когнитивные расстройства (см. разделы 3.5 и 3.6), а также СНМ. В этой связи, хотя СНМ/ДГПЖ не является противопоказанием для лечения мужчин с возрастным гипогонадизмом, оценка тяжести СНМ имеет клинически важное значение [7].

5.4.2. Физикальное исследование

Каждый пациент должен пройти физикальное исследование, преимущественно мочеполовой, эндокринной, сердечно-сосудистой и нервной систем [426, 427]. При физикальном обследовании может быть выявлено скрытое заболевание, например болезнь Пейрони, предопухолевые или злокачественные образования половых органов, увеличение или неоднородность ПЖ, наличие узлов либо признаки и симптомы, указывающие на гипогонадизм (маленький размер яичек, изменения вторичных половых признаков).

При сборе медицинского и сексуального анамнеза необходимо обязательно оценить аномалии полового члена на момент осмотра или в анамнезе (гипоспадия, врожденное искривление или болезнь Пейрони с сохраненной ригидностью).

Следует определить артериальное давление и частоту сердечных сокращений, если их не измеряли за последние 3–6 месяцев. У каждого пациента с сопутствующей патологией (например, метаболическим синдромом) необходимо определить ИМТ или окружность талии.

5.4.3. Лабораторная диагностика

Лабораторную диагностику необходимо проводить на основании жалоб, а также факторов риска. Во всех случаях назначается анализ уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и липидного профиля, если этого не было сделано в последние 12 месяцев. Гормональное исследование включает уровень общего тестостерона в раннее утреннее время. При необходимости следует определять уровень биодоступного или свободного тестостерона (рассчитанного по формуле). Следует отметить, что пороговый уровень тестостерона для поддержания эрекции низкий и ЭД обычно развивается только при тяжелом гипогонадизме (см. разделы 3.5 и 3.6) [20, 53, 428-430]. При наличии соответствующих симптомов показаны дополнительные анализы, например уровень ПСА [431], пролактина и ЛГ [432]. Хотя физикальное исследование и лабораторная диагностика в большинстве случаев не позволяют выявить точную причину ЭД, нельзя упускать возможность диагностировать важные сопутствующие заболевания [427].



Рис. 3. Минимальный объем диагностики (первичная диагностика) пациентов с ЭД

5.4.4. Сердечно-сосудистая система и сексуальная активность: пациент группы риска

У пациентов, которые обращаются за лечением сексуальной дисфункции, часто имеются ССЗ. Результаты эпидемиологических исследований указывают на взаимосвязь между сердечно-сосудистыми и метаболическими факторами риска и сексуальной дисфункцией как у мужчин, так и у женщин [433]. ЭД позволяет улучшить чувствительность скрининга на бессимптомные ССЗ у мужчин с сахарным диабетом [433, 435]. Установлено, что ЭД повышает риск ССЗ, ишемической болезни сердца и инсульта. Кроме того, по данным проспективного когортного исследования, ЭД является независимым фактором риска пароксизмальной фибрилляции предсердий [436]. Все это приводит к увеличению общей смертности, и корреляция, по-видимому, не зависит от наличия традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [316, 317, 437, 438]. В продольном наблюдательном исследовании, включавшем 965 пациентов без ССЗ, показан более высокий риск Фрамингэма у молодых мужчин (<50 лет) с сохраняющейся ЭД, независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [439].

Настоящие рекомендации ЕАУ по лечению пациентов с ЭД адаптированы из опубликованных ранее рекомендаций Принстонской согласительной конференции по сексуальной дисфункции и сердечно-сосудистому риску [440]. Консенсус Принстонской конференции (группы экспертов) направлен на оптимизацию сексуальной функции и поддержание сердечно-сосудистой системы [440–442]. В зависимости от сердечно-сосудистого риска пациентов с ЭД можно разделить на три группы (табл. 11), которые служат основой для лечебного алгоритма перед началом или возобновлением сексуальной активности (рис. 4). Специалист оценивает риск сексуальной активности у большинства пациентов по уровню их толерантности к физической нагрузке, которую можно определить при сборе анамнеза [381].

Таблица 11. Стратификация сердечно-сосудистого риска (на основании второй и третьей Принстонских конференций [440, 442])

Группа низкого риска	Группа промежуточного риска	Группа высокого риска
Отсутствие симптомов, < 3 факторов риска ИБС (за исключением пола)	3 фактора риска ИБС и более (за исключением пола)	Аритмии высокого риска
Слабовыраженная стабильная стенокардия (выявлена и/или проводится лечение)	Стабильная стенокардия умеренной тяжести	Нестабильная или рефрактерная стенокардия
Перенесенный ранее неосложненный ИМ	Недавно перенесенный ИМ (> 2, < 6 недель)	Недавно перенесенный ИМ (< 2 недель)
ДЛЖ/ЗСН (NYHA класс I)	ДЛЖ/ЗСН (NYHA класс II)	ДЛЖ/ЗСН (NYHA класс III/ IV)
После успешной коронарной реваскуляризации	Некардиальные последствия атеросклероза (например, инсульт, заболевания периферических сосудов)	Гипертрофическая обструктивная и другие кардиомиопатии
Контролируемая гипертензия		Неконтролируемая гипертензия
Слабовыраженный клапанный порок		Клапанный порок умеренной или средней тяжести

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ДЛЖ – дисфункция левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.



^а Сексуальная активность эквивалентна прогулке на расстояние 1 мили в течение 20 минут или подъему на два пролета лестницы в течение 10 секунд.

^б Сексуальная активность эквивалентна 4 минутам по тредмил-тесту Брюса.

Рис. 4. Алгоритм для определения уровня сексуальной активности при ЭД в соответствии с кардиальным риском (на основании третьей Принстонской конференции) [440]

5.4.4.1. Группа низкого риска

В категорию низкого риска входят пациенты, которые не имеют серьезного сердечно-сосудистого риска, связанного с сексуальной активностью. К этой группе, как правило, относятся бессимптомные пациенты, способные выполнять физические упражнения средней интенсивности, по затратах энергии равные 6 или более «метаболическим эквивалентам в спокойном состоянии» (MET). Согласно последним данным о потребности в физической нагрузке или эмоциональном стрессе,

связанном с сексуальной активностью, пациентам группы низкого риска перед началом или восстановлением сексуальной активности либо назначением терапии по поводу сексуальной дисфункции можно не проводить оценку сердечно-сосудистой системы.

5.4.4.2. Группа промежуточного или неопределенного риска

В группу промежуточного либо неопределенного риска входят пациенты с неясным состоянием сердечно-сосудистой системы или больные, которым требуется оценить профиль риска перед восстановлением сексуальной активности. По результатам анализа эти пациенты могут быть перемещены в группу высокого либо низкого риска. Некоторым мужчинам может потребоваться консультация кардиолога, чтобы помочь врачу первичного звена определить безопасность возобновления сексуальной активности.

5.4.4.3. Группа высокого риска

Пациенты группы высокого риска имеют достаточно серьезные нарушения работы и/или нестабильную функцию сердечно-сосудистой системы, поэтому сексуальная активность несет значительный риск. Большинство пациентов группы высокого риска страдают заболеваниями сердца умеренной или высокой степени. Таких пациентов следует направлять на обследование сердечно-сосудистой системы и дальнейшее лечение. Сексуальную активность следует прекратить до стабилизации ССЗ, которая достигается на фоне лечения, либо до заключения кардиолога или терапевта о том, что сексуальная активность является безопасной.

5.5. Специализированные диагностические тесты

Большинство пациентов с ЭД можно лечить на основании медицинского и сексуального анамнеза, однако в ряде случаев могут потребоваться специфические диагностические тесты (табл. 12 и 13).

5.5.1. Ночная тумесценция и ригидность полового члена

Определение ночной тумесценции и ригидности проводится с помощью устройства, измеряющего количество ночных эрекций, тумесценцию (изменение окружности тензодатчиками), максимальную ригидность полового члена и длительность ночной эрекции(й). Оценка тумесценции и ригидности полового члена необходимо проводить как минимум в течение двух ночей. Возникновение эрекции и ригидность полового члена хотя бы на уровне 60%, сохраняющиеся в течение 10 минут и более, указывают на сохранность эректильного механизма [443]. Оценка ночной тумесценции и ригидности является привлекательным подходом для объективной дифференциации органической и психогенной ЭД (у мужчин с психогенной ЭД, как правило, нет нарушений). Различные искажающие факторы (например, ситуационные) ограничивают рутинное применение метода в диагностических целях [444].

5.5.2. Тест с интракавернозными инъекциями

Тест с интракавернозными инъекциями дает ограниченную информацию о состоянии сосудов. Положительным результатом теста считается ригидная эрекция (невозможность согнуть половой член), которая возникает через 10 минут после интракавернозной инъекции и длится в течение 30 минут [445]. Данного теста недостаточно для установления диагноза, и при клинических показаниях необходимо провести дуплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий полового члена.

5.5.3. Дуплексное ультразвуковое исследование артерий полового члена

Динамическое дуплексное УЗИ полового члена является диагностическим методом второй линии, направленным на изучение патофизиологии гемодинамических нарушений при ЭД. В клинической практике метод обычно применяется при подозрении на сосудистую этиологию (например, сахарный диабет, трансплантация почки, множественные сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска и/или болезнь периферических сосудов, низкая эффективность пероральной терапии и т.д.). Нормальные показатели включают максимальное значение артериального систолического давления выше 30 мм рт. ст., конечную диастолическую скорость <3 см/с и резистивный индекс выше 0,8 [446, 447]. Недавно показано, что дуплексное сканирование позволяет лучше диагностировать васкулогенную ЭД и подбирать терапию, например низкоинтенсивную ударно-волновую терапию (НУВТ) [448]. При нормальных результатах дуплексного сканирования можно не проводить дальнейшее исследование сосудистой системы.

5.5.4. Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия или кавернозография

Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия или кавернозография показаны только пациентам, которым планируются реконструктивные сосудистые операции [449]. В ряде пу-

бликаций авторы предлагают проводить КТ-ангиографию перед ангиопластикой у пациентов с ЭД и изолированным стенозом пенильной артерии [450]. В настоящее время динамическую инфузионную кавернозометрию или кавернозографию применяют в редких случаях для диагностики ЭД, связанной с венозной утечкой.

5.5.5. Оценка психического состояния и психосексуального статуса

ЭД часто сопровождается нарушениями психического здоровья и психологическим стрессом [451]. Наиболее убедительные данные получены для депрессии и тревожности, но также могут наблюдаться транзиторные нарушения настроения (дисфункциональные аффективные состояния, связанные со специфическими стрессовыми факторами) [338, 452, 453]. Определенную роль в развитии ЭД могут играть факторы отношений, включая отсутствие удовлетворенности с партнером, плохие сексуальные отношения, длительность отношений или чувство эмоциональной разобщенности с партнером во время полового акта [452, 454, 455]. С другой стороны, ощущение эмоциональной поддержки и мотивация к близости способствуют сохранению эректильной функции [329, 456]. Кроме того, необходимо оценивать когнитивные факторы, обуславливающие органическую и неорганическую ЭД, например дисфункциональное мышление и ожидания о сексуальности и сексуальных отношениях. Эти ожидания связаны с нормами и стереотипами сексуальности, а также культурными особенностями. Ожидания хорошей сексуальной активности у мужчин приводят к тревожности и действуют в качестве поддерживающего фактора ЭД [457, 458]. Нереалистические ожидания в отношении сексуальной активности могут соответствовать внутренним причинно-следственным связям в отношении потери эрекции (мужчины связывают ЭД с собой (чувство персональной неадекватности)), что усиливает выраженность проблемы [457, 459]. Низкая самооценка и когнитивное отвлечение от сексуальных стимулов оказывают негативное влияние на эректильную функцию [460, 461].

Психосексуальное обследование при ЭД включает опрос с учетом всех описанных выше аспектов. Врачу необходимо собирать информацию о психопатологических симптомах, стрессовых факторах, динамике отношений, когнитивном стиле и источниках когнитивного отвлечения [460]. Кроме того, для оценки психологического контекста часто используют заполняемые пациентом шкалы, включая Brief Symptom Inventory [462] для выявления психопатологических симптомов и Sexual Dysfunctional Beliefs Questionnaire [463] или Sexual Modes Questionnaire [464] для оценки дисфункционального мышления. Следует отметить, что большинство публикаций следуют гетеронормативной позиции. В последних исследованиях показано, что у мужчин-гомосексуалистов имеются специфические психологические факторы риска, связанные с отсутствием эрекции, достаточной для анального секса; стресс меньшинства, развивающийся вследствие нестандартной сексуальной идентичности, приводит к более высокому риску ЭД [465]. По этой причине специалистам необходимо акцентировать свое внимание на проблемах у представителей сексуальных меньшинств.



Рис. 5. Психиатрическое и психосоциальное обследование

Таблица 12. Показания к специфическому диагностическому обследованию

• Первичная ЭД (без органической или психогенной причины)
• Молодые пациенты с тазовой или промежностной травмой в анамнезе, которым может помочь операция на сосудах полового члена
• Пациенты с деформацией полового члена, которым может потребоваться хирургическая коррекция, например при болезни Пейрони, врожденном искривлении полового члена
• Пациенты со сложными психическими или психосексуальными нарушениями
• Пациенты со сложными эндокринными нарушениями
• Специфические тесты могут быть проведены по просьбе пациента или его партнера
• Судебно-медицинские показания, например имплантация пенильных протезов, для подтверждения ЭД тяжелой степени, сексуальное насилие

Таблица 13. Специфические диагностические тесты

• Ночная тумесценция и ригидность пениса с применением прибора Риджискан®
• Обследование сосудов
– интракавернозное введение вазоактивного препарата
– дуплексное УЗИ кавернозных артерий
– динамическая инфузионная кавернозометрия и кавернозография
– ангиография внутренней срамной артерии
• Неврологические исследования, например длительность бульбокавернозного рефлекса, оценка проводимости нервов
• Эндокринологические исследования
• Специализированная психодиагностическая оценка

5.5.6. Рекомендации по диагностике эректильной дисфункции

Рекомендации	СР
В каждом случае необходимо собирать медицинский и сексуальный анамнез, оценивать психосексуальное развитие, включая стрессовые факторы, культурные аспекты, когнитивную функцию/стиль мышления пациента по сексуальной активности	Сильная
Валидированные опросники по ЭД (например, МИЭФ) позволяют оценить все аспекты сексуальной функции и влияние специфических методов лечения	Сильная
Для первоначальной оценки при ЭД необходимо провести прицельное физикальное исследование с целью выявления заболеваний, которые могут лежать в основе ЭД, и сопутствующей патологии половых органов	Сильная
Для определения модифицируемых факторов риска и образа жизни показана рутинная лабораторная диагностика, в том числе глюкозо-липидный профиль и уровень общего тестостерона	Сильная
Специфические диагностические тесты показаны только при наличии состояний, представленных в табл. 11	Сильная

5.6. Лечение эректильной дисфункции**5.6.1. Обучение пациента – консультации и направление к специалистам**

Обучение пациента часто является первым подходом при нарушениях сексуальной функции и включает информирование пациента о психологических и физиологических процессах, которые лежат в основе сексуального ответа, в понятной для пациента форме. Обучение позволяет повысить сексуальную удовлетворенность у мужчин с ЭД [466]. Консультация пациента должна предусматривать обсуждение ожиданий и потребностей как его самого, так и партнерши. Необходимо предоставить мужчине и его партнерше краткую информацию об ЭД, ознакомить с результатами методов диагностики и предложить оптимальные варианты лечения [467]. Информирование пациента и его партнерши – важный компонент лечения ЭД [467, 468], оно позволяет предотвратить получение ложной информации, которая может быть основой дисфункциональных психологических процессов, обуславливающих ЭД.

5.6.2. Варианты лечения

На основании данных литературы и консенсуса рабочей группы подготовлен новый алгоритм тактики лечения ЭД (рис. 6) с учетом инвазивности и эффективности каждого метода. Данный алгоритм лечения тщательно обсуждался с рабочей группой в качестве альтернативы трехуровневой концепции, чтобы лучше подобрать индивидуальное лечение с учетом инвазивности, переносимости, эффективности различных методов и ожиданий пациента. В этом контексте необходимо тщательно консультировать больных по всем доступным методам лечения.

ЭД может быть связана с модифицируемыми или обратимыми факторами риска, в том числе связанными с образом жизни или приемом препаратов [377]. Эти факторы можно изменить как до, так на фоне проведения специфического лечения. Кроме того, ЭД может быть вызвана сопутствующими или фоновыми состояниями (включая эндокринные расстройства и метаболические нарушения, например сахарный

диабет, ряд ССЗ, в том числе артериальная гипертензия), которые всегда необходимо корректировать в качестве первого шага терапии [469]. Изменения образа жизни особенно эффективны у пациентов с такими ССЗ или метаболическими расстройствами, как артериальная гипертензия и сахарный диабет [377, 470].

Доступные в настоящее время методы позволяют улучшить эректильную функцию, но полностью излечить ЭД нельзя. Исключение составляют психогенная ЭД, посттравматическая артериогенная ЭД у молодых пациентов, а также ЭД, вызванная гормональными причинами (например, гипогонадизмом, гиперпролактинемией) [53, 432], при которых эффективны специфические методы. Большинство мужчин, страдающих ЭД, получают лечение, не влияющее на этиологию состояния. Этим обусловлено формирование структурированной стратегии лечения, зависящей от эффективности, безопасности, инвазивности, расходов, а также предпочтений больного [467]. В этой связи на протяжении всего лечения ЭД необходим диалог между врачом и пациентом (партнершей). В систематическом обзоре получены интересные данные о сопоставимых показателях отказа от лечения для всех доступных методов (ингибиторы ФДЭ – 54,4–76%, интракавернозные инъекции – 18,6–79,9%, уретральные суппозитории – 32–69,2%, пенильные протезы – 30%). Наиболее важными препятствиями для использования данных методов остаются неэффективность, нежелательные явления, качество интимных отношений и стоимость лечения [471].

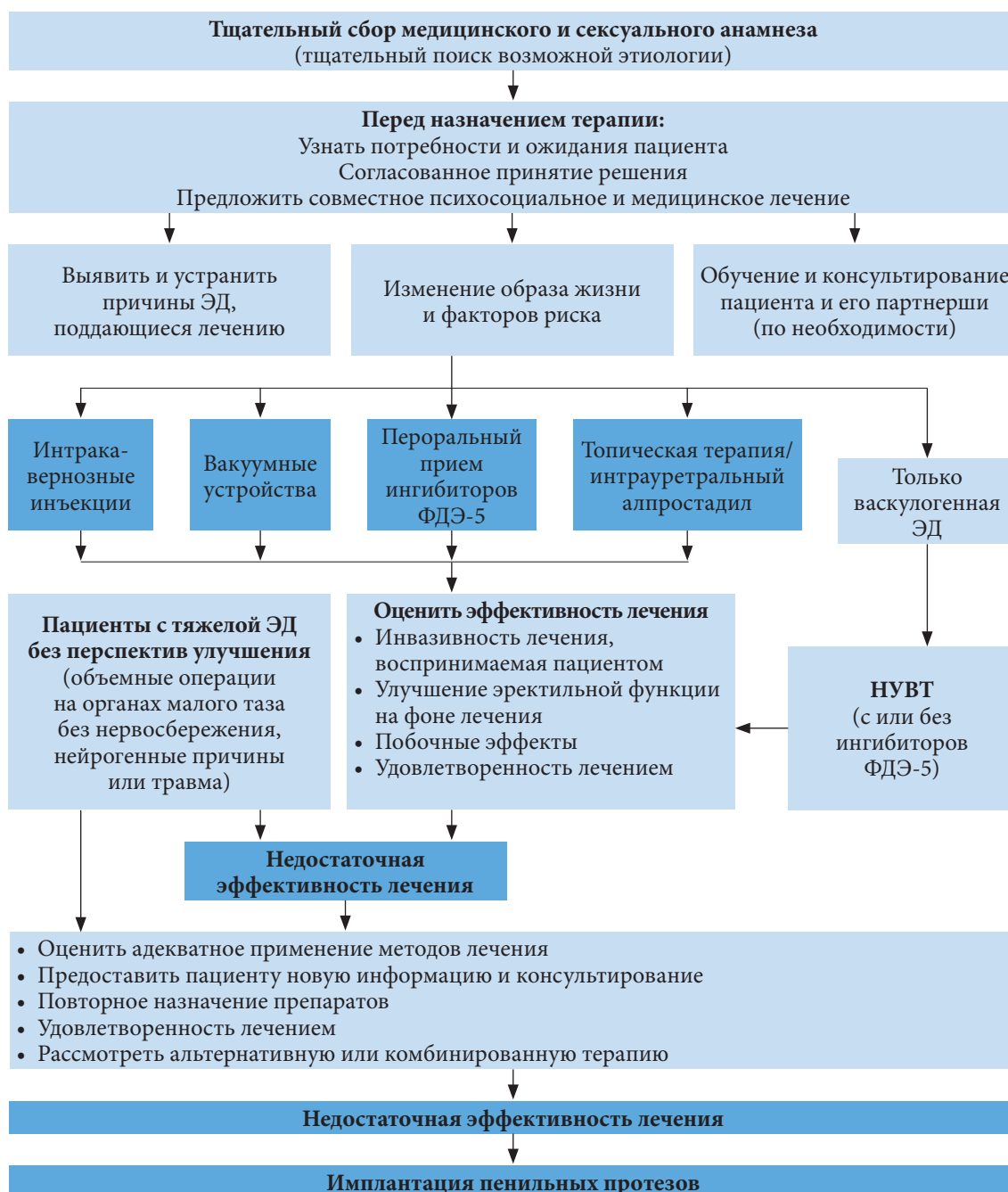


Рис. 6. Алгоритм лечения эректильной дисфункции

5.6.2.1. Пероральные лекарственные препараты

На сегодняшний день на рынке представлены четыре селективных ингибитора ФДЭ-5, одобренных ЕМА для лечения ЭД [472]. Фермент ФДЭ-5 гидролизует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) в кавернозной ткани полового члена, который участвует во внутриклеточных сигнальных путях в мышцах кавернозных тел. Накопление цГМФ запускает каскад событий на внутриклеточном уровне, которые вызывают потерю контрактильного тонуса сосудов на уровне полового члена путем снижения цитозольного уровня Ca^{2+} . NO играет важную роль в образовании цГМФ и других сигнальных путях, вызывающих расслабление гладких мышц кавернозных тел и эрекцию [469, 473]. Это приводит к увеличению артериального притока, сдавлению подбололочечного венозного сплетения и развитию эрекции [474]. Ингибиторы ФДЭ-5 не вызывают эрекцию сами по себе, и для появления эрекции требуется сексуальная стимуляция. Эффективность определяется как эрекция с достаточной ригидностью для удовлетворительного полового акта [469].

Силденафил

Силденафил, который начали применять в 1998 г., стал первым доступным в продаже ингибитором ФДЭ-5 [475]. Его назначают в дозе 25, 50 и 100 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг, и ее необходимо корректировать в зависимости от эффективности и побочных эффектов [475]. Действие силденафила проявляется спустя 30–60 минут после приема [475]. Тяжелая жирная пища перед приемом препарата снижает его эффективность, замедляя всасывание. Эффект может длиться до 12 часов [476]. Фармакокинетические данные силденафила представлены в табл. 14. Нежелательные явления (табл. 15), как правило, незначительны и купируются самостоятельно [477, 478]. По данным исследования «доза – ответ», улучшение эрекции через 24 недели наблюдалось у 56, 77 и 84% мужчин с ЭД из общей популяции, принимавших соответственно 25, 50 и 100 мг силденафила, по сравнению с 25% в группе плацебо [479]. На фоне приема силденафила повышаются показатели шкалы МИЭФ, дневника сексуальных отношений 2 (SEP2), SEP3, общих вопросов исследования (GAQ) и степень удовлетворенности лечением. Эффективность силденафила установлена почти в каждой подгруппе пациентов с ЭД (УД: 1), вне зависимости от возраста [480]. Недавно появилась орально диспергируемая форма силденафила цитрата в дозе 50 мг, разработанная в основном для пациентов, которые испытывают сложности при глотании стандартной таблетки.

Тадалафил

Тадалафил одобрен для лечения ЭД в феврале 2003 г. Действие препарата начинается через 30 минут после приема, максимальная эффективность достигается спустя 2 часа [481]. Действие продолжается в течение 36 часов [481] и не зависит от приема пищи [482]. Для лечения ЭД одобрено применение препарата в дозе 10 и 20 мг, а также ежедневный прием дозы 5 мг. Рекомендуемая начальная доза – 10 мг, затем ее можно скорректировать в зависимости от эффективности и побочных эффектов [481, 483]. Фармакокинетические данные препарата представлены в табл. 14. Побочные эффекты (табл. 15), как правило, незначительны и купируются самостоятельно при постоянном применении. По данным предпродажных исследований, после 12 недель терапии в исследовании «доза – ответ» улучшение эрекции наблюдалось у 67 и 81% мужчин, принимавших соответственно 10 и 20 мг тадалафила, по сравнению с 35% мужчин в контрольной группе плацебо [481]. На фоне приема тадалафила повышаются показатели шкалы МИЭФ, SEP2, SEP3, GAQ, а также степень удовлетворенности лечением [481].

Эти результаты подтверждены в постмаркетинговых исследованиях [472, 484]. Эффективность тадалафила установлена почти в каждой подгруппе мужчин с ЭД, включая пациентов, трудно поддающихся лечению (с сахарным диабетом) [485], наряду с данными об улучшении эякуляторной и оргазмической функции при краткосрочном наблюдении [486].

Ежедневный прием тадалафила также зарегистрирован для применения в режиме монотерапии при СНМ, вторичных к ДППЖ, поскольку уменьшает их выраженность [487]. По этой причине тадалафил эффективен у пациентов с одновременным наличием ЭД и СНМ [488], которые предпочитают принимать один препарат [488]. Согласно последним данным, у 40% пациентов в возрасте старше 45 лет тадалафил в дозе 5 мг 1 раз в сутки положительно влияет на ЭД и СНМ/ДППЖ, с улучшением симптомов после 12 недель терапии [489]. Единственным ограничением для применения тадалафила в качестве препарата для комбинированного лечения СНМ и ЭД является отсутствие данных по эффективности и переносимости при длительности терапии более 12 месяцев.

Варденафил

Варденафил доступен в продаже с марта 2003 г. Препарат проявляет свое действие спустя 30 минут после приема [490], и у каждого третьего пациента появляется удовлетворительная эрекция в течение

ние 15 минут [491]. Прием тяжелой жирной пищи ослабляет эффект. Дозы для применения в режиме «по требованию» составляют 5, 10 и 20 мг. Рекомендуемая начальная доза – 10 мг, затем ее можно скорректировать в зависимости от эффективности и побочных эффектов [492]. Фармакокинетические данные варденафила представлены в табл. 14. Побочные эффекты (табл. 15), как правило, незначительны и купируются самостоятельно при постоянном применении [492]. По данным исследования по изучению «доза – ответ», после 12 недель терапии улучшение эрекции наблюдалось у 66, 76 и 80% мужчин, принимавших 5, 10 и 20 мг варденафила соответственно, по сравнению с 30% в группе плацебо [492, 493]. На фоне приема варденафила повышаются показатели шкалы МИЭФ, SEP2, SEP3 и GAQ, а также степень удовлетворенности лечением.

Эти результаты подтверждены в постмаркетинговых исследованиях [492, 493]. Эффективность варденафила установлена почти в каждой подгруппе мужчин с ЭД, включая пациентов, трудно поддающихся лечению (с сахарным диабетом). Недавно появилась новая форма дозирования варденафила в виде орально диспергируемых таблеток (ОДТ) [493]. Варденафил ОДТ удобнее таблеток, покрытых оболочкой, и выглядит более предпочтительным для пациентов. Всасывание препарата не зависит от приема пищи, а биодоступность лучше, чем у стандартных таблеток [494]. Эффективность варденафила ОДТ доказана в ряде РКИ, и она не отличается от показателей для стандартной формы дозирования [494–496].

Аванафил

Аванафил является высокоселективным ингибитором ФДЭ-5. Он доступен в продаже с 2013 г. [497]. Препарат имеет высокую селективность к ФДЭ-5 по сравнению с другими подтипами ФДЭ, что позволяет использовать его для лечения ЭД с минимальным числом побочных эффектов, несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований [498]. Для лечения ЭД в режиме «по требованию» одобрены дозы 50, 100 и 200 мг [497]. Рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг, ее необходимо принимать примерно за 15–30 минут до сексуальной активности, затем ее можно скорректировать в зависимости от эффективности и побочных эффектов [497, 499, 500]. В общей популяции пациентов с ЭД средний процент успешных попыток совершить половой акт в группах аванафила 50, 100 и 200 мг составил соответственно 47, 58 и 59% по сравнению с 28% в группе плацебо [497, 499]. Соответствующие показатели в течение 15 минут после приема составляют 64, 67 и 71% соответственно. Изменение функции почек, печени и возраст не требуют коррекции дозы [499]. Фармакокинетические данные по аванафилу представлены в табл. 14 [497, 499]. Побочные эффекты (табл. 15), как правило, незначительны [465, 467]. Данные парного метаанализа доступных исследований свидетельствуют об улучшении показателей шкалы МИЭФ, SEP2, SEP3 и GAQ и наличии дозозависимого ответа [497, 501]. Прием пищи может замедлить развитие эффекта по сравнению с приемом препарата натощак, но аванафил можно использовать вне зависимости от приема пищи [502]. Эффективность препарата установлена почти в каждой подгруппе мужчин с ЭД, включая пациентов, трудно поддающихся лечению (с сахарным диабетом). Через 15 минут или менее после приема аванафила были успешны 36,4% попыток (28 из 77) совершить половой акт (SEP3) по сравнению с 4,5% (2 из 44) в группе плацебо ($p < 0,01$) [503]. В метаанализе подтверждена сопоставимая эффективность препарата с силденафилом, варденафилом и тадалафилом [502].

Выбор или предпочтение между различными ингибиторами ФДЭ-5

На сегодняшний день не получено результатов двойных или тройных слепых многоцентровых исследований, в которых бы сравнивали эффективность или предпочтение пациентами силденафила, тадалафила, варденафила и аванафила. Выбор зависит от частоты половых актов (эпизодическое применение или регулярный прием; 3–4 раза в неделю) и личного восприятия препарата пациентом. Больные должны знать, имеет препарат длительный или краткосрочный эффект, а также возможные недостатки и способ применения. Авторы двух сетевых метаанализов пришли к выводу, что, если пациентам с ЭД требуется максимальная эффективность, им необходимо использовать силденафил в дозе 50 мг, а при выборе оптимальной переносимости – тадалафил 10 мг, с переходом на уденафил 100 мг при недостаточной эффективности. Следует отметить, что уденафил в дозе 100 мг не одобрен к применению ни ЕМЕА, ни FDA и не доступен в Европе [484, 504]. Результаты другого исследования свидетельствуют об улучшении эректильной функции при ежедневном приеме тадалафила в дозе 5 мг у пациентов с частичным ответом на ингибиторы ФДЭ-5 в режиме «по требованию» [505].

Постоянный прием ингибиторов ФДЭ-5

В исследованиях на животных показано, что применение ингибиторов ФДЭ-5 улучшает или в значительной степени предотвращает поражение интракавернозных структур, связанное с возрастом, сахар-

ным диабетом или хирургической травмой [506–510]. Аналогичные клинические данные отсутствуют. По данным РКИ, на фоне ежедневного приема тадалафила отсутствуют изменения эндотелиальной дисфункции, измеренные при кровотоков-опосредованном расширении, по сравнению с плацебо [511].

В 2007 г. ЕМА одобрило к применению тадалафил в дозах 2,5 и 5 мг для ежедневного приема при ЭД. Согласно ЕМА, при ожидаемом частом применении препарата (не менее двух раз в неделю) ежедневная терапия с дозой 2,5 или 5 мг выглядит приемлемой, с учетом выбора больного или решения врача. Для таких пациентов рекомендуется доза 5 мг 1 раз в сутки, принимаемая в одно и то же время. Ежедневная терапия тадалафилом 5 мг является альтернативой тадалафилу в режиме «по требованию» для семейных пар, предпочитающих спонтанный, а не запланированный характер сексуальной жизни либо предполагающих проводить частые половые акты, причем преимуществом считается отсутствие временной связи между приемом препарата и сексуальной активностью. Тадалафил, принимаемый по 5 мг 1 раз в сутки, хорошо переносится и эффективен у пациентов с ЭД различной степени [512].

В комплексном анализе показано, что ни в одной из популяций пациентов с ЭД ежедневный прием тадалафила не превосходит режим «по требованию», и наоборот [511]. При этом следует периодически оценивать необходимость постоянного использования такой схемы дозирования тадалафила [512, 513].

Таблица 14. Основные ключевые фармакокинетические данные трех ингибиторов ФДЭ-5, применяемых для лечения ЭД*

Параметр	Силденафил 100 мг	Тадалафил 20 мг	Варденафил 20 мг	Аванафил 200 мг
C_{\max} , мкг/л	560	378	18,7	5,2
T_{\max} , ч	0,8–1	2	0,9	0,5–0,75
$T_{1/2}$, ч	2,6–3,7	17,5	3,9	6–17
AUC, мкг/л	1685	8066	56,8	11,6
Связывание с белком, %	96%	94%	94%	99%
Биодоступность, %	41%	Нет данных	15%	8–10%

C_{\max} – максимальная концентрация;

T_{\max} – время достижения максимальной концентрации в плазме;

$T_{1/2}$ – период полувыведения из плазмы;

AUC (area under curve) – площадь под кривой изменения концентрации в сыворотке по времени.

* Состояние натошак, максимальная рекомендуемая доза. Данные приводятся по рекомендациям ЕМЕА о свойствах продукта, с изменениями.

Таблица 15. Часто встречающиеся нежелательные явления при применении четырех ингибиторов ФДЭ-5 для лечения ЭД*, одобренных ЕМЕА

Нежелательное явление	Силденафил	Тадалафил	Варденафил	Аванафил 200 мг
Головная боль	12,8	14,5	16	9,3
Приливы крови	10,4	4,1	12	3,7
Диспепсия	4,6	12,3	4	Редко
Заложенность носа	1,1	4,3	10	1,9
Головокружение	1,2	2,3	2	0,6
Нарушение зрения	1,9		<2	Нет
Боли в спине		6,5		<2
Миалгия		5,7		<2

* Данные приводятся по рекомендациям ЕМЕА о свойствах продукта, с изменениями.

Меры предосторожности при использовании ингибиторов ФДЭ-5

(i) Безопасность для сердечно-сосудистой системы

Согласно результатам РКИ, исследований с открытым приемом и постмаркетинговым данным, силденафил, тадалафил и варденафил не вызывают повышения частоты инфаркта миокарда по сравнению с прогнозируемыми показателями у мужчин сопоставимого возраста. Ни один из ингибиторов ФДЭ-5 не оказывает нежелательного влияния на общее время выполнения физических нагрузок или продолжительность периода до ишемии у пациентов со стабильной стенокардией [472, 514]. Длительная терапия или прием «по требованию» хорошо переносятся и имеют сопоставимый профиль безопасности. При назначении инги-

биторов ФДЭ-5 пациентам с цереброваскулярными заболеваниями или высоким цереброваскулярным риском необходимо следовать рекомендациям 3-й Принстонской согласительной конференции [440].

(ii) Совместное применение нитратов и ингибиторов ФДЭ-5 строго противопоказано

Прием органических нитратов (например, нитроглицерина, изосорбида мононитрата, изосорбида динитрата) и доноров NO (другие препараты нитратов, используемые для лечения стенокардии), а также амилнитрита или амилнитрата («рекреационные средства») является абсолютным противопоказанием к применению ингибиторов ФДЭ-5. Эти препараты приводят к накоплению цГМФ и непрогнозируемому снижению артериального давления с развитием клинически значимой гипотензии. Продолжительность взаимодействия органических нитратов и ингибиторов ФДЭ-5 зависит от конкретных препаратов. В случае появления загрудинных болей на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 следует воздержаться от использования нитроглицерина в течение не менее 24 часов, если пациент принимался силденафил (и, вероятно, также варденафил – период полувыведения 4 часа), не менее 48 часов, если принимался тадалафил (период полувыведения 17,5 часа), и не менее 12 часов, если принимался аванафил (период полувыведения 6–17 часов) [515–518].

(iii) Антигипертензивные препараты

Совместный прием ингибиторов ФДЭ-5 с антигипертензивными препаратами (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы и диуретики) может привести к небольшому дополнительному снижению артериального давления [440]. Как правило, профиль нежелательных явлений ингибиторов ФДЭ-5 не ухудшается на фоне антигипертензивных средств, даже если пациент применяет несколько препаратов [519].

(iv) Взаимодействие с никорандилом

В исследованиях *in vitro* у животных показано, что блокатор кальциевых каналов никорандил может усиливать вазодилатацию, вызванную изопроterenолом, в изолированной аорте крыс посредством повышения уровня ГМФ [520]. Это может быть связано с возможностью никорандила выступать в роли донатора NO. По этой причине противопоказано одновременно назначать никорандил и ингибиторы ФДЭ-5.

(v) Взаимодействие с α -блокаторами

В настоящее время тадалафил 5 мг является единственным зарегистрированным препаратом для лечения ЭД и СНМ. Данные 1-го уровня доказательности свидетельствуют о хорошей эффективности в устранении нарушений мочеиспускания и улучшении эректильной функции и безопасности [488]. Тадалафил показан пациентам с СНМ легкой/умеренной степени, связанными с ЭД, как в виде монотерапии, так и в комбинации с альфа-блокаторами. Учитывая, что оба препарата обладают вазодилатирующим эффектом с риском развития артериальной гипотензии, врачи всегда проявляли настороженность в отношении комбинированной терапии (с любым ингибитором ФДЭ-5) из-за кумулятивного эффекта, на основании результатов отдельных исследований переносимости [476, 491, 521]. Однако в метаанализе показано, что хотя комбинированная терапия α -блокаторами [неселективными (теразозин и доксазозин) и селективными (алфузозин, тамсулозин и силодозин)] и ингибиторами ФДЭ-5 может вызывать изменение гемодинамических параметров, она не повышает частоту нежелательных явлений из-за артериальной гипотензии [520]. Как следствие, в настоящее время отсутствуют ограничения на одновременный прием α -блокаторов и ингибиторов ФДЭ-5, хотя следует отдавать предпочтение селективным препаратам для минимизации риска головокружения или других нежелательных явлений, включая артериальную гипотензию.

Коррекция дозы

Препараты – ингибиторы СYP3A4 тормозят метаболическое разрушение ингибиторов ФДЭ-5. К ним относятся кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин. В таких случаях необходимо понижать дозу ингибиторов ФДЭ-5. Другие препараты, например рифампин, фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, могут индуцировать СYP3A4 и увеличивать разрушение ингибиторов ФДЭ-5, поэтому требуются более высокие дозы последних. При тяжелых нарушениях функции почек и печени требуется коррекция дозы или соответствующее предупреждение.

Действия при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5

Две основные причины отсутствия эффекта от ингибиторов ФДЭ-5 включают неправильное использование или неэффективность. По данным литературы, для признания неэффективности необходимо принять препарат шесть раз [522]. Тактика при неэффективности зависит от ее причины [523].

Необходимо проверить, чтобы все препараты были правильно выписаны и применялись по назначению. Основной причиной неэффективности лечения является недостаточное консультирование врачом. Чаще всего препарат применяется ненадлежащим образом:

- неадекватная сексуальная стимуляция;
- недостаточная доза;
- недостаточный промежуток времени между приемом препарата и попыткой совершить половой акт.

Следует убедиться, чтобы все препараты были лицензированы, поскольку существует обширный черный рынок ингибиторов ФДЭ-5. Содержание активного вещества в составе этих препаратов значительно отличается; кроме того, важно, каким образом и из какого источника пациент получил препарат.

Действие ингибиторов ФДЭ-5 зависит от выделения NO из парасимпатических нервных окончаний в половом члене. Обычно выделение NO вызвано сексуальной стимуляцией, и без адекватности последней (и выделения NO) препараты неэффективны. Максимальная плазменная концентрация ингибиторов ФДЭ-5 после перорального приема достигается через различные интервалы времени [476, 478, 494, 501, 524–526]. Хотя фармакологическая активность наблюдается при плазменной концентрации, которая значительно ниже максимальной, препарат не действует в течение некоторого времени после приема внутрь. Несмотря на то что действие всех четырех препаратов у некоторых пациентов может начинаться в течение 15–30 минут после приема [478, 494, 524–526], большинству мужчин для достижения максимального эффекта требуется больше времени [492, 501, 527, 528]. Всасывание силденафила может замедляться на фоне приема любой пищи, а варденафила – при приеме жирной пищи [529]. Прием пищи практически не оказывает влияния на всасывание тадалафила [524]. При приеме аванафила вместе с жирной пищей скорость его всасывания снижается со средним показателем T_{max} 1,25 часа и средним снижением C_{max} на 39% (для дозы 200 мг). При этом отсутствует влияние на степень воздействия (площадь под ROC-кривой). Небольшие изменения C_{max} аванафила имеют минимальное клиническое значение [497, 498, 501].

В других случаях проходит слишком много времени после приема препарата до попытки совершить половой акт. Период полувыведения силденафила и варденафила составляет около 4 часов, следовательно, нормальное окно эффективности после приема составляет около 6–8 часов, хотя ответ может наблюдаться и после этого времени. Период полувыведения тадалафила больше – около 17,5 часа, поэтому окно эффективности оказывается значительно большим – около 36 часов. По данным исследований без контрольной группы, обучение пациентов способствует достижению эффекта даже при исходно неудачных попытках применения ингибиторов ФДЭ-5 [523, 530–533]. После разъяснения пациенту важности адекватной дозы, интервала времени и сексуальной стимуляции и повторного назначения ингибитора ФДЭ-5 отмечается улучшение эректильной функции [523, 530, 531].

В систематическом обзоре оценивали связь между генетическим полиморфизмом, особенно генов, кодирующих эндотелиальную NO-синтазу, и вариабельностью ответа на ингибиторы ФДЭ-5 [534]. Кроме того, имеются данные о зависимости эффективности силденафила от полиморфизма гена PDE5A, который кодирует основной фермент, катализирующий цГМФ в половом члене, регулирует клиренс цГМФ и является основной мишенью силденафила [535–537].

Возможные варианты действий при правильном, но неэффективном применении ингибиторов ФДЭ-5

Необходимо индивидуально подходить к целям лечения для восстановления удовлетворенности сексуальной жизнью пациента и/или пары и улучшения качества жизни на основании потребностей и желаний [538]. Почти половина пациентов отказывается от ингибиторов ФДЭ-5 первого поколения в течение года, и к настоящему времени не определено специфических факторов, которые оказывают влияние на частоту отказа от лечения [539].

В исследованиях без контрольной группы показано, что у пациентов с гипогонадизмом ЗГТ позволяет улучшить ответ на ингибиторы ФДЭ-5 [53, 469, 540]. По этой причине в рутинной клинической практике большинству пациентов с ЭД вначале назначают ингибиторы ФДЭ-5, которые, как правило, эффективны. Если имеются клинические проявления, характерные для дефицита тестостерона, более целесообразно назначить ЗГТ, даже мужчинам с ЭД [5, 53].

Как отмечалось выше, модификация других факторов риска также может улучшить эректильную

функцию. Показано, что у отдельных пациентов один из ингибиторов ФДЭ-5 может превосходить по эффективности другие [541]. Хотя эти различия могут быть связаны с фармакокинетикой препаратов, они указывают на возможную эффективность перехода с одного ингибитора ФДЭ-5 на другой, несмотря на идентичный механизм действия. Важно подчеркнуть, что лишь в отдельных РКИ выявлены различия по эффективности разных препаратов и вариантов приема у пациентов с классической ЭД [542], а также в отдельных группах, например у больных с сахарным диабетом [543].

Если лекарственная терапия мало- или неэффективна, пациенту можно предложить альтернативу в виде комбинированной терапии. Несмотря на недостаточное число публикаций, антиоксиданты, НУВТ или вакуумная терапия повышают эффективность ингибиторов ФДЭ-5 без увеличения риска нежелательных явлений [544]. Комбинация ежедневного приема тадалафила и ингибитора короткого действия (силденафила) не приводит к повышению частоты побочных эффектов у пациентов с ЭД тяжелой степени [545].

5.6.2.2. *Топическое/внутриуретральное введение алпростадил*

Сосудистый препарат алпростадил можно вводить в уретру двумя способами. Первый заключается в топическом применении в виде крема, в состав которого входит усилитель проницаемости для улучшения всасывания алпростадил (200 и 300 мкг) через меатус [545, 546]. Клинические данные по-прежнему ограничены, но препарат превосходит по эффективности плацебо при оценке по шкале МИЭФ, SEP2 и SEP3 в различных группах пациентов с ЭД от легкой до тяжелой степени [548]. Побочные эффекты включают эритему, жжение в половом члене и боль. Системные побочные эффекты встречаются редко. Топическое применение алпростадил в дозе 300 мкг (VITAROSTM) зарегистрировано и одобрено в ряде европейских стран. В РКИ с переходом между группами показано, что прямое введение препарата в меатус превосходит стандартное введение по эффективности и уверенности у пациентов и не сопровождается увеличением частоты побочных эффектов [549].

Вторым способом введения алпростадил для лечения ЭД является специфическая лекарственная форма (125–1000 мкг) в составе микросуппозитория (MUSEM) [229]. Эрекция, достаточная для совершения полового акта, развивается у 30–65,9% пациентов. Терапию рекомендуется начинать с дозы 500 мкг, поскольку она превосходит дозу 250 мкг по эффективности и практически не отличается по нежелательным явлениям. В случае неудовлетворительного ответа можно повысить дозу до 1000 мкг [550–552]. Для повышения эффективности можно установить на основание полового члена сдавливающее кольцо [551, 552].

Наиболее частые нежелательные явления включают локальную боль (29–41%) и головокружение с возможной гипотензией (1,9–14%). В очень редких случаях (менее чем в 1%) развиваются фиброз полового члена и приапизм. Со способом введения препарата связаны такие нежелательные явления, как кровотечение из уретры (5%) и инфекции мочевыводящих путей (0,2%). Эффективность данного метода значительно ниже, чем у интракавернозных инъекций [553], и всего около 30% пациентов продолжают его длительное применение. Внутриуретральное введение препаратов является альтернативой интракавернозным инъекциям в тех случаях, когда пациент предпочитает менее инвазивный, хотя и менее эффективный метод лечения.

5.6.2.3. *Ударно-волновая терапия*

В течение последних 10 лет для лечения ЭД стала шире применяться НУВТ, которая остается единственным методом, позволяющим излечить ЭД, что является наиболее желанным исходом для пациентов [448, 554–561].

По данным ряда исследований с одной группой, НУВТ улучшает показатели эректильной функции, описываемые пациентом, однако в проспективных РКИ получены противоречивые результаты. Многие вопросы требуют дальнейшего изучения, особенно различия в генераторах ударных волн (электрогидравлические, электромагнитные, пьезоэлектрические, электропневматические), типе ударных волн (сфокусированные, линейные, частично сфокусированные, несфокусированные), параметрах настройки (плотность потока энергии и количество импульсов за сеанс) и протоколах лечения (длительность курса, количество сеансов в неделю, общее число ударных волн, места для аппликации датчика) [562, 563]. В исследовании, посвященном оценке оптимальных параметров, не выявлено различий между разными уровнями плотности энергии, хотя при показателе 0,10 мДж/мм² эффективность несколько выше, чем при более низких режимах [564]. В большинстве работ показано, что НУВТ улучшает показатели шкалы МИЭФ и ригидности эрекции у больных с ЭД легкой степени, хотя изменения выражены в небольшой степени. Около 40–80% пациентов удовлетворены улучшением эректильной функции [448, 562]. В ряде исследований наблюдалось улучшение гемодинамических параметров после НУВТ, хотя его клиническое значение до конца не изучено [562, 565]. Кроме того, НУВТ может восстанавливать эрек-

тельную функцию даже у пациентов с ЭД тяжелой степени, в случае полной [559, 566, 567] или частичной неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 [568], уменьшая потребность в более инвазивном лечении. Эффект становится очевидным через 1–3 месяца после завершения терапии, с постепенным ухудшением эректильной функции с течением времени. При этом некоторое улучшение может сохраняться в сроки до 5 лет [562, 564, 569]. В двух небольших РКИ изучалась роль НУВТ в реабилитации полового члена после РПЭ. Результаты свидетельствуют о незначительном превосходстве над ингибиторами ФДЭ-5 [570, 571].

Для получения более убедительных данных по применению и эффективности НУВТ необходимо провести крупные РКИ с длительным периодом наблюдения. Также следует дополнительно изучить наиболее эффективные протоколы лечения [572, 573].

На основании доступных публикаций и новых лечебных алгоритмов, пациентам с васкулогенной ЭД можно проводить НУВТ после подробного информирования.

5.6.2.4. Психосексуальное консультирование и лечение

Рекомендуется проводить психологическую терапию, включая обучение сексуальным навыкам, семейную терапию, психосексуальное обучение [466] и когнитивно-поведенческую терапию (групповой формат или с парой) [460]. Когнитивно-поведенческая терапия направлена на изменение дисфункциональных когнитивных и поведенческих реакций, влияющих на ЭД, и улучшение адаптации к состоянию. Некоторые методики включают выявление триггеров, предшествующих нарушению эрекции, когнитивное реструктурирование дисфункционального стиля мышления, обучение навыкам, направленным на преодоление ЭД и эмоциональных симптомов, а также профилактику рецидива. Учитывая эмпирическую эффективность когнитивно-поведенческой терапии в комбинации с лекарственной терапией ЭД, данный подход выглядит наиболее оптимальным [574]. Кроме того, предварительные данные свидетельствуют о положительной роли когнитивной терапии на основе осознанности при ЭД, в том числе по сопутствующим исходам, например удовлетворенности половой жизнью [575].

5.6.2.5. Гормональная терапия

При лечении гормональных нарушений важно проконсультироваться с эндокринологом [432]. Дефицит тестостерона развивается в результате первичной тестикулярной недостаточности либо вследствие поражений гипофиза/гипоталамуса, в том числе при гормонально активных опухолях гипофиза, вызывающих гиперпролактинемию [432, 576]. ЗГТ (внутримышечно, чрескожно, внутрь) показана пациентам с низким и на нижней границе нормы уровнем тестостерона и нарушением сексуального влечения, эректильной функции и неудовлетворенностью половым актом и общей сексуальной жизнью (ЗГТ подробно обсуждается в разделе 3.6) [577].

5.6.2.6. Вакуумная терапия

Вакуумные устройства обеспечивают пассивное заполнение кавернозных тел, а одновременная установка сдавливающего кольца на основание полового члена позволяет сохранить кровь в кавернозных телах. По данным литературы, у 90% пациентов наступает эрекция, достаточная для совершения полового акта, независимо от причины ЭД, а показатели удовлетворенности составляют 27–94% [578, 579]. Большинство мужчин, которых не устраивает вакуумная терапия, отказываются от нее в течение 3 месяцев. Доля пациентов, применяющих вакуумные устройства в течение двух лет, снижается до 50–64% [580]. Из нежелательных явлений чаще всего развиваются боль, отсутствие эякуляции, петехии, кровоподтеки и снижение чувствительности [579]. Для профилактики серьезных нежелательных явлений (некроз кожи) необходимо снимать сдавливающее кольцо в течение 30 минут. Вакуумные устройства противопоказаны при нарушениях свертывания крови или приеме антикоагулянтов [581, 582]. Они являются терапией выбора у хорошо обученных пациентов старшего возраста, редко совершающих половые акты и страдающих сопутствующими заболеваниями, при которых требуются неинвазивные и нелекарственные методы лечения ЭД [578, 579, 583].

5.6.2.7. Интракавернозные инъекции

Интракавернозное введение вазоактивных препаратов было первым методом лечения ЭД [503, 550]. С учетом инвазивности, переносимости, эффективности и ожиданий пациентов (рис. 6), интракавернозные инъекции представляют собой целесообразный метод лечения. Они имеют высокую эффективность (85%) [553, 585].

5.6.2.7.1. Алпростадил

Алпростадил (Каверджект™, Эдекс/Виридал™) – первый и единственный препарат, одобренный для интракавернозного лечения ЭД [533, 586]. В качестве монотерапии для интракавернозного введения

препарат наиболее эффективен в дозе 5–40 мкг, хотя доза 40 мкг зарегистрирована не во всех странах Европы. Эрекция возникает спустя 5–15 минут, и ее длительность зависит от дозы препарата. Пациенту требуется программа обучения, чтобы научиться правильно вводить препарат. При отсутствии необходимых навыков у пациента можно обучить его партнершу. Технику введения препарата упрощает специальная автоматическая ручка, которая закрывает иглу и избавляет от страха проколоть половой член.

Эффективность интракавернозного введения алпростадилла в общей популяции пациентов с ЭД, а также в подгруппах (например, при сахарном диабете или ССЗ) составляет 70%. Показатель удовлетворенности достигает 87–93,5% у самих пациентов и 86–90,3% у их партнерш [533, 584]. Осложнения при интракавернозных инъекциях алпростадилла включают боль в половом члене (50% пациентов отмечают боль, но только после 11% инъекций), продолжительную эрекцию (5%), приапизм (1%) и фиброз (2%) [533, 584, 587]. При длительном применении боль обычно проходит спонтанно. Ее можно купировать с помощью бикарбоната натрия или местного анестетика [533, 584, 588]. При кавернозном фиброзе (связанном с небольшими гематомами) необходимо прекратить применение препарата на несколько месяцев. Фиброз белочной оболочки свидетельствует о раннем начале болезни Пейрони и может потребовать отказа от терапии. Системные побочные эффекты встречаются редко. Чаще всего возникает небольшая гипотензия, особенно при введении высоких доз. Применение препарата противопоказано при повышенной чувствительности к алпростадилу в анамнезе, риске возникновения приапизма и нарушении свертываемости. Несмотря на хорошую эффективность, показатели отказа от лечения составляют 41–68% [533, 584, 589, 590], и большинство пациентов прекращают его применять в первые два-три месяца. В сравнительном исследовании получены самые низкие показатели отказа от применения для монотерапии алпростадиллом (27,5%) по сравнению с остальными комбинациями (37,6%), причем после первых месяцев от терапии отказываются около 10% пациентов в год [591]. Причины отказа включают желание пациента получить постоянный эффект (29%), отсутствие подходящего партнера (26%), низкую эффективность (23%) (особенно среди пациентов, рано отказавшихся от применения), страх перед иглой (23%), страх осложнений (22%) и недостаток спонтанности (21%). Важную роль в приверженности интракавернозным инъекциям играет подробное консультирование пациентов на этапе амбулаторного обучения, а также тщательное наблюдение [592–594].

5.6.2.8. Комбинированная терапия

В таблице 16 представлены доступные препараты для интракавернозного введения (состав и характеристики). Комбинированная терапия позволяет воспользоваться преимуществами разных механизмов действия препаратов, а также уменьшить побочные эффекты за счет снижения дозы каждого из них.

- Папаверин (20–80 мкг) стал первым препаратом, используемым для интракавернозных инъекций. В настоящее время применяется только в рамках комбинированной терапии из-за высокой частоты побочных эффектов при монотерапии. Папаверин не зарегистрирован для лечения ЭД.
- Фентоламин используется в комбинированной терапии для повышения эффективности. При монотерапии обладает низкой эффективностью в лечении ЭД.
- В литературе не представлено убедительных данных по эффективности других препаратов, таких как вазоактивный интестинальный пептид, донаторы NO (линзидомин), форсколин, активаторы калиевых каналов, моксисилит или пептид, связанный с геном кальцитонина, обычно вводимых в сочетании с основными препаратами [595, 596]. Большинство комбинаций не стандартизированы, и во многих странах мира доступ к этим препаратам ограничен.
- Широко применяются и имеют высокую эффективность папаверин (7,5–45 мг) в сочетании с фентоламином (0,25–1,5 мг) и папаверин (8–16 мг) в сочетании с фентоламином (0,2–0,4 мг) и алпростадиллом (10–20 мкг), хотя они не зарегистрированы для лечения ЭД [597, 598]. Тройная комбинация папаверина, фентоламина и алпростадилла имеет самую высокую эффективность, достигающую 92%. Эта комбинация вызывает те же побочные эффекты, что и монотерапия алпростадиллом, но благодаря низкой дозе последнего частота болей в половом члене ниже. При этом фиброз развивается чаще, чем при введении папаверина (5–10%) (в зависимости от общей дозы).
- Вазоактивный интестинальный пептид (25 мкг) + фентоламина мезилат (1–2 мг) (Invicorp™, в настоящее время зарегистрирован в Скандинавии) представляют собой комбинацию двух активных компонентов с взаимодополняющим механизмом действия. Данный препарат эффективен для интракавернозных инъекций более чем у 80% мужчин с ЭД, включая пациентов, которым не помогают другие препараты. В отличие от других вариантов интракавернозной терапии данная комбинация очень редко вызывает боли в половом члене и практически не приводит к приапизму [599].

Несмотря на высокую эффективность, у 5–10% пациентов комбинации интракавернозных инъекций неэффективны. Добавление силденафила при неэффективности интракавернозного введения тройной комбинации позволяет получить эрекцию как минимум у 31% пациентов [600]. Следует отметить, что комбинированная терапия вызывает побочные эффекты в 33% случаев, в том числе головокружение в 20%. Эту стратегию следует применять у тщательно отобранных пациентов, прежде чем переходить к имплантации пенильных протезов.

Таблица 16. Интракавернозные инъекции – препараты и характеристики

Название	Действующее вещество	Дозировка	Эффективность	Нежелательные явления	Комментарии
Caverject™ или Edex/Viridal™	Алпростадил	5–40 мкг/мл	~ 70%	Боль в половом члене, приапизм, фиброз	Удобная форма
Папаверин	Папаверин	20–80 мг	< 55%	Подъем уровня печеночных ферментов, приапизм, фиброз	Не применяется в виде монотерапии
Фентоламин	Фентоламин	0,5 мг/мл	Очень низкая эффективность в режиме монотерапии	Системная гипотензия, рефлекторная тахикардия, заложенность носа и расстройство желудочно-кишечного тракта	Не применяется в виде монотерапии
Bimix	Папаверин + фентоламин	30 мг/мл + 0,5 мг/мл	~ 90%	Сопоставимы с алпростадиллом (менее интенсивная боль)	Не зарегистрирован для лечения ЭД
Trimix	Папаверин + фентоламин + алпростадил	30 мг/мл + 1 мг/мл + 10 мкг/мл	~ 92%	Сопоставимы с алпростадиллом (менее интенсивная боль)	Не зарегистрирован для лечения ЭД
Inviscorp™	Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) + фентоламин	25 мкг + 1–2 мг	~ 80%	Сопоставимы с алпростадиллом, но не вызывают боли	Удобная форма

В настоящее время предложен ряд потенциально новых методов лечения ЭД, от инновационных вазоактивных препаратов и трофических факторов до терапии стволовыми клетками и генной терапии. Большинство этих подходов требуют дальнейшего изучения в крупных слепых плацебо-контролируемых РКИ, чтобы можно было дать рекомендации высокой степени на основании убедительных данных [601–606]. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что в пяти клинических исследованиях получены перспективные результаты по терапии стволовыми клетками в качестве восстановительного лечения ЭД [607].

5.6.2.8. Другие виды лечения

5.6.2.8.1. Плазма, обогащенная тромбоцитами

В последние десять лет значительно возрос интерес к регенеративной медицине в лечении ЭД [608]. В ряде проспективных и ретроспективных исследований изучали интракавернозное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами [609–615], которую получают путем центрифугирования крови пациента с последующим выделением плазмы, содержащей в 3–7 раз больше тромбоцитов, чем в сы-

воротке крови. Регенеративные свойства вероятно связаны с высокой концентрацией тромбоцитов, содержащих ряд факторов роста, включая фактора роста эндотелия сосудов, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста тромбоцитов и фибробластов [616]. Эти факторы стимулируют ангиогенез и миграцию стволовых клеток [616]. В доклинических исследованиях показан нейрорегенеративный эффект и улучшение кровоснабжения полового члена, как при повреждении кавернозного нерва, так и в модели сахарного диабета у крыс [617]. В клинических условиях применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, изучалось в ортопедии, пластической хирургии и дерматологии. К настоящему времени опубликовано одно плацебоконтролируемое РКИ [615], два проспективных РКИ [611, 612], две проспективные когорты [609, 614] и два ретроспективных исследования [610, 613], посвященные изучению влияния интракавернозного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, на ЭД. Согласно результатам метод способствует улучшению показателей шкал МИЭФ-5 и SEP и пиковой систолической скорости кровотока на дуплексном исследовании [617]. В единственном плацебоконтролируемом РКИ рандомизировали 60 пациентов с ЭД легкой/умеренной степени в группу введения плазмы и плацебо (по 30 мужчин) [615]. Через 1, 3 и 6 месяцев пропорция пациентов с увеличением показателя шкалы МИЭФ была выше в лечебной группе (69% отметили минимальные клинически значимые изменения по сравнению с 27%; $p < 0,001$). Показатель шкалы МИЭФ-5 увеличился в среднем на 2,7 балла через 1 месяц и 3,9 балла через 6 месяцев. Несмотря на несколько более выраженный болевой синдром (средний показатель визуальной аналоговой шкалы составил 2,6 и 2,2 балла соответственно, $p = 0,008$), в лечебной группе не отмечалось геморрагических и других осложнений [615]. Хотя получены многообещающие результаты, их недостаточно, чтобы рекомендовать применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, для лечения ЭД в клинической практике. Опубликованные исследования включали небольшое число пациентов (от 10 до 100), в них отсутствовал плацебо-контроль (кроме одного небольшого РКИ) и были различия в способе приготовления плазмы. Кроме того, в различных исследованиях в зависимости от техники приготовления варьирует концентрация тромбоцитов и факторов роста в плазме [618], и к настоящему времени не достигнуто консенсуса по оптимальному содержанию тромбоцитов, а также необходимости комбинирования плазмы с активирующими веществами, например CaCl₂ или тромбином для максимального выделения факторов роста [617, 618]. Данный метод рекомендуется применять только в рамках клинических исследований.

5.6.2.8.2. Фитотерапия

В последние годы наблюдается экспоненциальный рост количества фитопрепаратов для лечения ЭД, но практически ни один из них не имеет доказательной базы по эффективности и безопасности. По данным Кокрейновского обзора женшень оказывает лишь незначительное влияние на эректильную функцию или удовлетворенность при оценке с помощью валидированных опросников [619]. Кроме того, L-аргинин при ежедневном приеме внутрь в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 положительно влияет на эректильную функцию [620].

5.6.2.9. Эректильная дисфункция после радикальной простатэктомии

Для восстановления эректильной функции и сексуальной активности после РПЭ очень важное значение имеют препараты, улучшающие эрекцию. В исследованиях на животных показано, что они могут профилировать фиброз кавернозных тел и поддерживать длину полового члена. Частота восстановления эректильной функции после РПЭ повышается на фоне приема препаратов для профилактики или лечения ЭД. Ранняя и поздняя реабилитация полового члена по-разному влияет на время восстановления эректильной функции [621], хотя к настоящему времени отсутствуют данные по оптимальным режимам, которые приводили бы к достижению спонтанных эрекций, не требующих приема лекарств [390, 622, 623]. В проспективных исследованиях не показано, что реабилитация полового члена повышает вероятность спонтанного восстановления эректильной функции после нервосберегающей РПЭ [623]. На рис. 6 представлены доступные в настоящее время варианты и алгоритм лечения ЭД.

Терапия ЭД после РПЭ значительно изменилась после появления ингибиторов ФДЭ-5, с учетом их доказанной эффективности, простоты применения, хорошей переносимости, отличного профиля безопасности и положительного влияния на качество жизни. Необходимо отметить, что у пациентов с ЭД после РПЭ ингибиторы ФДЭ-5 обычно малоэффективны. Тем не менее с момента появления на рынке они считаются препаратами первой линии у пациентов после нервосберегающей РПЭ, вне зависимости от доступа [390, 400]. Описан целый ряд клинических параметров, которые могут быть прогностически значимыми для восстановления эректильной функции после РПЭ. Основными факторами являются возраст пациента, исходная эректильная функция и качество нервосбережения [400, 409, 624].

Эффективность силденафила у пациентов после нервосберегающей РПЭ в различных исследованиях составляет 35–75% и 0–15% у пациентов, которым проводили РПЭ с или без нервосбережения [400, 625]. Применение в раннем послеоперационном периоде высоких доз силденафила сопровождается сохранением гладких мышц в кавернозных телах [626]. У пациентов с исходно нормальной эректильной функцией ежедневное назначение силденафила после РПЭ с двусторонним сохранением СНП превосходит по эффективности плацебо по самостоятельному восстановлению эректильной функции [627]. При этом в проспективном плацебоконтролируемом РКИ, в котором изучали эффективность силденафила цитрата при приеме на ночь для реабилитации полового члена с оценкой ригидности в ночное время и показателя МИЭФ-5, не показано преимуществ по сравнению с приемом «по требованию» [628].

В крупном многоцентровом исследовании в Европе и США изучали применение тадалафила при ЭД после двусторонней нервосберегающей РПЭ. Эректильная функция улучшилась у 71% пациентов, получавших тадалафил по 20 мг, по сравнению с 24%, получавшими плацебо, в то время как частота успешных попыток половых актов при терапии тадалафилом по 20 мг составила 52%, а в группе плацебо – 26% [629]. Кроме того, в 50 центрах из 9 европейских стран и Канады проводилось двойное слепое РКИ с двойным плацебо-контролем, включавшее мужчин в возрасте <68 лет с исходно нормальной эректильной функцией, которым проводилась РПЭ с нервосбережением. В исследовании сравнивали прием тадалафила 1 раз в сутки и плацебо [623]. Тадалафил был эффективнее в достижении лекарственно-индуцируемой эрекции после РПЭ с нервосбережением, и результаты свидетельствуют о его возможной роли в восстановлении эректильной функции и поддержании длины полового члена в раннем послеоперационном периоде [623]. После прекращения терапии через 9 месяцев показатели восстановления спонтанной эрекции не отличались от контрольной группы [623]. При ежедневном приеме тадалафила показано улучшение качества жизни после операции как в двойной слепой фазе, так и во время фазы открытого приема [630].

В многоцентровом проспективном плацебоконтролируемом РКИ изучали применение варденафила у больных с ЭД после нервосберегающей РПЭ [631]. При двустороннем нервосбережении наблюдалось улучшение эректильной функции при приеме 10 и 20 мг варденафила в 71 и 60% случаев соответственно. При расширенном анализе у тех же пациентов, которым проводилось нервосбережение, выявлено преимущество варденафила по сравнению с плацебо по степени удовлетворенности половым актом, ригидности эрекции, оргазмической функции и общей степени удовлетворенности сексуальными отношениями [632]. В двойном слепом многоцентровом РКИ с параллельными группами, проведенном в 87 центрах Европы, Канады, Южной Африки, США, сравнивали применение варденафила «по требованию» или на ночь у мужчин с ЭД после двусторонней РПЭ с нервосбережением [622]. При исходном показателе эректильной функции по шкале МИЭФ (МИЭФ-ЭФ) не менее 26 баллов прием варденафила «по требованию» был более эффективным [622].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с параллельными группами 298 пациентов с ЭД после РПЭ с двусторонним нервосбережением рандомизировали в группы 100 мг, 200 мг аванафила или плацебо (прием за 30 минут до сексуальной активности) на период 12 недель. В группе аванафила 100 мг и 200 мг наблюдалось повышение показателя SEP2 (дневник сексуальных отношений) и SEP3, а также изменение среднего показателя домена эректильной функции шкалы МИЭФ по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) [442].

В Кокрейновском систематическом обзоре проанализированы результаты восьми РКИ [633]. Показано, что прием ингибиторов ФДЭ-5 в режиме «по требованию» не оказывает влияния на показатели эрекции, описываемой пациентами, при краткосрочном наблюдении (до 12 месяцев) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, или оно незначительное. Авторы пришли к выводу, что стратегии реабилитации полового члена после РПЭ с использованием ингибиторов ФДЭ-5 не повышают показатели эрекции, описываемой пациентами, по сравнению с приемом в режиме «по требованию». Таким образом, ежедневная терапия ингибиторами ФДЭ-5 не оказывает влияния на ближайшие и отдаленные (более 12 месяцев) показатели эрекции, описываемой пациентами, по сравнению с приемом «по требованию», или оно незначительное. Наконец, при краткосрочном наблюдении ежедневная терапия ингибиторами ФДЭ-5 не оказывает влияния на показатели эрекции, описываемой пациентами, по сравнению с интрауретральным введением простагландина E1 в режиме «по требованию», или оно незначительное.

Исторически варианты лечения ЭД после РПЭ включают интракавернозные инъекции [634], микросуппозитории в уретру [400, 635], вакуумную терапию [390, 400, 636, 637] и пенильные протезы [400, 638, 639]. Интракавернозные инъекции и имплантация пенильных протезов рекомендуются в качестве второй и третьей линии терапии при неэффективности пероральных препаратов

или противопоказаниях к ним [390, 640]. В метаанализе показано, что раннее применение вакуумной терапии имеет высокую эффективность у пациентов после РПЭ и не вызывает серьезных побочных эффектов, поэтому после обсуждения с пациентом ее можно рассматривать в качестве приемлемой альтернативы [641]. По данным двух сетевых метаанализов, прием силденафила в дозе 100 мг (1 р/сут днем или на ночь) является оптимальной стратегией реабилитации полового члена для восстановления эректильной функции после РПЭ, а прием ингибиторов ФДЭ-5 в режиме «по требованию» в послеоперационном периоде не рекомендуется [642]. Кроме того, комбинация ингибиторов ФДЭ-5 и вакуумной терапии превосходит по эффективности монотерапию и выглядит предпочтительной для клинической практики [643].

Авторы систематического обзора пришли к выводу, что тренировка мышц тазового дна в комбинации с биологической обратной связью является перспективной альтернативой фармакологическому лечению, однако необходимо провести тщательно спланированные РКИ с достаточной статистической мощностью, чтобы дать убедительные рекомендации [644].

5.6.2.10. Сосудистые операции

5.6.2.10.1. Хирургическое лечение посттравматической артериогенной эректильной дисфункции

У молодых пациентов с травмой органов таза или промежности отдаленная эффективность хирургической реваскуляризации полового члена составляет 60–70% [582, 645]. Необходимо подтверждать поражение с помощью дуплексного УЗИ и фармакоартериографии полового члена. Противопоказанием к реваскуляризации считают веноокклюзионное поражение кавернозных тел, которое необходимо исключать с помощью динамической инфузионной кавернозометрии и кавернозографии.

5.6.2.10.2. Хирургическое лечение веноокклюзионной дисфункции

В настоящее время не рекомендуется проводить сосудистые хирургические вмешательства при веноокклюзионной дисфункции, учитывая низкую эффективность при длительном наблюдении [645].

5.6.2.10.3. Имплантация пенильных протезов

Хирургическая имплантация пенильных протезов показана пациентам, (i) которые не подходят для лекарственной терапии или предпочитают радикальное лечение; и (ii) при неэффективности консервативной терапии (рис. 6) [646]. В систематическом обзоре, посвященном причинам и длительности симптомов перед установкой протезов, показано, что в большинстве случаев у пациентов была органическая причина ЭД, чаще всего вследствие поражения сосудов, сахарного диабета, операций или травм [647]. Аналогичные данные получены в проспективном реестре, включавшем пациентов после имплантации пенильных протезов в Великобритании при длительности сбора данных более трех лет; тремя основными этиологическими факторами был сахарный диабет, операции на ПЖ и болезнь Пейрони [648]. Средняя длительность ЭД до установки протезов составила 3–6 лет [647].

Существует два типа протезов: гибкие (полужесткие, механические, мягкие гибкие) и надувные (двух- или трехкомпонентные) [400, 638, 649–651]. Большинство пациентов предпочитают трехкомпонентные протезы в силу достижения более «естественной» эрекции, хотя не проводилось проспективных РКИ, в которых бы сравнивали удовлетворенность обоими типами протезов. Тем не менее двухкомпонентные надувные протезы могут быть надежным вариантом у пациентов, отказывающихся от высокого риска осложнений, связанных с установкой резервуара (например, после операций на органах брюшной полости). Полужесткие протезы позволяют получить ригидный половой член, который можно вручную расположить в эрегированном состоянии или состоянии покоя, их легко устанавливать и использовать [400, 638, 649, 650]. Недостатки включают отсутствие естественной эрекции, заметность, уменьшение длины и ширины полового члена [650, 652]. Такие протезы подходят для мужчин с ограниченной подвижностью рук.

Существует два основных доступа для имплантации пенильных протезов: пено-скротальный и инфрапубикальный [649, 650, 652, 653]. Пено-скротальный доступ обеспечивает хорошую визуализацию, позволяет при необходимости подойти к проксимальной части ножек полового члена, избегая повреждения дорзальных нервов, и установить помпу под контролем зрения. Однако при этом доступе резервуар располагают в позадилоном пространстве вслепую, что может быть затруднительным у больных с операциями на органах малого таза в анамнезе (в основном после радикальной цистэктомии) или требует отдельного разреза для установки помпы под контролем зрения. В систематическом обзоре не выявлено различий между двумя хирургическими подходами по удовлетворенности и частоте осложнений. Авторы пришли к выводу, что хирург должен осво-

ить оба метода и выбирать в сложных случаях оптимальный доступ [654]. Повторные операции уступают по эффективности и технически сложнее. Вне зависимости от показаний при правильном консультировании имплантация пенильных протезов дает одни из самых высоких показателей удовлетворенности (92–100% у пациентов и 91–95% у партнерш) среди всех методов лечения ЭД [400, 638, 649, 655–663]. У пациентов с благоприятным прогнозом после РПЭ комбинированная операция с имплантацией пенильных протезов и мужского слинга или искусственного мочевого сфинктера имеет доказанную эффективность, хорошие отдаленные результаты и позволяет решить две проблемы [400, 638, 664–666]. Структурированное психосексуальное консультирование пациентов и их партнеров после имплантации протезов способствует улучшению сексуальной активности и функции [667].

5.6.2.10.4. Имплантация пенильных протезов: осложнения

Осложнения имплантации протезов полового члена делятся на два вида: механические и инфекционные. В результате технических модификаций наиболее часто используемых трехкомпонентных протезов (AMS 700CX/CXMTM и Coloplast Alpha ITM) механические повреждения в течение 5 лет встречаются менее чем в 5% случаев [638, 668, 669]. Аккуратная хирургическая техника и адекватная антибиотикопрофилактика против грамположительных и грамотрицательных бактерий позволяют снизить риск развития инфицирования при первичной имплантации у больных группы низкого риска в клиниках с большим потоком пациентов до 2–3% [670–673]. В дальнейшем показатели развития инфекции могут снизиться еще на 1–2% благодаря установке протезов, содержащих антибиотики (AMS InhibizoneTM), или протезов с гидрофильным покрытием (Coloplast TitanTM) [638, 670, 674–677]. Для снижения риска инфицирования можно использовать протезы с покрытием и тщательно соблюдать хирургическую технику во избежание длительных манипуляций и минимизации контакта с кожей (бесконтактная техника).

Другие методы, для которых отсутствуют убедительные данные, включают продленную антибактериальную профилактику (>24 часов), подстригание волос ножницами и обработку кожи спиртовым раствором хлоргексидина [678, 679]. Кроме того, по данным плацебоконтролируемого РКИ, выявление и предварительное лечение пациентов с носительством золотистого стафилококка в полости носа мупироцином и хлоргексидином перед операцией позволяет снизить риск инфекции хирургического доступа с 4,4 до 0,9% [680]. Следует отметить, что в течение последних десятилетий риск инфицирования пенильных протезов снизился за счет улучшения конструкции и накопления опыта [681].

Группа высокого риска включает пациентов, которым проводят повторные операции, больных с нарушением иммунитета (иммуносупрессией, сахарным диабетом, повреждением спинного мозга) или фиброзом кавернозных тел [638, 649, 671, 682–684]. В крупном анализе базы данных показано, что сахарный диабет является фактором риска инфицирования пенильных протезов. Это подчеркивает необходимость отбора пациентов, а также изучения того, снижает ли оптимизация уровня гликемии перед операцией риск инфицирования [685]. К сожалению, не проводилось РКИ, в которых был бы определен идеальный и/или необходимый пороговый уровень гликированного гемоглобина, при котором можно проводить установку пенильных протезов пациентам с сахарным диабетом [686]. В крупном когортном многоцентровом ретроспективном анализе, включавшем пациентов с сахарным диабетом, которым установлены протезы Coloplast Titan™, показано, что наиболее эффективной комбинацией антибиотиков для профилактики послеоперационных осложнений с последующим удалением протезов и ревизией является ванкомицин + гентамицин [687, 688].

При инфекции необходимо удалить протезы и провести антибиотикотерапию. В качестве альтернативы описано удаление протезов с одновременной имплантацией новых протезов после обильного промывания лекарственными растворами. Эффективность такого подхода превышает 80% [671, 683, 689, 690]. В настоящее время невозможно дать убедительных рекомендаций по тактике после удаления протезов. Ее следует определять после оценки и обсуждения с пациентом всех преимуществ и недостатков «спасительной» имплантации. Ревизию в большинстве случаев проводят при механических поломках или сочетании эрозии и инфекции [676, 678]. Хорошие функциональные результаты после ревизии достигаются у 93% больных [671, 676, 689, 691, 692].

Кроме инфицирования и механической поломки, в 1–6% может развиваться эрозия латеральной поверхности дистальной части кавернозных тел, уретры, головки или других структур [693]. У 1,5% пациентов развиваются ишемия и некроз головки [693, 694]. Факторы риска серьезных осложнений включают выраженные сосудистые нарушения, например при сахарном диабете, или одновременную операцию по удлинению полового члена. В этой связи для снижения риска серьезных осложнений не рекомендуется выполнять сочетанные операции во время установки протезов.

5.6.2.10.5. Выводы по имплантации пенильных протезов

Имплантация пенильных протезов остается привлекательным вариантом для пациентов, у которых неэффективны консервативные методы. Получено достаточно данных, чтобы можно было рекомендовать имплантацию при неэффективности менее инвазивных методов, благодаря высокой эффективности, безопасности и удовлетворенности пациентов [695]. К настоящему времени не проводилось сравнительных исследований различных протезов, в которых было бы показано преимущество какого-либо из них [696].

Таблица 17. Пенильные протезы, доступные на рынке

Полужесткие протезы	Надувные протезы	
	Двухкомпонентные	Трехкомпонентные
Spectra™ [AMS]	AMS Ambicor™ (Boston Scientific)	Titan™ (Coloplast)
Genesis™ [Mentor]		Titan OTR NB™ (Narrow base, с узким основанием) [Coloplast]
Tube™ [Promedon]		Titan Zero Degree™
ZSI 100™ [Zephyr]		AMS 700 CX™ [Boston Scientific]
Virilis II™ [Subrini]		AMS 700 LGX™ [Boston Scientific]
		AMS 700 CXR™ [Boston Scientific]
		ZSI 475™ [Zephyr]

5.6.3. Клинические рекомендации по лечению ЭД

Рекомендация	СР
Необходимо исключить неправильное применение и плохую информированность пациентов о механизме действия и способе приема ингибиторов ФДЭ-5, поскольку это является основной причиной неэффективности.	Слабая
Для повышения эффективности медикаментозной терапии в качестве психологического подхода показана когнитивная поведенческая терапия (включая партнера)	Сильная
Необходимо обсуждать с пациентом перед РПЭ (вне зависимости от доступа) риск изменения сексуальной функции, включая снижение либидо, оргазмической функции, анэякуляцию, изменения по типу болезни Пейрони и уменьшение размеров полового члена	Сильная
Перед лечением ЭД или одновременно с ним необходимо модифицировать образ жизни и факторы риска	Сильная
Если выявлена причина ЭД, поддающаяся лечению, в первую очередь необходимо ее корректировать	Слабая
Ингибиторы ФДЭ-5 представляют собой терапию первой линии	Сильная
Топический/интрауретральный алпростадил является альтернативой интракавернозным инъекциям для пациентов, которые предпочитают менее инвазивное лечение	Слабая
Топический/интрауретральный алпростадил является альтернативой терапии первой линии для хорошо информированных пациентов, которые отказываются или имеют противопоказания к ингибиторам ФДЭ-5	Слабая
НУВТ показана хорошо информированным пациентам с васкулогенной ЭД легкой степени, которые отказываются или имеют противопоказания к ингибиторам ФДЭ-5 или которым необходимо радикальное лечение. НУВТ показана при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с васкулогенной ЭД	Слабая
Вакуумные устройства являются терапией первой линии для хорошо информированных пациентов, редко совершающих половые акты и страдающих сопутствующими заболеваниями, при которых требуются неинвазивные и нелекарственные методы лечения ЭД	Слабая
Интракавернозные инъекции показаны хорошо информированным пациентам в качестве альтернативной терапии первой или второй линии.	Сильная
Не рекомендуется использовать плазму, обогащенную тромбоцитами, для лечения ЭД вне рамок клинических исследований.	Слабая
Имплантация пенильных протезов показана при неэффективности других методов лечения или по желанию пациента.	Сильная
В настоящее время отсутствуют данные в поддержку какого-либо из режимов реабилитации полового члена после РПЭ.	Сильная
После РПЭ/операций на органах таза и других радикальных методов лечения РПЖ необходимо как можно раньше начать терапию, направленную на улучшение эрекции.	Слабая

5.6.4. Наблюдение

Наблюдение имеет важное значение для оценки эффективности и безопасности проводимого лечения. Кроме того, следует оценивать удовлетворенность пациента, поскольку успешное лечение ЭД не ограничивается эффективностью и безопасностью. Врачи должны помнить о том, что нет одного варианта лечения, который подойдет всем пациентам или во всех ситуациях, что подробно описано в предыдущем разделе.

6. Расстройства эякуляции

6.1. Введение

Эякуляция представляет собой сложный физиологический процесс, который состоит из эмиссии и выброса эякулята и опосредован сложными неврологическими и гормональными взаимодействиями [697]. Любое их нарушение может привести к различным расстройствам эякуляции (табл. 18).

Таблица 18. Спектр расстройств эякуляции

Преждевременная эякуляция
Отсроченная или поздняя эякуляция
Анеякуляция
Болезненная эякуляция
Ретроградная эякуляция
Аноргазмия
Гематоспермия

6.2. Преждевременная эякуляция

6.2.1. Эпидемиология

Исторически основной проблемой при оценке распространенности ПЭ было отсутствие общепринятых критериев на момент проведения исследований [192]. Вопросы эпидемиологии ПЭ подробно представлены в разделе 4.2.

6.2.2. Патофизиология и факторы риска

Этиология ПЭ неизвестна. В литературе опубликовано недостаточно данных в подтверждение гипотезы о психологических и физиологических причинах, включая тревожность [698–702], повышенную чувствительность полового члена [703–709] и дисфункцию рецептора 5-НТ [710–715]. ПЭ классифицируют на четыре подтипа [201], выделяя пожизненную, приобретенную, вариабельную и субъективную формы [716–718]. Предполагается, что патофизиология пожизненной ПЭ опосредована очень сложным взаимодействием центральных и периферических серотонинергических, дофаминергических, окситоцинергических, эндокринологических, генетических и эпигенетических факторов [719]. С другой стороны, приобретенная ПЭ может развиваться из-за психологических проблем, включая тревожность при половом акте, психологические проблемы или проблемы в отношениях и/или сопутствующих заболеваний, таких как ЭД, простатит и гипертиреоз [720–722].

У значительного числа мужчин, страдающих ЭД, также имеется и ПЭ [209, 373]. Высокий уровень тревожности, связанной с ЭД, может усилить ПЭ, что приводит к риску ошибочного установления диагноза ПЭ, вместо лежащей в основе ЭД. Согласно исследованию NHLS, распространенность ПЭ не зависит от возраста [197] в отличие от ЭД, частота которой увеличивается с возрастом. Напротив, в другой публикации показано увеличение распространенности ПЭ с возрастом [702]; например, по данным Verze и соавт., показатели ПЭ, по данным опросника Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) (≥ 11 баллов) [723], увеличиваются пропорционально возрасту [724]. По данным систематического обзора, ПЭ чаще встречается у мужчин пожилого возраста с пиком в диапазоне 60–69 лет [725]. ПЭ не связана с семейным статусом и уровнем дохода [197, 724], однако более распространена среди мужчин с темной кожей и мужчин, имеющих латиноамериканские и мусульманские корни [196, 726], и может встречаться чаще у лиц с низким уровнем образования [197, 209]. Другие факторы риска включают генетическую предрасположенность [715, 727–730], слабое здоровье и ожирение [197], простатит [353, 731–734], гипертиреоз [720], низкий уровень пролактина [735], высокий уровень тестостерона [736], дефицит витаминов D и B₁₂ [737, 738], сахарный диабет [739, 740], метаболический синдром [741, 742], отсутствие физической активности [743], эмоциональные переживания и стресс [197, 744, 745], симптомы депрессии [745], а также травмирующие переживания, связанные с прошлым сексуальным опытом [197, 209]. Согласно данным единственного исследования относи-

тельно тактик изменения и предупреждения риска [746], успешное устранение причины у пациентов с хроническим простатитом и ПЭ привело к значительному улучшению показателя ЛВИЭ и контролю над эякуляцией по сравнению с пациентами, не получавшими лечения.

6.2.3. Влияние преждевременной эякуляции на качество жизни

У мужчин, страдающих ПЭ, ниже удовлетворенность сексуальными отношениями, половыми актами, они испытывают напряжение во время полового акта и реже вступают в сексуальные отношения [284, 747, 748]. Негативное влияние ПЭ распространяется не только на сексуальную дисфункцию. ПЭ приводит к снижению уверенности в себе, ухудшению отношений с партнершей и может вызывать подавленность, тревожность, растерянность и депрессию [284, 749, 750]. Кроме того, ПЭ может влиять на сексуальную функцию партнерши, и ее удовлетворенность сексуальными отношениями уменьшается по мере увеличения степени ПЭ [751–753]. Несмотря на серьезные последствия для психоэмоционального состояния и качества жизни, слишком мало мужчин с ПЭ обращается за помощью. В исследовании GSSAB 78% мужчин, сообщивших о сексуальной дисфункции, не обращались за профессиональной медицинской помощью или рекомендациями [209]. Важно отметить, что мужчины намного чаще обращаются за помощью по поводу ЭД, чем ПЭ [209]. В исследовании PEPA только 9% мужчин, сообщивших о ПЭ, консультировались по этому поводу с врачом [198]. Основной причиной, почему ПЭ не обсуждалась со специалистом, является неловкость и убежденность пациента в том, что данное нарушение не лечится. Специалисты часто испытывают неудобство при обсуждении сексуальных проблем пациента, как правило, из-за смущения и недостатка знаний или клинического опыта в лечении ПЭ [754, 755]. Врач должен обнадежить пациента, чтобы он рассказал о ПЭ.

6.2.4. Классификация

По-прежнему не достигнуто консенсуса по определению и классификации ПЭ [756]. В настоящее время общепринято, что ПЭ представляет собой широкий термин, который включает различные состояния, относящиеся к общей категории. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра представлено последнее определение ПЭ, в котором она переименована в раннюю эякуляцию [757]: «Ранняя эякуляция у мужчин характеризуется семяизвержением до или в течение короткого промежутка времени после введения полового члена во влагалище или другой сексуальной стимуляции; при этом мужчина не может контролировать или слабо контролирует эякуляцию. Ранняя эякуляция может возникать периодически или постоянно в течение как минимум нескольких месяцев и связана с клинически значимым стрессом».

Данное определение включает пять категорий: мужская ранняя эякуляция, пожизненная генерализованная и ситуационная, приобретенная генерализованная и ситуационная, неспецифическая.

В Диагностико-статистическом руководстве по психическим расстройствам (5-я версия – DSM-V) приводится следующее определение ПЭ:

- повторяющаяся эякуляция в течение одной минуты после вагинального проникновения;
- в течение не менее 6 месяцев;
- в 75–100% случаев;
- состояние приводит к клинически значимому стрессу, разочарованию в сексуальной активности, неудовлетворенности или напряженности между партнерами;
- состояние не связано с другим психическим расстройством, приемом лекарств или запрещенных препаратов или сопутствующим заболеванием [216].

В рекомендациях ЕАУ адаптировано определение ПЭ, разработанное Международным обществом сексуальной медицины (ISSM), которое является первым научно обоснованным [758]. Согласно данному определению, ПЭ представляет собой нарушение сексуальной функции у мужчин, характеризующееся следующим:

- 1) эякуляция, которая всегда или почти всегда происходит до либо в течение одной минуты после вагинального проникновения или клинически значимое и вызывающее беспокойство снижение ЛВИЭ, как правило до 3 минут или менее (приобретенная ПЭ);
- 2) неспособность отсрочить эякуляцию при каждом или почти каждом вагинальном проникновении;
- 3) наличие негативных последствий для самого пациента, таких как стресс, беспокойство, разочарование и/или уход от сексуальных отношений.

Кроме того, рассмотрено еще два синдрома ПЭ [717]:

- «естественно изменяющаяся ПЭ» характеризуется непостоянной и нерегулярной преждевременной эякуляцией и представляет собой нормальные вариации при сексуальной активности;

- «субъективная ПЭ» диагностируется при субъективном восприятии постоянной или непостоянной быстрой эякуляции во время сексуального контакта, однако ЛВИЭ находится в пределах нормы или может быть даже больше. Такое состояние не следует рассматривать как симптом или проявление какого-либо заболевания.

Добавление новых типов ПЭ связано с ограничениями каждого определения по отдельности и облегчает стратификацию пациентов, а также диагностику и лечение ПЭ [759].

6.2.5. Диагностика преждевременной эякуляции

Диагностика ПЭ основана на медицинском и сексуальном анамнезе пациента [205, 760, 761]. В анамнезе должно быть указано, является ПЭ первичной или приобретенной, ситуационной (при конкретных обстоятельствах, связанных с партнером) или постоянной. Особое внимание следует уделить продолжительности эякуляции, степени сексуальной стимуляции, ее влиянию на сексуальную активность и качество жизни, применению запрещенных препаратов или наркотической зависимости. Также важно дифференцировать ПЭ и ЭД. У многих пациентов с ЭД развивается вторичная ПЭ из-за беспокойства, связанного с трудностью в достижении и поддержании эрекции [373, 762]. Более того, некоторые мужчины не знают, что потеря эрекции после эякуляции естественна, и могут ошибочно жаловаться на ЭД, хотя в действительности страдают ПЭ [763]. Есть несколько совпадающих определений ПЭ с четырьмя общими факторами (табл. 19), что обуславливает многомерный диагноз [764].

Таблица 19. Общие факторы риска в разных определениях ЭД

• Время до эякуляции по показателю ЛВИЭ
• Ощутимый контроль над эякуляцией
• Дистресс, беспокойство, потерянности, трудности в отношениях с партнером, связанные с эякуляторной дисфункцией

6.2.5.1. Время интравагинальной задержки семяизвержения

Хотя ЛВИЭ предлагалось в качестве объективного критерия диагностики и эффективности лечения [765, 766], использование одного показателя недостаточно для выявления ПЭ, поскольку он может в значительной степени совпадать у мужчин с ПЭ и отсутствием таковой [767, 768]. Кроме того, у некоторых мужчин ПЭ не связана с классическим половым актом и наблюдается при мастурбации, оральном или анальном сексе, поэтому ЛВИЭ не подходит для ее оценки. Показатель ЛВИЭ непосредственно связан с ощутимым контролем над эякуляцией, однако не позволяет оценить наличие стресса и удовлетворенность половым актом [747]. Ощутимый контроль над эякуляцией в значительной степени и напрямую влияет на обеспокоенность пациента, связанную со временем наступления семяизвержения, и удовлетворенность половым актом (каждый показатель оказывает непосредственное влияние на межличностные проблемы, связанные с эякуляцией) [769]. В повседневной клинической практике достаточно показателя ЛВИЭ, измеренного самим пациентом [193]. Измеренные самостоятельно и с помощью секундомера показатели ЛВИЭ взаимозаменяемы и позволяют диагностировать ПЭ с 80%-й чувствительностью и специфичностью [770]. Специфичность можно улучшить до 96%, объединив показатель ЛВИЭ и один исход, описываемый пациентом (ИОП), по контролю над эякуляцией и удовлетворенности половым актом (от 0 – очень слабой – до 4 – очень хорошей), а также показатель личного стресса и трудностей в отношениях (от 0 – отсутствие – до 4 – чрезмерные). При этом самостоятельно измеренный показатель ЛВИЭ может быть завышен примерно на 1 минуту, поэтому, если пациент обращается с первичной ПЭ, необходимо измерять ЛВИЭ с помощью секундомера [771].

В клинических исследованиях обязательно измеряют показатель ЛВИЭ секундомером. Для оценки эффективности лекарственной терапии ПЭ Waldinger и соавт. предлагают использовать средний геометрический показатель ЛВИЭ вместо среднего арифметического, поскольку распределенные данные ЛВИЭ могут быть искажены. Кроме того, при использовании средней арифметической можно переоценить связанное с лечением увеличение времени эякуляции [772].

6.2.5.2. Анкеты для оценки преждевременной эякуляции

Вследствие необходимости объективной оценки ПЭ был разработан ряд анкет, основанных на использовании ИОП. Только два опросника позволяют дифференцировать ПЭ и ее отсутствие:

- Диагностический опросник по преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Diagnostic Tool – PEDT), состоящий из 5 вопросов, выделенных в фокус-группах и интер-

вью в США, Германии и Испании. Он позволяет оценить степень контроля, частоту, минимальный уровень стимуляции, стресс и трудности в межличностных отношениях [773]. Общий показатель 11 баллов и выше свидетельствует о наличии ПЭ, показатель 9–10 баллов – возможным наличии ПЭ, а показатель <8 баллов – низкой вероятности ПЭ;

- Арабский индекс преждевременной эякуляции (Arabic Index of Premature Ejaculation – AIRE) состоит из 7 вопросов и разработан в Саудовской Аравии. Он позволяет оценить сексуальное влечение, степень ригидности эрекции для эффективного полового акта, время до эякуляции, степень контроля и удовлетворенности пациента и партнерши, уровень тревожности или депрессии [774]. Порог в 30 баллов (при возможных показателях от 7 до 35 баллов) обладает наибольшей чувствительностью в диагностике ПЭ. Степень ПЭ классифицируется как тяжелая (7–13 баллов), умеренная (14–19), легкая/умеренная (20–25) и легкая (26–30).

Хотя в клинической практике чаще всего применяется опросник PEDT, установленный по его данным диагноз слабо коррелирует с состоянием, описываемым пациентом. Так, ПЭ описывали всего 40% мужчин с ПЭ, диагностированной по шкале PEDT, и 19% пациентов с «возможным наличием ПЭ» [301]. При этом в другом исследовании показано, что PEDT имеет высокую валидность в скрининге пожизненной и приобретенной ПЭ, согласно определению, основанному на доказательствах [62]. Опросники стали важным этапом в процессе упрощения методологии исследований лекарственной терапии ПЭ, хотя необходимо их дальнейшее валидирование среди жителей других регионов [770].

Для описания ПЭ и оценки эффективности лечения используют другие инструменты, в том числе Профиль преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Profile – PEP) [768], Индекс преждевременной эякуляции (Index of Premature Ejaculation – IPE) [775] и Опросник для оценки сексуального здоровья мужчин в отношении эякуляторной дисфункции (Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction – MSHQ-EjD) [776]. В настоящее время необязательно применять их в рутинной клинической практике.

6.2.5.3. Физикальное исследование и методы диагностики

Физикальное исследование входит в базовую оценку ПЭ. Оно включает краткую оценку урологической, эндокринной и нервной систем с целью выявления заболеваний, связанных с ПЭ или другими типами сексуальной дисфункции, например эндокринопатий, болезни Пейрони, уретрита или простатита. Лабораторные или физиологические исследования проводятся при наличии специфических данных анамнеза или физикального обследования, причем их выполнение необязательно [760].

6.2.5.4. Рекомендации по диагностике ПЭ

Рекомендации	СР
Диагностика и классификация ПЭ основаны на медицинском и сексуальном анамнезе. Необходимо оценивать показатель ЛВИЭ (измеренный самостоятельно), ощутимый контроль, стресс и трудности в отношениях из-за эякуляторной дисфункции	Сильная
В клинической практике необязательно измерять ЛВИЭ секундомером	Слабая
В клинической практике можно использовать ИОП	Слабая
При первичной оценке ПЭ физикальное исследование проводится с целью выявить лежащие в ее основе нарушения, которые, возможно, связаны с ПЭ или другими сексуальными расстройствами, в особенности ЭД	Сильная
Рутинная лабораторная или нейрофизиологическая диагностика не показана. Ее следует проводить только при наличии специфичных данных анамнеза или физикального исследования	Сильная

6.2.6. Лечение

Перед началом лечения необходимо определить подтип ПЭ и подробно обсудить ожидания пациента. При пожизненной ПЭ первой линией может быть лекарственная терапия, но в случае приобретенной ПЭ вначале необходимо скорректировать подлежащую причину (ЭД, простатит, СНМ, тревожность, гипертиреоз) [205]. В лечении вариабельной и субъективной ПЭ эффективны различные поведенческие техники [777]. Если пациенты испытывают дискомфорт от фармакологической терапии, можно предлагать психотерапию в режиме моно- или комбинированной терапии [778, 779]. В литературе опубликованы противоречивые и неубедительные данные по эффективности психосексуальных методик, и их отдаленное влияние на ПЭ не изучено [780].

При первичной ПЭ поведенческие техники в виде монотерапии не рекомендуются, а основой лечения считается фармакотерапия [205]. Дапоксетин (30 или 60 мг) – это первый препарат, применяемый в режиме «по требованию», который зарегистрирован для лечения первичной и приобретенной ПЭ во многих странах, кроме США [781]. Спрей аэрозольный дозированный с комбинацией лидокаина (150 мг/мл) и прилокаина (50 мг/мл) является первым препаратом для топического применения, одобренным ЕМА в Европейском союзе для лечения пожизненной ПЭ [782]. Все другие препараты используются по нерецептурным показаниям [775]. В лечении ПЭ эффективны антидепрессанты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и кломипрамин, а также применение местных анестетиков в режиме «по требованию» [783–786]. Отдаленные результаты медикаментозного лечения неизвестны. Проведен научно обоснованный анализ всех используемых в настоящее время методов лечения. На рис. 7 представлена убедительность доказательств и сила рекомендаций, а также алгоритм лечения.

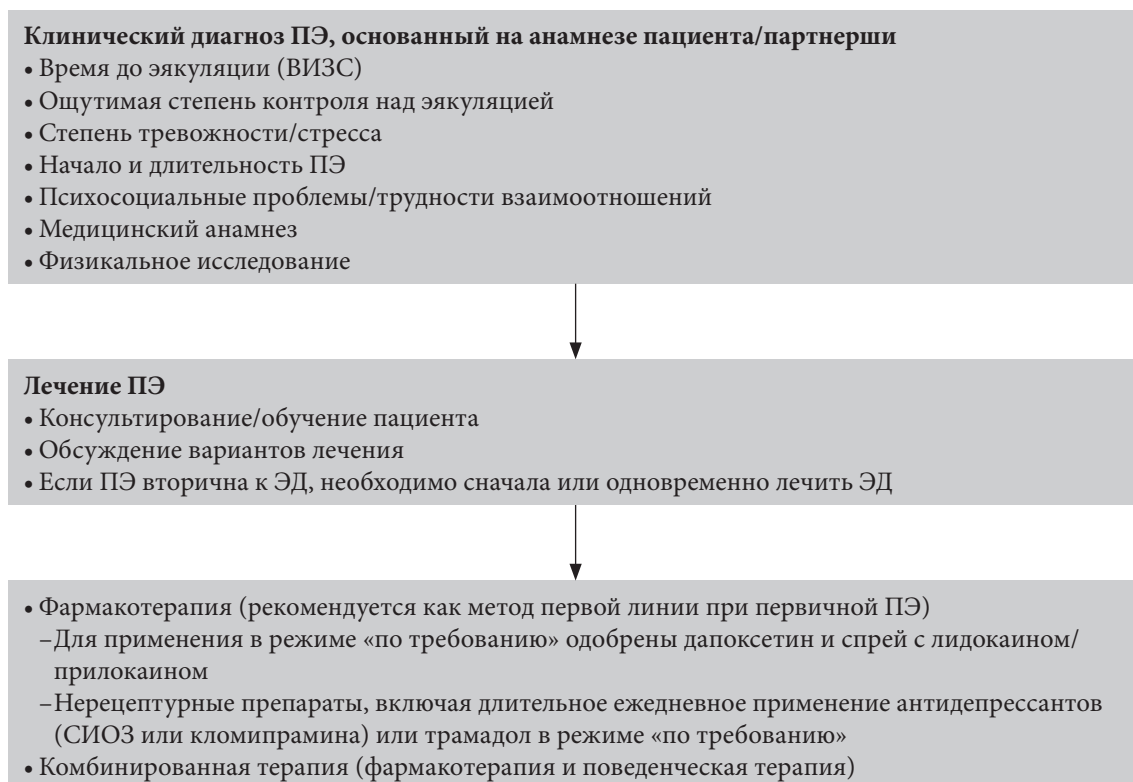


Рис. 7. Лечение ПЭ*

* Адаптировано по Lue et al., 2004 [787].

6.2.6.1. Психологические стратегии

Лишь в ряде исследований оценивали психологические факторы, лежащие в основе ПЭ. У пациентов с ПЭ имеется дисфункциональное принятие ответственности в отношении сексуального опыта. Мужчины обвиняют себя за дисфункциональный сексуальный ответ, даже если отрицательный сексуальный результат не связан с ранней эякуляцией; кроме того, они получают меньше удовлетворения от любого полученного положительного сексуального опыта [788, 789]. В дополнение к ощущению внутренней вины пациенты с ПЭ сфокусированы на телесных ощущениях и реакции партнера во время полового акта, чтобы отслеживать возможные признаки угрозы сексуальной активности. Такой мониторинг указывает на дисфункциональный стиль мышления и познания, который поддерживает ПЭ [461]. ПЭ также связана с повышенным уровнем тревожности, включая социальную тревожность [461, 769]. К настоящему времени не определено, предшествует ли тревожность ПЭ или является ее следствием [699]. У мужчин с ПЭ чаще встречается осторожность, беспокойство, у них меньше мотивации к новым и захватывающим ситуациям; эти особенности личности могут пересекаться с динамикой самой ПЭ [790]. В литературе убедительно показано отрицательное влияние ПЭ на пару. У женщин, чьи партнеры страдают ПЭ, выше риск сексуальной дисфункции [791, 792]; ПЭ влияет на интимную сферу, а также общее качество отношений [780]. Важным триггером для обращения за помощью для пациентов с ПЭ является разочарование партнера и отрицательное влияние ПЭ на общее качество жизни пары [793]. Соответственно психосексуальные техники, включая поведенческие, когнитивные или сфокусированные на паре,

направлены на обучение контролю/задержке эякуляции, получение уверенности в сексуальной активности, снижение тревожности, обеспечение коммуникации и решение проблем в паре [777]. Кроме того, могут быть эффективными методики с акцентом на сексуальное образование или принятие [794]. Следует отметить, что в литературе не показано эффективности психосексуальных методов в режиме монотерапии. Недавно опубликованные результаты свидетельствуют об улучшении симптомов ПЭ, а также связанного стресса, тревожности и депрессии при использовании упражнений «старт – стоп» в комбинации с психологическим обучением и техниками осознанности [795]. Также описаны преимущества техники осознанности [796]. Поведенческая терапия наиболее эффективна при использовании в дополнение к лекарственной терапии. По данным проспективного РКИ, при пожизненной ПЭ комбинация дапоксетина и поведенческой терапии превосходит по эффективности монотерапию дапоксетином [778]. Психологические вмешательства, проводимые посредством смартфона и направленные на улучшение поведенческих навыков для задержки эякуляции и самоуверенности в сексуальной сфере, оказывают положительное влияние, поддерживая программы электронного здоровья (E-health) в контексте ПЭ [797]. В качестве конечных точек следует использовать валидированные методы оценки. Для подтверждения этих данных требуется провести исследования с более длительным наблюдением.

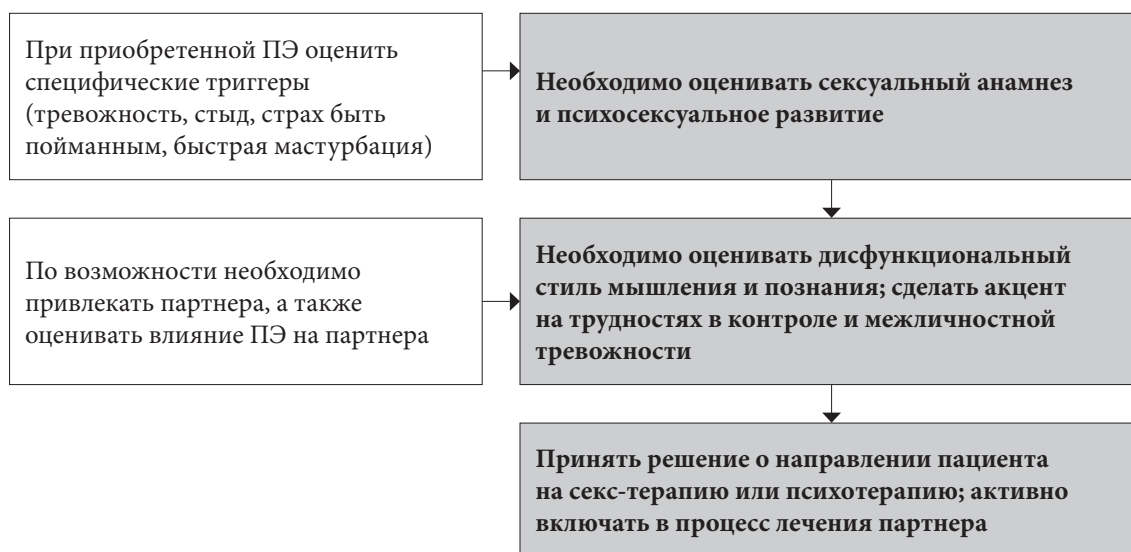


Рис. 8. Ключевые аспекты психосексуального обследования

6.2.6.1.1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ПЭ (психосексуальная терапия)

Рекомендации	СР
Необходимо оценивать сексуальный анамнез и психосексуальное развитие	Сильная
Необходимо оценивать тревожность, межличностную тревожность с акцентом на трудностях в контроле	Сильная
По возможности необходимо привлекать партнера, а также оценивать влияние ПЭ на партнера	Сильная
Рекомендации по лечению (психосексуальный подход)	
Необходимо проводить поведенческую, когнитивную и/или терапию пары	Слабая

6.2.6.2. Фармакотерапия

6.2.6.2.1. Дапоксетин

Дапоксетина гидрохлорид – это СИОЗС короткого действия, который имеет удобный фармакокинетический профиль для лечения ПЭ «по требованию» [775]. Он быстро достигает максимальной концентрации в крови (1,3 часа) и обладает коротким периодом полувыведения (95%-й клиренс через 24 часа) [798, 799]. Препарат зарегистрирован для лечения ПЭ «по требованию» в Европе и других странах, но не в США. Обе доступные дозы дапоксетина (30 и 60 мг) увеличивают показатель ЛВИЭ в 2,5 и 3 раза, а у больных с исходным показателем <30 секунд – в 3,4 и 4,3 раза соответственно [781, 800, 801].

По данным РКИ, дапоксетин в дозе 30 и 60 мг, принимаемый за 1–2 часа до полового акта, позволяет с первой дозы увеличить показатель ЛВИЭ и контроль эякуляции, уменьшить стресс и повысить удовлетворенность половым актом [800]. Эффективность дапоксетина у пациентов с первичной и приобретенной ПЭ не отличается [781, 802, 803]. Побочные эффекты имеют дозозависимый характер и включают тошноту, диарею, головную боль и головокружение [804]. При этом 4 и 10% мужчин, получавших дапоксетин в дозе 30 и 60 мг соответственно, отказались от приема

препарата из-за побочных эффектов [193]. У больных не отмечалось увеличения риска суицидальных мыслей или попыток к суициду. При резком отказе от приема препарата не развивается синдром отмены [800, 805]. Кроме того, безопасность дапоксетина при лечении ПЭ выше, чем у других антидепрессантов [806].

В исследованиях III фазы показана низкая частота вазовагального синкопа (0,1%) [807]. Согласно краткому описанию характеристик препарата, перед назначением дапоксетина необходимо измерить ортостатические показатели (артериальное давление и пульс) [808]. В отчете ЕМА по дапоксетину указано, что адекватные профилактические меры позволяют минимизировать возможное повышение частоты синкопа [809]. В постмаркетинговом наблюдении не наблюдалось случаев синкопа при исключении больных с риском ортостатических реакций на основании данных анамнеза и ортостатической пробы [810].

Многие пациенты и врачи предпочитают использовать дапоксетин в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 с целью увеличения времени до эякуляции и минимизации риска ЭД на фоне дапоксетина. В исследованиях I фазы по дапоксетину подтверждено отсутствие фармакокинетических взаимодействий с ингибиторами ФДЭ-5 (тадалафил 20 мг и силденафил 100 мг) [811]. Комбинация дапоксетина с ингибиторами ФДЭ-5 хорошо переносится, а профиль безопасности аналогичен результатам исследований III фазы по монотерапии [812]. В РКИ, включавшем пациентов с ПЭ без ЭД, показано, что комбинация дапоксетина и силденафила повышает ЛВИЭ и ИОП по сравнению с монотерапией каждым из препаратов и имеет приемлемый профиль побочных эффектов [813]. Также описана эффективность и безопасность таблеток, содержащих комбинацию дапоксетина/силденафила, для лечения ПЭ [814].

Хотя дапоксетин является единственным пероральным препаратом, зарегистрированным ЕМА для лечения ПЭ, частота отказа от лечения выглядит умеренно высокой. Со временем кумулятивные показатели повышаются и через два года достигают 90%. Причины для отказа включают стоимость (29,9%), осознание того, что ПЭ неизлечима, прием препаратов «по требованию» (25%), нежелательные явления (11,6%), субъективно низкую эффективность (9,8%), поиск других вариантов лечения (5,5%) и неизвестные причины (18,3%) [815]. Хотя большое количество пациентов, получающих дапоксетин, отказываются от лечения, соответствующие показатели для других СИОЗС и пароксетина составили 50% и 28,8% [816]. В китайском когортном исследовании 13,6% больных прекратили прием дапоксетина из-за отсутствия эффекта (62%), нежелательных явлений (24%) и низкой частоты половых актов (14%) [817].

6.2.6.2.2. Нерецептурное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и кломипрамина

Эякуляция опосредована спинальным нервным центром, обеспечивающим ее [818, 819] под стимулирующим или ингибирующим влиянием из головного мозга и периферических центров [690]. В регуляции эякуляторной функции также участвует нейротрансмиттер 5-гидрокситриптамиин (5-НТ или серотонин). Замедляющее действие 5-НТ на эякуляцию, вероятно, обусловлено спинальной или супраспинальной активацией 5-НТ1В- и 5-НТ2С-рецепторов, в то время как стимуляция 5-НТ1А-рецепторов вызывает эякуляцию [820].

СИОЗС применяются для лечения эмоциональных расстройств, но также могут увеличивать ЛВИЭ, и поэтому их широко применяют при ПЭ по нерецептурным показаниям с 1990-х гг. [821]. Как и при депрессии, эффективность СИОЗС при ПЭ наступает через 1–2 недели [820]. Длительный прием СИОЗС вызывает стойкое повышение концентрации серотонина в синаптической щели и десенсибилизацию 5-НТ1А- и 5-НТ1В-рецепторов [822]. Широко применяемые СИОЗС включают циталопрам, флуоксетин, пароксетин и сертралин (постоянный прием), и все они имеют сопоставимую эффективность, но пароксетин вызывает самую сильную задержку эякуляции [765, 823, 824]. По данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования новый антагонист рецепторов 5-НТ1А, GSK958108, увеличивает ЛВИЭ [825].

В 1977 г. впервые описана эффективность кломипрамина, наиболее часто применяемого серотонинергического трициклического антидепрессанта [826, 827]. В РКИ показано, что прием кломипрамина в дозе 15 мг «по требованию» за 2–6 часов до полового акта позволяет увеличить ЛВИЭ и ИОП по сравнению с плацебо ($4,66 \pm 5,64$ и $2,80 \pm 2,19$, $p < 0,05$) [828, 829]. Самые частые нежелательные явления, связанные с лечением, включают тошноту (15,7%) и головокружение (4,9%) [828, 829].

Авторы систематических обзоров и метаанализов по лекарственной терапии пришли к выводу, что, несмотря на методологические ограничения большинства исследований, в ряде тщательно спланированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований доказана эффективность ежедневного приема СИОЗС при ПЭ [765, 783–786]. По данным этих метаанали-

зов, СИОЗС повышают среднее геометрическое ЛВИЭ в 2,6–13,2 раза. Пароксетин более эффективен, чем флуоксетин, кломипрамин и сертралин. Сертралин эффективнее флуоксетина, в то время как кломипрамин аналогичен по эффективности флуоксетину и сертралину. Пароксетин изучали в дозах 20–40 мг, сертралин – 25–200 мг, флуоксетин – 10–60 мг, кломипрамин – 25–50 мг; дозозависимый ответ на различные препараты отсутствует. По данным единичных исследований, циталопрам уступает по эффективности другим СИОЗС, в то время как флувоксамин может быть неэффективным [830, 831].

Задержка эякуляции наступает через несколько дней после приема препарата, но становится более выраженной спустя 1–2 недели, поскольку для развития десенсибилизации рецепторов требуется время. Хотя эффективность может сохраняться в течение нескольких лет, через 6–12 месяцев возможно развитие тахифилаксии (снижение ответа на препарат при его длительном применении) [826]. Частые побочные эффекты СИОЗС включают утомляемость, сонливость, зевоту, тошноту, рвоту, сухость во рту, диарею, потливость; обычно они выражены слабо и постепенно исчезают через 2–3 недели [800, 826]. Также описаны снижение либидо, аноргазмия, анэякуляция и ЭД.

В связи с теоретическим риском суицидальных мыслей или попыток к суициду следует с осторожностью назначать СИОЗС лицам подросткового возраста (18 лет и младше) и мужчинам с ПЭ и сопутствующими депрессивными расстройствами, особенно если они проявляются суицидальными мыслями. Необходимо предупреждать больных, что при ежедневном применении нельзя резко прекращать прием препарата или быстро снижать дозу, поскольку возможно развитие синдрома отмены [193]. Кроме того, не рекомендуется назначать данные препараты пациентам с ПЭ, которые планируют детей, из-за негативного влияния на сперматозоиды [832–835].

6.2.6.2.3. Местные анестетики

Местные анестетики являются самым старым методом медикаментозного лечения ПЭ [836]. В ряде исследований [706, 837, 838] подтверждено, что десенсибилизирующие препараты местного действия снижают чувствительность головки полового члена и таким образом увеличивают время до эякуляции, не ухудшая при этом ощущения во время эякуляции. В метаанализах показана эффективность и безопасность этих препаратов для лечения ПЭ [839, 840], а в другом метаанализе авторы пришли к выводу о более высокой эффективности местных анестетиков по сравнению с другими препаратами, включая СИОЗС, дапоксетин 30 и 60 мг, ингибиторы ФДЭ-5 и трамадол, при длительности терапии <8 недель [841].

6.2.6.2.3.1. Крем с лидокаином и прилокаином

По данным двойного слепого плацебоконтролируемого РКИ, крем с лидокаином и прилокаином позволяет увеличить показатель ЛВИЭ с 1 минуты (в группе плацебо) до 6,7 минуты в группе лечения [842]. В другом двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ показатель ЛВИЭ, измеряемый секундомером, увеличился с 1,49 до 8,45 минуты, в то время в группе плацебо различия отсутствовали (1,67 и 1,95 минуты) [843]. Хотя не описано серьезных побочных эффектов, местные анестетики противопоказаны при наличии аллергии на компоненты препарата у пациента или его партнерши. Кроме того, кремы/гели с анестетиком могут попадать к партнерше и вызывать онемение влагалища. По этой причине после нанесения крема рекомендуется использовать презерватив. Кроме этого, для удаления активного компонента можно промыть половой член перед половым актом. Поскольку эти вещества могут оказывать цитотоксическое влияние на свежие сперматозоиды человека, не рекомендуется использовать препараты для топического применения на основе лидокаина/прилокаина при планировании беременности [844].

6.2.6.2.3.2. Спрей с лидокаином и прилокаином

Эвтектическая смесь лидокаина и прилокаина для местного применения представляет собой дозированный аэрозоль, содержащий основные формы лидокаина (150 мг/мл) и прилокаина (50 мг/мл), который официально одобрен ЕМА для лечения мужчин с пожизненной ПЭ [845]. По сравнению с топическими кремами система доставки в виде дозированного спрея позволяет создать концентрированную пленку на головке для максимальной нервной блокады и минимизации онемения [846]. Препарат не всасывается через кожу полового члена [847].

К настоящему времени в исследовании II фазы по подтверждению гипотезы [847] и двух исследованиях III фазы [848, 849] показана эффективность спрея с лидокаином/прилокаином в увеличении показателя ЛВИЭ и индекса контроля над эякуляцией (Index of Ejaculatory Control (IEC)) у пациентов с первичной ПЭ, наряду с улучшением показателей шкалы IPE [848, 849]. На основании этих результатов и в соответствии с информацией для пациентов в брошюре [850], рекомендуемая

доза лидокаина/прилокаина составляет три нажатия на область головки полового члена как минимум за 5 минут до полового акта [851]. После 3 месяцев терапии спрей с лидокаином/прилокаином повышает ЛВИЭ в 6,3 раза, а в исследованиях с длительным наблюдением показано ежемесячное улучшение на протяжении всей терапии [852]. Нежелательных явления, связанных с лечением, у пациентов и их партнеров встречаются редко и включают гипестезию половых органов (4,5% у мужчин и 1% у женщин), ЭД (4,4%) и ощущение жжения в вульвовагинальной области (3,9%). Маловероятно, что препарат вызывает системные нежелательные явления [850, 853].

Для лечения ПЭ также эффективен спрей с лидокаином. В РКИ пациентов с ПЭ рандомизировали в группу дапоксетина (60 мг) и топической терапии 10% спреем с лидокаином. Геометрическое среднее ЛВИЭ было выше в группе лидокаина (179,43 и 63,44 соответственно), хотя в обеих группах наблюдалось улучшение по сравнению с исходным уровнем (21,87, $p < 0,05$) [854]. В другом РКИ сравнивали 5% спрей с лидокаином с алкогольным спреем (плацебо) в лечении пожизненной ПЭ с длительностью наблюдения 8 недель. Средние показатели шкалы AIRE, ЛВИЭ и частота половых актов были выше в группе лидокаина по сравнению с плацебо [855].

6.2.6.2.4. Трамадол

Трамадол – анальгетик центрального действия, который вызывает активацию опиоидных рецепторов и ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина. Трамадол обладает слабой активностью в отношении опиоидных рецепторов, но также проявляет антагонизм к транспортерам норадреналина и 5-НТ [856]. Этот механизм действия отличает трамадол от других опиатов, включая морфин. Трамадол хорошо всасывается при пероральном приеме и имеет период полувыведения 5–7 часов.

В крупном двойном слепом плацебоконтролируемом 12-недельном РКИ оценивали эффективность и безопасность двух доз трамадола ОДТ (62 и 89 мг) для лечения ПЭ [857].

В исследовании биоэквивалентности показана сопоставимая эффективность трамадола гидрохлорида и трамадола ОДТ. У пациентов с первичной ПЭ и показателем ЛВИЭ < 2 минут отмечалось увеличение медианы ЛВИЭ на 0,6 минуты (в 1,6 раз), 1,2 минуты (2,4 раза) и 1,5 минуты (2,5 раза) в группе плацебо, 62 мг трамадола гидрохлорида и 89 мг трамадола ОДТ соответственно. Следует отметить отсутствие дозозависимого эффекта у трамадола. В четырех РКИ сравнивали эффективность трамадола и пароксетина. В трех РКИ прием трамадола «по требованию» был эффективнее пароксетина в изменении ЛВИЭ [858-860], а в другом РКИ напротив, ежедневный прием пароксетина превосходил по эффективности трамадол «по требованию» в лечении первичной ПЭ [861]. В метаанализе, включавшем четыре РКИ и одно слепое исследование, показано, что трамадол в дозе 50 мг статистически значимо увеличивает ЛВИЭ по сравнению с пароксетином в дозе 20 мг [862]. Побочные эффекты описаны при дозах, используемых для обезболивания (до 400 мг в сутки), и включают запоры, седацию и сухость во рту. Тем не менее в мае 2009 г. FDA выпустило предупредительное письмо о возможном развитии привыкания к препарату и проблемах с дыханием [863]. Переносимость трамадола в течение 12 недель терапии выглядит приемлемой [859]. В ряде других исследований описано, что эффективность и побочные эффекты трамадола зависят от дозы и превосходят показатели для плацебо [864]. Эффективность и безопасность трамадола подтверждена в систематических обзорах и метаанализах [859, 862, 865-868]. Рабочая группа рассматривает трамадол в качестве альтернативы препаратам первой линии терапии ПЭ. Тем не менее, его следует применять с осторожностью, учитывая отсутствие отдаленных данных по безопасности в данной группе пациентов.

6.2.6.2.5. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Только в одном тщательно спланированном плацебоконтролируемом двойном слепом РКИ сравнивали силденафил с плацебо [869]. Хотя не отмечено улучшения показателя ЛВИЭ, при применении силденафила повышались уверенность, ощутимый контроль над эякуляцией и общая удовлетворенность сексуальными отношениями, а также снижалась тревожность и рефрактерный период до повторной эрекции после эякуляции. Согласно результатам другого РКИ, тадалафил в дозе 5 мг в течение 6 недель позволяет улучшить ИОП и хорошо переносится больными с ПЭ [870].

В ряде исследований с открытым приемом показано, что силденафил в комбинации с СИОЗС эффективнее, чем монотерапия СИОЗС, что подтверждено сетевым Байесовским метаанализом [841]:

- силденафил в комбинации с пароксетином более эффективен, чем монотерапия пароксетином, в улучшении показателя ЛВИЭ и удовлетворенности половым актом [871];
- силденафил в комбинации с сертралином более эффективен, чем монотерапия сертралином, в улучшении показателя ЛВИЭ и удовлетворенности половым актом [872];

- силденафил в комбинации с пароксетином и психологическим и поведенческим консультированием улучшает показатель ЛВИЭ и удовлетворенность половым актом у пациентов, у которых другие методы терапии оказались неэффективными [873];
- силденафил в комбинации с дапоксетином (30 мг) более эффективен, чем монотерапия дапоксетином, пароксетином или силденафилом, в улучшении показателя ЛВИЭ, удовлетворенности и показателя шкалы PEDT [813];
- тадалафил в комбинации с пароксетином более эффективен, чем монотерапия данными препаратами, в улучшении показателя ЛВИЭ и удовлетворенности половым актом [874];
- наконец, силденафил в комбинации с поведенческой терапией более эффективен, чем поведенческая терапия, в улучшении показателя ЛВИЭ и удовлетворенности половым актом [875].

В литературе не представлено убедительных данных по эффективности других ингибиторов ФДЭ-5 (тадалафил и варденафил) при ПЭ [876, 877]. В метаанализе показано, что ингибиторы ФДЭ-5 превосходят по эффективности плацебо в лечении пациентов с ПЭ без ЭД [878]. Кроме того, в метаанализах показано, что комбинация СИОЗС и ингибиторов ФДЭ-5 превосходит по эффективности монотерапию этими препаратами [785, 879–883]. По данным Байесовского метаанализа, комбинированная терапия СИОЗС и ингибиторами ФДЭ-5 эффективнее других методов лечения (включая топические кремы, трамадол, пароксетин или флуоксетин в режиме монотерапии, монотерапию ингибиторами ФДЭ-5, дапоксетин 30 и 60 мг, клонипрамин, циталопрам и плацебо) при наблюдении >8 недель [841].

6.2.6.2.6. Другие препараты

В дополнение к вышеперечисленным препаратам продолжаются исследования других вариантов лечения. Учитывая большое количество $\alpha 1$ -адренорецепторов в семенных пузырьках и ПЖ и роль симпатической нервной системы в физиологии эякуляции, в исследованиях оценивали эффективность селективных α -блокаторов в лечении ПЭ [884–886]. Стимулирующий препарат модафинил эффективен в удлинении времени эякуляции и улучшении ИОП [887]. При сравнении эффективности акупунктуры и дапоксетина в лечении ПЭ показано, что, хотя в группе акупунктуры увеличился показатель ЛВИЭ, она уступает по эффективности дапоксетину [888].

Корейские ученые предложили в 2004 г. проводить аугментацию головки с помощью гиалуроновой кислоты для снижения чувствительности полового члена [889]. Данный метод получил популярность во многих азиатских странах [890, 891]. В РКИ с возможностью перехода между группами показана безопасность инъекций гиалуроновой кислоты в головку и небольшое, но статистически значимое увеличение ЛВИЭ [892]. При этом данный метод может иметь серьезные осложнения, и необходимо провести больше исследований безопасности, чтобы его можно было рекомендовать для лечения ПЭ [893].

Учитывая важность центральных окситоциновых рецепторов в эякуляторном рефлексе, ряд исследователей оценивали эффективность и безопасность антагонистов окситоциновых рецепторов в лечении ПЭ [894]. Эпелзибан [895] и клигозибан [896–898] безопасны и имеют небольшую эффективность при ПЭ, однако необходимо провести больше контролируемых исследований [898].

Поздняя эякуляция является побочным эффектом прегабалина, препарата из нового поколения габапентиноидов. В двойном слепом РКИ, посвященном оценке эффективности и переносимости прегабалина в режиме «по требованию» (150 мг или 75 мг внутрь) в лечении ПЭ, показано статистически значимое увеличение ЛВИЭ в группе 150 мг по сравнению с группой 75 мг и плацебо ($2,45 \pm 1,43$ раза). Побочные эффекты (нечеткость зрения, головокружение, тошнота) были выражены в минимальной степени и не приводили к отказу от лечения.

Роль других предлагаемых методов лечения ПЭ, таких как мастурбация корня полового члена [899], вибратор-ассистированные упражнения «старт-стоп» [795], чрескожная функциональная электростимуляция [900], чрескожная стимуляция заднего большеберцового нерва [901] и занятия йогой [902] требует дальнейшего изучения, прежде чем их можно будет рекомендовать в рутинной клинической практике.

6.2.7. Резюме по данным литературы по лечению преждевременной эякуляции

Резюме по данным литературы	УД
Фармакотерапия включает дапоксетин в режиме «по требованию» (СИОЗС короткого действия) и спрей с эвтектической смесью лидокаина/прилокаина (топический десенсибилизирующий препарат), которые являются единственными зарегистрированными препаратами для лечения ПЭ, а также другие нерецептурные антидепрессанты, например ежедневное применение СИОЗС или прием клонипрамина «по требованию»	1a

6.2.8. Рекомендации по лечению ПЭ

Рекомендации	СР
В первую очередь необходимо проводить лечение ЭД, других типов сексуальной дисфункции и инфекций мочеполовой системы (например, простатита)	Сильная
Препаратами первой линии для лечения первичной ПЭ являются дапоксетин или спрей с лидокаином/прилокаином	Сильная
Нерецептурное применение местных анестетиков является приемлемой альтернативой пероральному приему СИОЗС	Сильная
Трамадол является альтернативой приему СИОЗС в режиме «по требованию», однако его следует назначать с осторожностью	Сильная
Для лечения ПЭ у пациентов, у которых нет ЭД, могут применяться ингибиторы ФДЭ 5 типа в режиме монотерапии или в комбинации с другими препаратами	Сильная
Для лечения вторичной ПЭ показана психологическая и поведенческая терапия в комбинации с лекарственными препаратами	Слабая

6.3. Поздняя или отсроченная эякуляция

6.3.1. Определение и классификация

Американская психиатрическая ассоциация определяет отсроченную эякуляцию по наличию двух из следующих симптомов: выраженная задержка в наступлении эякуляции, редкая эякуляция или ее отсутствие в 75–100% случаев, сохранение состояния в течение не менее 6 месяцев и наличие связанного с ним стресса [216]. Согласно результатам недавно проведенного исследования, хотя латентное время эякуляции и контроль над эякуляцией были достоверными критериями для дифференциации пациентов с отсроченной эякуляцией от мужчин без эякуляторных расстройств, беспокойство/стресс не выглядят важными факторами [903]. Как и при ПЭ, выделяют пожизненную, приобретенную и ситуационную отсроченную эякуляцию [216]. Несмотря на недостаточное количество публикаций, распространенность пожизненной и приобретенной отсроченной эякуляции составляет около 1 и 4% соответственно [217].

6.3.2. Патофизиология и факторы риска

Причины отсроченной эякуляции могут быть психологическими, органическими (неполное повреждение спинного мозга или ятрогенное повреждение пенильных нервов) или фармакологическими (СИОЗС, антигипертензивные препараты или нейролептики) (табл. 20) [904, 905]. Другие факторы, которые могут играть роль в этиологии отсроченной эякуляции, включают тактильную чувствительность и атрофию тканей [794]. Хотя низкий уровень тестостерона в прошлом считался фактором риска [55, 736], в современных исследованиях не подтверждено связи между временем эякуляции и уровнем тестостерона [906, 907]. Кроме того, к факторам риска относятся идиосинкратическая мастурбация и отсутствие влечения к стимулам [211–213].

Таблица 20. Этиологические причины отсроченной эякуляции и анэякуляции [908]

Пожилый возраст	Дегенерация афферентных нервов полового члена, ингибирующих эякуляцию
Врожденные	Киста мюллерова протока Аномалии вольфиева протока Синдром сливового живота Неперфорированный анус Генетические аномалии
Анатомические причины	Трансуретральная резекция предстательной железы Обрезание Обструкция семявыбрасывающих протоков (врожденная или приобретенная)
Нейрогенные причины	Диабетическая автономная нейропатия Рассеянный склероз Повреждение спинного мозга РПЭ Проктоколэктомия Двусторонняя симпатэктомия Удаление аневризмы брюшного отдела аорты Парааортальная лимфодиссекция

Инфекционные/ воспалительные причины	Уретрит Мочеполовой туберкулез Шистосомоз Простатит Орхит
Эндокринные нарушения	Гипогонадизм Гипотиреоз Пролактиновые нарушения
Лекарственные препараты	Антигипертензивные; тиазидные диуретики α-блокаторы Нейролептики и антидепрессанты Алкоголь Антиандрогены Ганглиоблокаторы СИОЗС
Психологические	Острый психологический дистресс Дистресс в отношениях Недостаток психосексуальных навыков Отсутствие связи между возбуждением и половой активностью Стиль мастурбации

6.3.3. Диагностика и лечение

При обследовании пациентов с отсроченной эякуляцией необходимо собирать полный медицинский и сексуальный анамнез, а также провести прицельное физикальное исследование. Часто врачи испытывают дискомфорт от количества информации, которую необходимо получить при сборе сексуального анамнеза. Следует уделять внимание характеристикам эякуляторного ответа, ощущениям, частоте и сексуальной активности/техникам; культурному контексту и анамнезу состояния; качеству цикла сексуального ответа (влечение, возбуждение, эякуляция, оргазм и рефрактерный период); отношению партнерши к состоянию и страдает ли партнерша какой-либо сексуальной дисфункцией; а также общей удовлетворенности сексуальными отношениями [909]. Во многих случаях для полной психологической оценки требуется консультация сексолога. Врачу необходимо диагностировать сопутствующую патологию, которая может вызывать или вносить вклад в отсроченную эякуляцию, а именно оценить гормональный фон, анатомию и общее состояние здоровья. Для успешной диагностики и лечения крайне важна хорошая коммуникация между сексологом и клиницистом.

6.3.3.1. Психологические аспекты и терапия

В литературе не представлено достаточной информации по психологическим аспектам отсроченной эякуляции, а также эмпирических данных по эффективности психотерапии. Изучение психологических аспектов показало сильную потребность мужчин с отсроченной эякуляцией в контроле своего сексуального опыта. Отсроченная эякуляция связана со сложностями в получении наслаждения во время полового акта, то есть чувством отпускания [910], которое отражает психологический механизм, влияющий на достижение оргазма [911]. Психотерапия включает среди прочего усиление генитальной стимуляции; сексуальное обучение; ролевые игры (самостоятельные или с партнером); отказ от мастурбации; снижение тревожности, связанной с эякуляцией и сексуальной активностью, и устранение несоответствия сексуальных фантазий и возбуждения (например, при просмотре порнографии и стимуляции фантазий по сравнению с реальностью) [909]. Базовое понимание сексуального цикла партнера может позволить мужчинам и женщинам справиться с ожиданиями и оценкой собственной сексуальной активности. Техники мастурбации, самостоятельно или с партнером, считаются практикой «реальной активности», в конечном счете приводящей к усилению психосексуального возбуждения и оргазма у обоих партнеров [213]. Мастурбация с фантазией может быть вредна, если не связана с соответствующим сексуальным возбуждением и контекстом, но фантазия может быть весьма полезной, если позволяет блокировать критические мысли, которые препятствуют оргазму и эякуляции. Техники для снижения тревожности являются важным навыком, который помогает преодолеть тревожность при сексуальной активности, поскольку она часто приводит к прерыванию естественной эрекции и прогрессирования к оргазму. Во многих случаях целесообразно направить пациента к сексологу, психологу или психиатру.

6.3.3.2. Фармакотерапия

Для лечения отсроченной эякуляции применяется ряд препаратов, включая каберголин, бупропион, альфа-1-адреномиметики (псевдоэфедрин, мидодрин, имипрамин и эфедрин), бупирон, окситоцин, тестостерон, бетанехол, йохимбин, амантадин, ципрогептадин и апоморфин, которые имеют различную

эффективность [794]. К сожалению, ни FDA, ни EMA не одобрили препараты для лечения отсроченной эякуляции, поскольку в большинстве публикаций представлены исследования «случай – когорта», которые не были рандомизированными, слепыми или плацебоконтролируемыми. Многие препараты применяют в качестве первой линии терапии и антидотов для других лекарственных средств, вызывающих отсроченную эякуляцию. По данным опроса специалистов по сексуальным расстройствам, общая эффективность лечения составляет 40% и большинство врачей используют каберголин, бупропион и окситоцин [912]. В данном опросе оценивались только результаты лечения у отдельных специалистов. Таким образом, в литературе не показано эффективности или превосходства какого-либо из препаратов, поскольку не проводилось плацебоконтролируемых слепых сравнительных РКИ [908]. Наряду с лекарственной терапией также применяются дополнительные методы, например вибрационная стимуляция полового члена [913]. В исследовании, включавшем 158 мужчин с повреждением спинного мозга, с целью усиления вегетативной стимуляции применяли комбинацию мидодрина и вибрационной стимуляции полового члена. Эякуляция наступила почти у 65% больных [914].

6.4. Анэякуляция

6.4.1. Определение и классификация

Анэякуляция представляет собой полное отсутствие антеградной или ретроградной эякуляции. Она связана с отсутствием выделения эякулята из семенных пузырьков, ПЖ и семявыбрасывающих протоков в уретру [915]. Истинная анэякуляция обычно сопровождается нормальными ощущениями при оргазме и всегда связана с нарушением функции центральной или периферической нервной системы или приемом препаратов [916].

6.4.2. Патофизиология и факторы риска

Анэякуляция имеет те же этиологические факторы, что и отсроченная и ретроградная эякуляция (см. табл. 20).

6.4.3. Диагностика и лечение

Лекарственная терапия при анэякуляции, связанной с лимфодиссекцией и нейропатией, как и психосексуальная терапия при аноргазмии, имеет низкую эффективность. При повреждении спинного мозга первой линией терапии является вибростимуляция (прикладывание вибратора к половому члену). При анэякуляции вибростимуляция вызывает эякуляторный рефлекс [917], который возможен при сохраненном пояснично-крестцовом отделе спинного мозга. При низком качестве эякулята или ретроградной эякуляции пара может обратиться к программам вспомогательных репродуктивных технологий (BPT), если пациенту необходима репродуктивная функция. При отсутствии эффекта от вибростимуляции методом выбора является электроэякуляция [918]. Если она неэффективна или ее нельзя выполнить, рекомендуется использовать другие методы выделения сперматозоидов [919]. Для профилактики анэякуляции после забрюшинных операций по поводу рака яичка можно проводить одностороннюю лимфодиссекцию, а при тотальной мезоректумэктомии – сохранять вегетативные нервы [920].

6.5. Болезненная эякуляция

6.5.1. Определение и классификация

Болезненная эякуляция представляет собой состояние, когда пациент ощущает легкий дискомфорт или сильную боль во время или после эякуляции. Боль может локализоваться в половом члене, мошонке и промежности [921].

6.5.2. Патофизиология и факторы риска

Многие заболевания могут приводить к болезненной эякуляции, но она также может иметь идиопатический характер. В первых публикациях показана возможная связь с камнями семенных пузырьков [922], сексуальной неврастенией [923], инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) [921, 924], простатитом [237, 925], РПЖ [928, 929], ДГПЖ [235], операциями на ПЖ [928, 929], лучевой терапией на область таза [930], герниопластикой [931] и приемом антидепрессантов [932–934]. Кроме того, причиной болезненной эякуляции может быть воздействие ртути или отравление ядом рыбы (сигуатера) [935, 936]. Определенную роль могут играть психологические проблемы, особенно при отсутствии болезненной эякуляции во время мастурбации [927].

6.5.3. Диагностика и лечение

Лечение болезненной эякуляции зависит от этиологического фактора, если его удастся диагностировать. Психотерапия или консультирование пары, устранение возможного причинного фактора (лекарственные

препараты, токсины или облучение) [932, 933, 938] или лекарственная терапия (антибиотики, α -блокаторы, противовоспалительные средства) позволяют уменьшить болевой синдром во время эякуляции. При отсутствии этиологического фактора показаны поведенческая терапия, миорелаксанты, антидепрессанты, упражнения для мышц тазового дна, противосудорожные препараты и/или опиаты [939, 940].

6.5.3.1. Хирургическое лечение

В случае неэффективности лекарственной терапии описаны такие хирургические вмешательства, как трансуретральная резекция ПЖ и семявыбрасывающих протоков, а также невролиз срамного нерва [941, 942]. При этом в литературе не представлено убедительных данных об устранении болевого синдрома после хирургического лечения, поэтому следует с осторожностью консультировать пациентов.

6.6. Ретроградная эякуляция

6.6.1. Определение и классификация

Ретроградная эякуляция – полное или иногда частичное отсутствие антеградной эякуляции в результате обратного заброса спермы в мочевой пузырь через шейку. Пациенты испытывают нормальный или сниженный по интенсивности оргазм. Причины ретроградной эякуляции подразделяются на следующие группы: нейрогенного характера, связанные с действием лекарственных средств, заболеваниями мочеиспускательного канала или несостоятельностью шейки мочевого пузыря [921].

6.6.2. Патофизиология и факторы риска

Процесс эякуляции требует сложной координации и взаимодействия между придатком яичка, семявыносящим протоком, ПЖ, семенными пузырьками, шейкой мочевого пузыря и бульбоуретральными железами [943]. При семяизвержении эякулят быстро продвигается по семявыносящему протоку и попадает в уретру через семявыбрасывающие протоки, откуда поступает в антеградном направлении, в том числе за счет смыкания шейки мочевого пузыря и ритмичных сокращений периуретральных мышц, координируемых центральной нервной системой [943]. Закрытие шейки мочевого пузыря и выброс эякулята происходят под воздействием симпатической нервной системы через поясничные симпатические ганглии и подчревный нерв. Выделение секрета ПЖ и семенных пузырьков, а также сокращение бульбокавернозной, седалищно-кавернозной мышц и мышц тазового дна контролируются парасимпатической нервной системой (уровень SII–IV) через тазовый нерв [943].

Любой фактор, который нарушает этот рефлекс и ингибирует сокращение шейки мочевого пузыря (внутреннего сфинктера), может приводить к ретроградному попаданию эякулята в мочевой пузырь. Эти факторы можно разделить на фармакологические, нейрогенные, анатомические и эндокринные (табл. 21).

Таблица 21. Этиология ретроградной эякуляции [847]

Нейрогенные причины	Повреждение спинного мозга Повреждение конского хвоста Рассеянный склероз Автономная нейропатия Забрюшинная лимфодиссекция Симпатэктомия или операции на аорто-подвздошном сегменте Операции на ПЖ, толстом кишечнике и прямой кишке Болезнь Паркинсона Сахарный диабет Психологические/поведенческие
Со стороны уретры	Эктопическое уретероцеле Стриктура уретры Клапаны уретры или гиперплазия семенного бугорка Врожденная недостаточность дофамин- β -гидроксилазы
Фармакологические	Антигипертензивные препараты, тиазидные диуретики α -1-адреноблокаторы Нейролептики и антидепрессанты
Эндокринные	Гипотиреоз Гипогонадизм Гиперпролактинемия
Несостоятельность шейки мочевого пузыря	Врожденные дефекты/нарушение функции треугольника мочевого пузыря Резекция шейки мочевого пузыря (трансуретральная резекция предстательной железы) РПЭ

6.6.3. Лечение

Описано медикаментозное и хирургическое лечение ретроградной эякуляции. В последние годы в качестве первой линии стали чаще применяться лекарственные препараты.

6.6.3.1. Фармакологические методы

Симпатомиметики стимулируют выброс норадреналина, а также активируют α - и β -адренорецепторы, что приводит к сокращению внутреннего сфинктера уретры и восстановлению антеградного выделения эякулята. Из симпатомиметиков чаще всего применяются синефрин, псевдоэфедрин гидрохлорид, эфедрин, фенилпропаноламин и мидодрин [944]. К сожалению, их эффект со временем снижается [945]. Опубликовано много исследований по эффективности симпатомиметиков в лечении ретроградной эякуляции, однако в них был небольшой объем выборки, а часть представлены сериями наблюдений.

В двойном слепом исследовании рандомизировали пациентов с ретроградной эякуляцией после забрюшинной лимфодиссекции на прием одного из четырех α -адреномиметиков (декстроамфетамин, эфедрин, фенилпропаноламин и псевдоэфедрин) с или без гистамина. Согласно результатам, наиболее эффективным был прием препаратов в течение 4 дней до эякуляции. Все препараты восстанавливали антеградную эякуляцию [944]. По данным систематического обзора, эффективность симпатомиметиков составляет 28% [220]. Побочные эффекты включают сухость слизистых мембран и артериальную гипертензию.

Описано применение антихолинергических препаратов, включая бромфенирамина малеат и имипрамин, в том числе в комбинации с симпатомиметиками. Рассчитанная эффективность антихолинергических препаратов в виде монотерапии или комбинации с симпатомиметиками составляет 22 и 39% соответственно [220]. Комбинированная терапия представляется более эффективной, хотя невозможно провести статистический анализ из-за небольшого числа пациентов.

6.6.3.2. Лечение бесплодия

Бесплодие является основной проблемой пациентов с ретроградной эякуляцией. Кроме использования стандартных методик выделения сперматозоидов, включая экстракцию из яичка (TESE), описано три метода получения сперматозоидов в данной группе больных. Они включают:

- i) центрифугирование и ресуспендирование постэякуляторной мочи;
 - ii) метод Хотchkисса (в том числе модифицированный);
 - iii) эякуляция при полном мочевом пузыре.
1. Центрифугирование и ресуспендирование. С целью улучшения условий для сперматозоидов пациента просят увеличить прием жидкости для разбавления или принимать бикарбонат натрия для подщелачивания мочи. После этого путем катетеризации или самостоятельного мочеиспускания необходимо собрать постэякуляторную мочу. Образец мочи центрифугируют и суспендируют в среде. Применяются различные типы суспензионной жидкости, включая бычий сывороточный альбумин, раствор Эрла/Хэнкса, фосфатный буферный раствор и мочу пациента. Полученную смесь эякулята можно использовать для ВРТ. По данным систематического обзора, включавшего мужчин с ретроградной эякуляцией, показатели наступления беременности составляют 15% на цикл (0–100%) [220].
 2. Метод Хотchkисса включает опорожнение мочевого пузыря перед эякуляцией с помощью катетера, промывание и инстилляцию небольшим количеством лактированного раствора Рингера для улучшения среды в мочевом пузыре. Затем пациент достигает эякуляции и материал собирают путем катетеризации или мочеиспускания [946]. Модифицированный метод Хотchkисса отличается средой для инстилляции. Показатели наступления беременности составляют 24% на цикл (0–100%) [220].
 3. Эякуляция при полном мочевом пузыре. Эффективность данной методики описана в единичных публикациях [947, 948]. Пациенту необходимо совершить эякуляцию при полном мочевом пузыре и суспендировать эякулят в буфере Baker. Частота наступления беременности в двух исследованиях, включавших всего 5 пациентов, составила 60% [220].

6.7. Аноргазмия

6.7.1. Определение и классификация

Аноргазмия определяется как отсутствие оргазма и может приводить к анэякуляции. Вне зависимости от наличия эякуляции аноргазмия может быть пожизненной (первичной) или приобретенной (вторичной) [217].

6.7.2. Патофизиология и факторы риска

Первичная аноргазмия наблюдается с самого первого полового акта мужчины и длится на протяжении всей жизни, а при вторичной аноргазмии у пациента был нормальный период перед появлением проблемы [949]. Факторами риска аноргазмии считаются употребление запрещенных препаратов, ожирение и неспецифические психологические аспекты, например тревожность и страх. Лишь в отдельных публикациях аноргазмия описана отдельно, и, как правило, она рассматривается в качестве симптома, связанного с нарушением эякуляции, в частности с отсроченной эякуляцией. Считается, что эти два состояния имеют общие факторы риска. В 90% случаев причиной аноргазмии являются психологические факторы [950]. В таблице 22 представлены причины отсроченного оргазма и аноргазмии [949].

Таблица 22. Причины отсроченного оргазма и аноргазмии [949]

Эндокринные	Дефицит тестостерона Гипотиреоз
Лекарственные препараты	Антидепрессанты Нейролептики Опиаты
Психосексуальные причины	
Гиперстимуляция	
Отсутствие чувствительности полового члена	

6.7.3. Лечение

Психологические/поведенческие стратегии для лечения аноргазмии аналогичны таковым при отсроченной эякуляции. Необходимо провести физикальное и психосексуальное исследование, собрать лекарственный и медицинский анамнез, уточнить, когда появилась аноргазмия, оценить чувствительность полового члена и психологические проблемы. Для исключения органических причин показаны дополнительные лабораторные исследования, включая уровень тестостерона, пролактина и тиреотропного гормона. При отсутствии чувствительности полового члена требуется дообследование [949].

6.7.3.1. Психосексуальные/поведенческие стратегии

Пациентам можно рекомендовать изменение образа жизни, включая изменение стиля мастурбации, улучшение интимной жизни и снижение потребления алкоголя. Предложен ряд психотерапевтических методик или их комбинаций, например, изменение методов возбуждения, уменьшение тревожности, связанной с половым актом, ролевые игры с повышенным вниманием к оргазму и усиление генитальной стимуляции [911, 951]. По опубликованным данным трудно определить эффективность данных методов.

6.7.3.2. Фармакотерапия

Для лечения аноргазмии применяют ряд препаратов, включая ципрогептадин, йохимбин, буспирон, амантадин и окситоцин [952-957]. Следует отметить, что исследования в основном представлены сериями наблюдений, а препараты имеют низкую эффективность и серьезный профиль нежелательных явлений. По этой причине в настоящее время не получено убедительных данных, чтобы рекомендовать лекарственную терапию для лечения аноргазмии.

6.7.3.3. Лечение бесплодия

При неэффективности описанных выше методов для выделения сперматозоидов можно использовать вибростимуляцию полового члена, электроэякуляцию или TESE [949].

6.8. Гематоспермия

6.8.1. Определение и классификация

Гематоспермия определяется как наличие крови в эякуляте. Хотя она часто рассматривается в качестве несерьезного симптома, гематоспермия вызывает сильную тревожность у многих мужчин и может указывать на различную патологию [240].

6.8.2. Патофизиология и факторы риска

Описан ряд причин гематоспермии, которые можно классифицировать по следующим категориям: идиопатические, врожденные мальформации, воспалительные состояния, обструкция,

злокачественные опухоли, сосудистые нарушения, ятрогенные/травма и системные причины (табл. 23) [958].

Таблица 23. Патологии, связанные с гематоспермией [958]

Категория	Причины
Врожденные	Кисты семенного пузырька или семявыбрасывающих протоков
Воспалительные	Уретрит, простатит, эпидидимит, туберкулез, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, шистосомоз, гидатиды, кондиломы уретры и меатуса, инфекции мочевыводящих путей
Обструкция	Камни ПЖ, семенных пузырьков и семявыбрасывающего протока, поствоспалительная, дивертикул/киста семенного пузырька, киста маточки, ДППЖ
Опухоли	Предстательной железы, мочевого пузыря, семенного пузырька, уретры, яичка, придатка яичка, меланомы
Сосудистые	Варикозно расширенные вены ПЖ, телеангиоэктазия, гемангиома, задние уретральные вены, избыточный секс или мастурбация
Травма/ятрогенные	Травма промежности, яичка, диагностические манипуляции, инъекции при геморрое, биопсия ПЖ, фистула между сосудом и семявыносящим протоком
Системные	Артериальная гипертензия, гемофилия, пурпура, цинга, геморрагические нарушения, хронические болезни печени, реноваскулярные заболевания, лейкопения, лимфома, цирроз, амилоидоз
Идиопатическая	–

Риск злокачественной опухоли у пациентов с гематоспермией составляет около 3,5% (0–13,1) [959]. В обсервационном исследовании, включавшем 300 последовательных пациентов, в 81% случаев не установлено причины гематоспермии при длительности наблюдения 30 месяцев. У пациентов с выявленной причиной диагноз зависел от возраста. Когда пациентов разделили по возрасту до и после 40 лет, частота инфекций мочевыводящих путей была выше у лиц молодого возраста (15 и 10,3%). В группе пациентов старше 40 лет чаще выявлялись камни (2,2 и 1,4%) и злокачественные опухоли (6,2 и 1,4%). У 13 мужчин старше 40 лет диагностирован РПЖ и рак уретры низкой степени злокачественности. У одного пациента младше 40 лет выявлен рак яичка [239]. В исследовании, включавшем 342 пациента с гематоспермией, важнейшим этиологическим фактором было воспаление/инфекция (49,4%), а злокачественные опухоли органов мочеполовой системы (предстательной железы и яичек) были диагностированы всего у 3,2% мужчин [960].

6.8.3. Диагностика

Как и при других заболеваниях, для выявления причины гематоспермии необходимо провести систематический сбор анамнеза и физикальное исследование. Несмотря на обширный дифференциальный диагноз, большинство случаев связаны с инфекцией или другими воспалительными процессами [240].

Базовое обследование следует начинать со сбора общего и специфического анамнеза. Прежде всего необходимо понять, имеется ли у пациента истинная гематоспермия. Ложная гематоспермия может развиваться при гематурии или даже попадании крови партнерши при половом акте [921, 961, 962]. Сбор сексуального анамнеза имеет важное значение, чтобы выявить ИППП как возможную причину гематоспермии. Также следует уточнять, не вернулся ли пациент из областей, в которых распространен шистосомоз или туберкулез. Кроме того, необходимо помнить о сопутствующих заболеваниях, включая артериальную гипертензию, заболевания печени и коагулопатии, наряду с системными проявлениями злокачественных опухолей, например снижением веса, потерей аппетита или болью в костях. Обследование также должно включать измерение артериального давления, поскольку в ряде наблюдений описана связь между неконтролируемой артериальной гипертензией и гематоспермией [963, 964].

Многие авторы, предлагающие обследование, согласны по первичным методам диагностики, однако к настоящему времени не достигнуто консенсуса [958, 959, 961]. Необходимо

выполнять общий анализ, посев мочи, а также микроскопическое исследование. При подозрении на туберкулез или шистосомоз проводится посев эякулята или секрета ПЖ. Кроме того, необходимо выполнить скрининг первой порции мочи, крови и мазков из уретры на ИППП для выявления *Chlamydia*, *Ureaplasma* и *Herpes*. С помощью данной стратегии можно выделить уропатоген у пациентов, которым первично был установлен диагноз идиопатической гематоспермии [965].

Мужчинам старше 40 лет необходимо определять уровень ПСА, если они информированы соответствующим образом [241]. Для выявления системных заболеваний показаны общий анализ крови, уровень печеночных ферментов и коагулограмма. Вопрос о необходимости дальнейшего обследования зависит от мнения врача, возраста пациента и оценки факторов риска [958]. Необходимо выполнить пальцевое ректальное исследование с повторным осмотром меатуса на предмет выделения крови [966]. Пальпируемые узлы в ПЖ имеют важное значение, поскольку предполагается связь между гематоспермией и РПЖ, хотя она убедительно не доказана.

Постепенно расширяются показания к МРТ в диагностике гематоспермии. Возможность создавать многослойные изображения для точного воспроизведения структурных изменений ПЖ, семенных пузырьков, ампулы семявыносящих и семявыбрасывающих протоков делают МРТ особенно информативной для диагностики срединных или парамедианных кист ПЖ и определения оптимальной тактики лечения [967]. Использование эндоректальной катушки позволяет повысить диагностическую точность за счет оценки локализации и возможных причин кровотечения [968].

В большинство предлагаемых протоколов включена цистоскопия для пациентов группы высокого риска (при неэффективности консервативного лечения и стойкой гематоспермией). Данный метод дает крайне важную информацию, поскольку позволяет визуализировать основные структуры мочевыводящих путей и связанные с ними причины гематоспермии, включая полипы, уретрит, кисты ПЖ, инородные тела, кальцинаты и сосудистые аномалии [969, 970].

С развитием оптики появились эндоскопы настолько малого диаметра, что их можно ввести в семявыносящие протоки и семенные пузырьки [971]. В проспективном исследовании, включавшем 106 пациентов со стойкой гематоспермией, проводилось трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и везикулоскопия. В группе комбинированного обследования диагноз был установлен в 87,7% случаев. Диагностическая точность ТРУЗИ по сравнению с везикулоскопией составила 45,3 и 74,5% соответственно ($p < 0,001$) [972].

Меланоспермия, развивающаяся вследствие злокачественной меланомы с поражением мочеполовой системы, является очень редким состоянием и описана в двух сериях наблюдений [973, 974]. При необходимости выявления меланина с целью дифференциальной диагностики показана хроматография эякулята.

6.8.4. Лечение

Пациентам в возрасте младше 40 лет при однократном эпизоде гематоспермии вначале проводится консервативное лечение. Первичной целью является исключение злокачественных опухолей (рака ПЖ и мочевого пузыря) и коррекция другой сопутствующей патологии. Если не выявлено изменений, необходимо заверить пациента в отсутствии опухоли [240, 958].

Мужчинам среднего возраста с рецидивирующей гематоспермией показано более интенсивное лечение. При мочеполовой инфекции или ИППП показана антибактериальная терапия. При варикозно расширенных венах уретры или ПЖ проводится коагуляция, а при кистах семенных пузырьков или простатического отдела уретры – аспирация трансректальным доступом [240]. При обструкции семявыбрасывающих протоков выполняется трансуретральное рассечение места их впадения [975, 976]. Кроме того, необходимо проводить коррекцию сопутствующей патологии [959, 962, 977, 978].

Алгоритм лечения основан на возрасте пациента и выраженности гематоспермии. Пациенты часто обеспокоены наличием крови в эякуляте, и целью обследования должно быть исключение серьезных, хотя и редких причин (злокачественных опухолей). При этом следует ограничивать гипердиагностику и успокоить пациента. В литературе описаны многочисленные причины гематоспермии, хотя многие из них встречаются редко. Тем не менее пациентов можно стратифицировать в группу высокого риска на основании следующих факторов: возраст старше 40 лет, рецидивирующая или стойкая гематоспермия, повышенный риск РПЖ (отягощенный семейный анамнез) и сопутствующая гематурия. На основании литературных данных предложен описанный ниже алгоритм лечения (рис. 9) [959, 962, 977, 978].



Рис. 9. Алгоритм лечения гематоспермии [959, 962, 977, 978]

6.9. Рекомендации по лечению рецидивирующей гематоспермии

Рекомендации	СР
Необходимо собирать полный медицинский и сексуальный анамнез и проводить прицельное физикальное исследование	Сильная
Мужчинам ≥ 40 лет со стойкой гематоспермией необходимо проводить скрининг на РПЖ	Слабая
Мужчинам ≥ 40 лет или пациентам любого возраста с персистирующей или рефрактерной гематоспермией показаны неинвазивные методы диагностики (ТРУЗИ, МРТ)	Слабая
При неубедительных результатах неинвазивных методов диагностики показаны инвазивные методы, например цистоскопия и везикулоскопия	Слабая

7. Низкое сексуальное влечение и гипоактивное мужское сексуальное расстройство

7.1. Определение и классификация

Оценка сексуального влечения представляет собой трудную задачу, поскольку оно имеет сложный характер и различную концептуализацию. В соответствии с МКБ-10, снижение или отсутствие сексуального влечения является основной проблемой и должно сопровождаться другими сексуальными проблемами, например ЭД [979]. В DSM-V гипоактивное расстройство сексуального влечения у мужчин определяется как «постоянный или периодический недостаток (или отсутствие) эротических мыслей или сексуальных фантазий и желания сексуальной активности». Врач приходит к выводу о недостаточном влечении с учетом факторов, которые влияют на сексуальную функцию, например возраста, общего и социально-культурного

контекста [216]. Согласно 4-й Международной консультации по сексуальной медицине, мужское гипоактивное расстройство сексуального влечения определяется как «постоянный или периодический недостаток или отсутствие сексуальных фантазий или эротических мыслей и влечения к сексуальной активности (клинический принцип)» [980]. Хотя точная распространенность низкого сексуального влечения не определена, в крупной выборке мужчин в Германии среднего возраста ($n = 12\,646$) ее частота составила 4,7% [981].

7.2. Патофизиология и факторы риска

Считается, что патофизиологию низкого сексуального влечения обуславливает ряд этиологических факторов. Levine описал три компонента сексуального влечения как побуждение (биологический), мотивацию (психологический) и желание (культурный) [982]. При этом в опросах и клинической практике эти компоненты, как правило, переплетаются [983].

7.2.1. Психологические аспекты

Наличие негативных мыслей во время полового акта (обеспокоенность эрекцией, отсутствие эротических мыслей и ограничительное отношение к сексуальности) связаны с низким сексуальным влечением у мужчин [984, 985]. Кроме того, мужчинам свойственно чувство смущения во время полового акта из-за негативных сексуальных мыслей (переживаний о достижении эрекции) в отличие от женщин с аналогичным состоянием [986]. Психопатологические симптомы, развивающиеся вследствие кризиса, также отрицательно влияют на либидо у мужчин [453]. Кроме того, диадическое мужское сексуальное влечение лучше всего объясняется сексуальной удовлетворенностью [987]. Следует отметить, что, хотя низкое сексуальное влечение встречается у мужчин реже, чем у женщин [980], оно представляет собой самую частую жалобу при терапии пары [988]. По этой причине нельзя полностью исключить роль факторов отношений. Кроме того, у мужчин низкое сексуальное влечение связано со склонностью к тревожности и, возможно, обусловлено переключением внимания мужчины от эротических стимулов к тревожным мыслям [989]. Наконец, следует отметить, что современные подходы направлены на различия в сексуальном влечении между партнерами; акцент на различия, а не партнера с низким либидо не только уменьшает психологический стресс, но также представляет новые возможности для коррекции расстройств сексуального влечения в контексте отношений [990].

7.2.2. Биологические аспекты

Хотя для сексуального влечения мужчинам необходим тестостерон, оно не зависит напрямую от уровня тестостерона крови, особенно в пожилом возрасте [991]. В таблице 24 представлены биологические и психологические компоненты, участвующие в патофизиологии низкого сексуального влечения [983, 992]. Кроме этих факторов, также обсуждается роль гормонов щитовидной железы и окситоцина [720, 993].

Таблица 24. Основные причины низкого сексуального влечения у мужчин [983, 992]

Дефицит андрогенов
Гиперпролактинемия
Гнев и тревожность
Депрессия
Конфликты в отношениях
Инсульт
Антидепрессанты
Эпилепсия
Посттравматическое стрессовое расстройство
Почечная недостаточность
Ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность
Старение
ВИЧ-инфекция
Бодибилдинг и пищевые расстройства
Эректильная дисфункция
Простатит/синдром хронической тазовой боли

7.2.3. Факторы риска

В международном опросе, посвященном оценке распространенности и корреляции сексуальных проблем у 13 882 женщин и 13 618 мужчин из 29 стран (Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours), факторы риска низкого сексуального влечения у мужчин включали возраст от 60–69 до 70–80 лет, плохое состояние здоровья, сосудистые заболевания, курение, уверенность в том, что при

старении половая активность должна снижаться, развод и финансовые проблемы в течение трех последних лет, сильную депрессию, обеспокоенность будущим отношений и менее одного полового контакта в неделю [209]. По данным крупной выборки мужчин среднего возраста в Германии, факторы, связанные с низким сексуальным влечением, включают ПЭ, ЭД и СНМ [981]. Напротив, наличие более двух детей, частое занятие мастурбацией, ощущаемая важность сексуальной функции и более высокая сексуальная самооценка связаны с низкой частотой данного расстройства [981].

7.3. Диагностика

7.3.1. Опросники

Шкала Sexual Desire Inventory (SDI) предназначена для оценки различных компонентов, влияющих на развитие и проявление сексуального влечения [994]. Данный опросник, заполняемый пациентом, состоит из 14 вопросов, которые позволяют оценить выраженность, частоту и важность влечения к сексуальной активности с другими людьми и самостоятельной. Согласно SDI, влечение разделяется на две категории: диадическое и одиночное. Диадическое влечение означает интерес или желание участвовать в сексуальной активности и осуществлять интимную близость с другим человеком, а одиночное влечение подразумевает интерес к самостоятельному сексуальному поведению и может включать желание отказываться от интимной близости с другими людьми [994].

7.3.2. Физикальное исследование и диагностика

Как и при других формах сексуальной дисфункции, у мужчин с низким сексуальным влечением необходимо тщательно собирать медицинский и сексуальный анамнез. Кроме того, следует оценивать депрессивные состояния [995] и уточнять наличие проблем в отношениях (конфликт с партнером). При наличии сопутствующих симптомов, свидетельствующих об эндокринологических нарушениях, необходимо определять уровень общего тестостерона [996], пролактина [997] и гормонов щитовидной железы [720].

7.4. Лечение

Терапия при низком сексуальном влечении зависит от этиологии состояния.

7.4.1. Психологическая терапия

В литературе не представлено убедительных данных по эффективности психологической терапии, вследствие чего необходимо с осторожностью интерпретировать рекомендации. У мужчин с низким сексуальным влечением эффективны психологические методы с прицелом на когнитивные и поведенческие стратегии (рис. 10) [460, 998]. Терапия осознанности также представляет собой один из наиболее эффективных методов [998]. Поскольку у обоих партнеров могут одновременно и взаимосвязано наблюдаться возрастные изменения, рекомендуется оценивать потребности сексуального здоровья возрастной пары в целом (включая низкое сексуальное влечение), нежели проводить лечение каждого партнера по отдельности [999]. В настоящее время психологи уделяют больше внимания концепции несоответствия полового влечения. У пар или партнеров часто встречаются различия в либидо, которые отражают естественную часть жизни и динамику партнеров. Клинические подходы, основанные на этом принципе, в меньшей степени вызывают психологический дискомфорт, поскольку учитывают нормальные изменения полового влечения, которые происходят на протяжении всей жизни. Этот вариант терапии направлен на пары, в которых имеется несоответствие полового влечения, а не на одного партнера со сниженным либидо [990].



Рис. 10. Поточковая диаграмма психосексуального обследования пациентов с низким сексуальным влечением

7.4.2. Фармакотерапия

Если гипоактивное расстройство сексуального влечения связано с низким уровнем тестостерона, эффективны различные виды ЗГТ. В метаанализе показано положительное влияние ЗГТ на сексуальную мотивацию и наличие сексуальных мыслей [996]. Целью лечения должно быть достижение физиологического уровня тестостерона (см. раздел 3.5).

Низкое сексуальное влечение может быть вызвано гиперпролактинемией. Одним из наиболее важных этиологических факторов является аденома гипофиза, вырабатывающая пролактин. МРТ позволяет легко диагностировать данное заболевание. В таких случаях эффективны дофаминовые агонисты [1000]. Кроме того, необходимо скорректировать другие сопутствующие эндокринные расстройства, включая гипотиреоз, гипертиреоз или сахарный диабет.

При большом депрессивном расстройстве показана лекарственная терапия, однако следует помнить, что антидепрессанты могут оказывать отрицательное влияние на сексуальную функцию, поэтому необходимо выбирать препараты с наиболее благоприятным профилем безопасности. Психотерапия повышает эффективность фармакотерапии, особенно если низкое сексуальное влечение связано с депрессией [1001].

7.5. Рекомендации по лечению низкого сексуального влечения

Рекомендации	СР
Диагностика и классификация гипоактивного расстройства сексуального влечения проводится на основании медицинского и сексуального анамнеза, сбор которого может включать валидированные опросники	Слабая
При диагностике гипоактивного расстройства сексуального влечения необходимо проводить физикальное исследование для выявления анатомических изменений, которые могут быть факторами риска, или других нарушений сексуальной функции, в частности ЭД	Слабая
Для исключения эндокринных нарушений показана лабораторная диагностика	Сильная
Необходимо скорректировать прием препаратов, принимаемых длительное время, которые могут отрицательно влиять на сексуальное влечение	Слабая
ЗГТ показана, если низкое сексуальное влечение связано с симптомами и признаками дефицита тестостерона	Сильная

8. Искривление полового члена

8.1. Врожденное искривление полового члена

8.1.1. Эпидемиология/этиология/патогенез

Врожденное искривление полового члена встречается менее чем у 1% мужчин [1002], хотя в ряде исследований распространенность при отсутствии гипоспадии достигала 4–10% [1003]. Врожденное искривление полового члена связано с диспропорциональным развитием белочной оболочки кавернозных тел и не связано с аномалиями уретры. В большинстве случаев наблюдается вентральное искривление, но оно может быть латеральным или, в редких случаях, дорсальным [1004].

8.1.2. Диагностика

Для установления диагноза врожденного искривления полового члена обычно достаточно сбора медицинского и сексуального анамнеза. Как правило, пациенты обращаются после достижения пубертатного возраста, когда искривление становится более заметным при эрекции, а тяжелое искривление затрудняет проведение полового акта или делает его невозможным. Для подтверждения искривления и исключения других заболеваний необходимо провести физикальное обследование во время эрекции (можно показать фотографию или выполнить интракавернозную инъекцию) [1004].

8.1.3. Лечение

Единственным методом лечения искривления полового члена остается хирургическая коррекция, проводимая после достижения пубертатного возраста. По данным опроса, у мужчин с нескорректированным вентральным искривлением полового члена выше неудовлетворенность внешним видом, больше трудностей при половом акте и психологических проблем, что свидетельствует о необходимости проводить коррекцию в детском возрасте [1005]. Хирургическое лечение врожденного искривления полового члена несет в себе основные принципы лечения болезни Пейрони. Описаны различные методы пликаций (операция Несбита, 16 точек, Yachia, Essed-Schröder и др.) с или без элевации СНП (медиальной/латеральной), в том числе с полным оголением полового члена [1006–1015]. Другие модификации основаны на ротации кавернозных тел по Шаиру, которая позволяет скорректировать вентральное врожденное искривление полового члена с минимальным сужением и укорочением [1016–1019]. К настоящему времени не проводилось сравнительных исследований, вследствие чего нельзя рекомендовать какую-либо из методик как наиболее предпочтительную.

8.1.4. Резюме по данным литературы по врожденному искривлению полового члена

Резюме по данным литературы	УД
Для установления диагноза врожденного искривления полового члена обычно достаточно сбора медицинского и сексуального анамнеза. Для подтверждения искривления и исключения других заболеваний необходимо провести физикальное исследование после интракавернозной инъекции или получить фотографию во время эрекции	3
Медикаментозная терапия неэффективна. Единственным методом лечения данного заболевания остается хирургическая коррекция, которую можно выполнить после достижения пубертатного возраста в любом возрасте в случае выраженных функциональных нарушений во время полового акта	3

8.1.5. Рекомендации по врожденному искривлению полового члена

Рекомендации	СР
Для удовлетворительной коррекции искривления полового члена проводится пликация с или без диссекции СНП (медиальной/латеральной), хотя к настоящему времени не определена оптимальная методика	Сильная

8.2. Болезнь Пейрони

8.2.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

8.2.1.1. Эпидемиология

Эпидемиологические данные по болезни Пейрони ограничены. Распространенность заболевания составляет 0,4–20,3%, но показатели выше у пациентов с ЭД и сахарным диабетом [1020–1030]. По данным опроса, распространенность подтвержденных и возможных случаев болезни Пейрони в США составляет 0,7 и 11% соответственно, что свидетельствует о недостаточной диагностике заболевания [1031]. Болезнь Пейрони часто развивается у мужчин старшего возраста, как правило, в 50–60 лет. Кроме того, болезнь Пейрони описана у молодых мужчин (<40 лет), хотя ее встречаемость ниже (1,5–16,9%) [1024, 1032, 1033].

8.2.1.2. Этиология

Этиология болезни Пейрони неизвестна. Наиболее достоверной гипотезой считается повреждение микроциркуляторного русла или травма белочной оболочки [1034]. Длительный воспалительный ответ приводит к ремоделированию соединительной ткани в плотные фиброзные бляшки [1034–1036]. Формирование бляшек вызывает искривление, которое при тяжелой степени может препятствовать введению полового члена во влагалище. В настоящее время изучается генетическая основа «фибротического диатеза», включающего болезнь Пейрони и Дюпюитрена (табл. 25) [1037, 1038].

Таблица 25. Гены, связанные с развитием болезни Пейрони и болезни Дюпюитрена (с изменениями из Herati и соавт. [982])

Ген	Обозначение гена	Локализация на хромосоме	Функция гена
Матриксная металлопротеиназа 2	MMP 2	16q12.2	Разрушение внеклеточного матрикса
Матриксная металлопротеиназа 9	MMP 9	20q13.12	Разрушение внеклеточного матрикса
Тимозин β 10	TMSB-10	2p11.2	Предотвращает спонтанную полимеризацию мономера глобулярного актина
Тимозин β 4	TMSB-4	Xq21.3-q22	Актин-секвестрирующий белок
Кортактин; амплаксин	CTTN	11q13	Организует цитоскелет и структуры клеточной адгезии
Трансформирующий белок RhoA H12	RHOA	3p21.3	Регулирует динамику цитоскелета
Rho GDP ингибитор диссоциации	ARHGDI A	17q25.3	Регулирует сигнальный путь Rho ГТФазы
Предшественники плейотрофина; остеобласт-специфический фактор 1	PTN/OSF-1	7q33	Стимулирует митогенный рост фибробластов и остеобластов
Белок-предшественник амилоида A β ; нексин-II	PN-II	21q21.3	Рецептор клеточной поверхности
Защитник против клеточной смерти 1	DAD1	14q11.2	Предотвращает апоптоз
Белок теплового шока 27 кДа # (HSP27)	HSP27	7q11.23	Организация актина и транслокация из цитоплазмы в ядро
Макрофаг- специфический стимулирующий фактор	MCSF/CSF1	1p13.3	Контролирует выработку, дифференциацию и функцию макрофагов
Транскрипционный фактор AP-1	AP1	1p32-p31	Ключевой медиатор обучения макрофагов и точки вербовки для иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток
Человеческий протеин, отвечающий за ранний рост 1	hEGR1	5q31.1	Способствует митозу
Моноцитарный хемотаксический протеин 1	MCP1	17q11.2-q12	Хемотаксический цитокин для моноцитов и базофилов
Предшественник костного протеогликана II; декорин	DCN	12q21.33	Матриксный протеогликан
Предшественник Т-клеточного белка RANTES	RANTES	17q12	Хемоаттрактант для моноцитов, Т-клеток памяти и эозинофилов
β -1-интегрин	ITGB1	10p11.2	Мембранный рецептор, участвующий в адгезии клеток и распознавании различных процессов, включая иммунный ответ, восстановление тканей и гемостаз
Остеонектин	SPARC	5q31.3-q32	Матриксный протеин, который участвует в оссификации коллагена

Убиквитин	RBX1	6q25.2-q27	Таргетные субстратные белки для протеосомной деградации
Фактор транскрипции ATF-4	ATF4	22q13.1	Транскрипционная регуляция остеобластов и снижение регуляции апелина для обеспечения апоптоза
Эластаза IIВ	ELA2B	1p36.21	Сериновая протеаза, которая гидролизует матриксный протеин
c-мус	MYC	8q24.21	Транскрипционный фактор, который регулирует прогрессирование клеточного цикла, апоптоз и клеточные трансформации
60 S рибосомальный белок L13A	RPL13A	19q13.3	Репрессия воспалительных генов
Протимозин альфа	PTMA	2q37.1	Влияет на ремоделирование хроматина, антиапоптотического фактора
Тропомиозин фибробластов	TPM1	15q22.1	Актин-связывающий белок в сократительной системе поперечнополосатых и гладких мышц
Легкая цепь миозина	MYL2	12q24.11	Регуляторная легкая цепь, связанная с тяжелой цепью миозина- β
Филамин	FLN	Xq28	Актин-связывающий белок, который пересекает актиновые филаменты и связывает актин с мембранными гликопротеинами. Взаимодействует с интегринами
Кальциневрин А- альфа	PPP3CA	4q24	Способствует клеточной миграции и ингибирует апоптоз
ДНК-связывающий белок, ингибитор Id-2	ID2	2p25	Транскрипционный регулятор, который ингибирует основную структуру транскрипционных факторов спираль – петля – спираль, предотвращая их гетеродимеризацию, и отрицательно влияет на клеточную дифференциацию
Гладкомышечный γ -актин	ACTA2	10q23.3	Играет роль в подвижности, структуре и целостности клеток
Десмин	DES	2q35	Формирует цитоплазматическую филаментную сеть, соединяющую миофибриллы
Кадерин FIB2	PCDHGB4	5q31	Белки клеточной адгезии, экспрессируемые в фибробластах и играющие роль в заживлении ран
Кадерин FIB1	DCHS1	11p15.4	Белки клеточной адгезии, экспрессируемые в фибробластах и играющие роль в заживлении ран
Член семейства SMAD 7	SMAD7	18q21.1	Взаимодействует и способствует деградации TGFBR1
Белок-6, связывающий инсулиноподобный фактор роста	IGFBP6	12q13	Отрицательный регулятор физиологического старения фибробластов
Коллаген тип 1 альфа	COL1A1	17q21.33	Кодирует про-альфа 1 цепь коллагена типа 1
Трансформирующий фактор роста β -1	TGFB1	19q13.1	Цитокин, который регулирует пролиферацию, дифференцировку, адгезию и миграцию клеток

8.2.1.3. Факторы риска

Основные сопутствующие заболевания и факторы риска включают сахарный диабет, артериальную гипертензию, нарушение обмена липидов, ишемическую кардиомиопатию, аутоиммунные заболевания [1039], ЭД, курение, злоупотребление алкоголем, низкий уровень тестостерона и операции на органах малого таза (например, РПЭ) [390, 1024, 1028, 1040–1042]. У пациентов с болезнью Пейрони чаще встречается контрактура Дюпюитрена (8,3–39%) [1025, 1043–1045], а болезнь Пейрони выявляется у 4–26% больных с контрактурой Дюпюитрена [1044, 1046, 1047].

8.2.1.4. Патогенез

Болезнь Пейрони имеет две различные фазы течения [1048]. Первая включает острую воспалительную фазу, которая может сопровождаться болевым синдромом в расслабленном состоянии или болезненными эрекциями. При этом образуются мягкие узелки/бляшки и в большинстве случаев, но не всегда, развивается искривление полового члена. Вторая фаза – фибротическая (хроническая), характеризуется формированием твердых пальпируемых бляшек, которые могут кальцифицироваться, что приводит к стабилизации заболевания без последующего усиления искривления. Со временем у 21–48% больных усиливается искривление полового члена, а у 36–67% пациентов оно остается стабильным. Спонтанное улучшение наблюдается всего в 3–13% случаев [1040, 1049-1051]. Чаще всего первым проявлением болезни Пейрони является деформация полового члена (52–94%), далее идет боль, которую на ранних стадиях заболевания отмечают 20–70% пациентов [1052]. В 90% случаев болевой синдром проходит, обычно в течение первых 12 месяцев [1049, 1050]. У 39% пациентов вначале появляются пальпируемые бляшки, чаще всего расположенные по дорзальной поверхности [50, 1052].

Кроме функционального влияния на половые контакты, мужчины также испытывают выраженный психологический стресс. По данным валидированных опросников, у 48% пациентов с болезнью Пейрони имеется депрессия умеренной или тяжелой степени, требующая обращения к специалисту [1053].

8.2.1.5. Резюме по данным литературы по эпидемиологии/этиологии/патогенезу болезни Пейрони

Резюме по данным литературы	УД
Болезнь Пейрони – это заболевание соединительной ткани, характеризующееся формированием фиброзных очагов или бляшек в белочной оболочке, приводящих к деформации полового члена	2b
Вклад сопутствующих заболеваний или факторов риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, нарушение обмена липидов и контрактура Дюпюитрена) в патогенез болезни Пейрони по-прежнему неизвестен	3
Различают две фазы заболевания. Первая включает острый воспалительный ответ (болезненные эрекции, мягкие узелки/бляшки), а вторая фаза, фибротическая (хроническая или стабильная фаза), проявляется формированием твердых пальпируемых бляшек (стабилизация заболевания)	2b
Спонтанное улучшение встречается редко (3–13%), и в большинстве случаев наблюдается прогрессирование (21–48%) или стабилизация заболевания (36–67%). Болевой синдром обычно присутствует на ранней стадии и в 90% случаев проходит в течение первых 12 месяцев	2a

8.2.2. Диагностика

При первичном обследовании необходимо получить информацию о симптомах заболевания и их длительности (боль при эрекции, пальпируемые узелки, искривление, длина, ригидность и окружность), а также эректильной функции. Обязательно следует оценивать наличие стресса, вызванного симптомами, и выявлять возможные факторы риска ЭД и болезни Пейрони. Разработан специфичный для данного заболевания опросник Peyronie's disease questionnaire (PDQ), который можно использовать в исследованиях и клинической практике. Он состоит из трех доменов: «Психологические и физические симптомы», «Боль в половом члене» и «Обеспокоенность симптомами» [1054].

Особое внимание необходимо уделять активности заболевания, поскольку от нее зависит консервативная терапия и показания к хирургическому лечению. Активная фаза более вероятна у пациентов с небольшой длительностью заболевания, болью во время эрекции или изменением искривления полового члена за последнее время. Отсутствие боли и стабилизация искривления в течение не менее трех месяцев являются общепринятыми критериями стабилизации и направления больных на специфическое медикаментозное [1055, 1056] или хирургическое лечение, если оно показано [1057].

Обследование начинается с рутинного осмотра органов мочеполовой системы с последующей оценкой кистей и стоп для выявления возможной контрактуры Дюпюитрена или Леддерхоза [1050]. Для диагностики пальпируемых узлов или бляшек необходимо провести физикальное исследование полового члена. Следует отметить отсутствие корреляции между размером бляшки и степенью искривления [1058]. Важно измерять длину полового члена в вытянутом состоянии или во время эрекции, поскольку это напрямую влияет на тактику лечения и возможные медико-юридические вопросы [1059–1061].

Обязательно необходимо проводить объективную оценку искривления полового члена во время эрекции. Согласно литературным данным, это можно сделать несколькими способами, например, посмотреть домашнюю фотографию (сделанную больным) при естественной эрекции

(предпочтительно), вакуум-ассистированной эрекции или после интракавернозной инъекции вазоактивных препаратов. Интракавернозные инъекции считаются более эффективными, поскольку вызывают сопоставимую или более качественную эрекцию, чем при сексуальном возбуждении пациента [1062–1064]. КТ и МРТ имеют ограниченную роль в диагностике искривления и не рекомендуются для рутинного применения. Эректильную функцию можно оценить с помощью стандартизированных опросников, например МИЭФ, хотя он не валидирован в популяции мужчин с болезнью Пейрони [1065]. ЭД встречается достаточно часто (30–70,6%) [1066, 1067] и имеет преимущественно артериальную или веноокклюзионную причину [1040, 1058, 1068]. Наличие ЭД и психологических факторов может в значительной степени влиять на тактику лечения [1067].

УЗИ позволяет оценить наличие бляшки, ее локализацию и кальцификацию [1069, 1070], но не позволяет точно определить размер. На УЗИ в режиме Доплера можно установить параметры кровотока и этиологию ЭД [1067].

8.2.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике болезни Пейрони

Резюме по данным литературы	УД
Измерение размера бляшек на УЗИ неточное и зависит от оператора	3
Для оценки сосудистых параметров и анатомии показано УЗИ с доплерографией	2а
Интракавернозные инъекции превосходят другие методы для объективной оценки искривления во время эрекции	4

8.2.2.2. Рекомендации по диагностике болезни Пейрони

Рекомендации	СР
Медицинский и сексуальный анамнез у пациентов с болезнью Пейрони должен включать длительность заболевания, боль при эрекции, изменение деформации полового члена и сложности при введении во влагалище из-за деформации и ЭД	Сильная
Физикальный осмотр включает оценку пальпируемых узелков, длины полового члена, степени искривления (домашняя фотография, вакуумные устройства, фармакологически индуцированная эрекция) и других связанных заболеваний (контрактуры Дюпюитрена, болезни Леддерхоза)	Сильная
Интракавернозные инъекции позволяют провести объективную оценку искривления полового члена во время эрекции у мужчин с болезнью Пейрони	Слабая
Специфические опросники для болезни Пейрони можно использовать в клинических исследованиях, но в рутинной клинической практике их применять необязательно	Слабая
Для определения размера бляшек в повседневной клинической практике не показано УЗИ, КТ или МРТ	Слабая
УЗИ в режиме Доплера показано только для диагностики ЭД с целью оценки сосудистых параметров и анатомии, а также локализации и кальцификации бляшек, особенно перед хирургическим лечением	Слабая

8.2.3. Лечение болезни Пейрони

8.2.3.1. Консервативное лечение

Консервативное лечение болезни Пейрони прежде всего показано пациентам с ранней стадией заболевания в качестве дополнительного способа купирования боли и предотвращения прогрессирования заболевания или если пациент отказывается от других вариантов лечения во время активной фазы [1050, 1057]. В этой ситуации предлагается несколько вариантов, включая пероральную терапию, инъекции в бляшку, низкоинтенсивную дистанционную ударно-волновую терапию (НУВТ) и другие виды топического лечения (табл. 26).

Поскольку результаты исследований по консервативному лечению болезни Пейрони противоречивы, трудно дать рекомендации для рутинной клинической практики [1071]. Рабочая группа не поддерживает назначение пероральной терапии для болезни Пейрони, включая пентоксифиллин, витамин Е, тамоксифен, прокарбазин, калия парааминобензоат (potaba), омега-3 жирные кислоты или комбинацию витамина Е или L-карнитин из-за отсутствия эффективности (тамоксифен, колхицин, витамин Е, прокарбазин) или данных литературы (potaba, L-карнитин, пентоксифиллин) [1057, 1072–1074]. Это связано с рядом методологических проблем, включая отсутствие контрольной группы, ограниченное число больных, короткий период наблюдения и различные оцениваемые критерии [1075, 1076]. Даже при отсутствии нежелательных явлений использование данных препаратов может привести к более позднему назначению других эффективных методов.

Таблица 26. Консервативное лечение болезни Пейрони

Пероральная терапия
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) Ингибиторы ФДЭ-5
Инъекции препаратов в бляшку
Верапамил Никардипин Клостридиальные коллагеназы Интерферон α-2В (ИФН-α-2В) Гиалуроновая кислота Ботулотоксин
Топическая терапия
Гель Н-100 Низкоинтенсивная ударно-волновая терапия
Другие методы
Тракционные устройства Мультимодальное лечение

8.2.3.1.1. Пероральная терапия

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Ингибиторы ФДЭ-5 впервые предложены для лечения болезни Пейрони в 2003 г. для уменьшения отложения коллагена и стимуляции апоптоза посредством ингибирования трансформирующего фактора-b1 [1077–1079]. В ретроспективном исследовании, включавшем 65 пациентов, оценивали применение ингибиторов ФДЭ-5 для лечения болезни Пейрони. Результаты свидетельствуют об эффективности тадалафила в уменьшении степени искривления и ремоделировании рубцов перегородок по сравнению с контрольной группой [1080]. Силденафил улучшает эректильную функцию и уменьшает выраженность болевого синдрома у пациентов с болезнью Пейрони. Согласно результатам исследования, в котором 39 пациентов с болезнью Пейрони получали в течение 12 недель витамин Е (400 МЕ) или силденафил 50 мг, силденафил улучшает эректильную функцию (по данным шкалы МИЭФ) и снижает выраженность болевого синдрома [1081].

Нестероидные противовоспалительные средства

Для уменьшения интенсивности боли в половом члене, характерной для активной фазы, пациентам с болезнью Пейрони можно назначать НПВС. С целью оценки эффективности терапии рекомендуется периодически определять интенсивность болевого синдрома.

8.2.3.1.2. Инъекции препаратов в бляшку

Альтернативным вариантом лечения является введение фармакологически активных препаратов напрямую в бляшку. Это позволяет ввести препарат локально, создавая более высокую концентрацию внутри бляшки. Следует отметить, что введение препарата в плотную или кальцифицированную бляшку может быть технически затруднительным.

Блокаторы кальциевых каналов: верапамил и никардипин

Введение блокаторов кальциевых каналов в бляшку у пациентов с болезнью Пейрони основано на результатах *in vitro* [1082, 1083]. Из-за различных схем дозирования и противоречивых результатов опубликованных исследований нельзя рекомендовать инъекции блокатора кальциевых каналов верапамила и никардипина, поскольку не показано клинически значимого уменьшения степени искривления по сравнению с плацебо [1084–1089]. В большинстве исследований не проводилось прямого сравнения между группами.

Клостридиальные коллагеназы

Клостридиальные коллагеназы – это хроматографически очищенные бактериальные ферменты, селективно расщепляющие коллаген, который считается первичным компонентом бляшки при болезни Пейрони [1090–1093]. Введение клостридиальных коллагеназ применяется для лечения болезни Пейрони с 1985 г. Клостридиальные коллагеназы одобрены ЕМА к применению в 2014 г. для нехирургического лечения стабильной фазы болезни Пейрони при наличии пальпируемых дорзальных бляшек, степени искривления от 30 до 90° и отсутствии вентральных бляшек. Их могут вводить только специалисты, которые прошли обучение по введению коллагеназ для лечения болезни Пейрони [1094, 1095].

Стандартный протокол во всех исследованиях включал два введения клостридиальных коллагеназ в дозе 0,58 мг с разницей 24–72 часа каждые 6 недель; всего до 4 циклов. В таблице 27 представлены результаты исследований IMPRESS (Investigation for Maximal Peyronie's Reduction Efficacy and Safety Studies) I и II [976], а также постмаркетинговых исследований [1096], в которых оценивали безопасность и эффективность данного метода.

Таблица 27. Результаты клинических исследований клостридиальных коллагеназ

Автор/год	Тип исследования	Особые указания	Число пациентов	Число инъекций	Уменьшение степени искривления в группе клостридиальных коллагеназ
Gelbard и соавт. (2013) [1097]	Двойное слепое РКИ III фазы	Пилотное исследование	551	8 (у 78,8% пациентов)	34% ($17,0 \pm 14,8^\circ$)
Levine и соавт. (2015) [1098]	Исследование III фазы с открытым приемом	На основе IMPRESS	347	≤ 8	34,4% ($18,3 \pm 14,02^\circ$)
Ziegelmann и соавт. (2016) [1099]	Проспективное двойное слепое исследование	На основе IMPRESS	69	Среднее = 6	38% ($22,6 \pm 16,2^\circ$)
Yang и Bennett (2016) [1100]	Проспективное исследование	Включая пациентов с острой фазой	37 со стабильной фазой 12 с острой фазой	Медиана при стабильной фазе = 6 Медиана при острой фазе = 2,5	32,4% ($15,4^\circ$) При острой фазе = 20°
Nguyen и соавт. (2017) [1065]	Ретроспективное исследование	Включая пациентов с острой фазой	126 со стабильной фазой 36 с острой фазой	Среднее = 3,2	При стабильной фазе = 27,4% ($15,2 \pm 11,7^\circ$) При острой фазе = 27,6° ($18,5 \pm 16,2^\circ$) Статистически незначимое различие между изменением искривления в группе 1 ($16,7^\circ$) и группе 2 ($15,6^\circ$), $p = 0,654$ по окончании терапии
Anaissie и соавт. (2017) [1101]	Ретроспективное исследование	Включая пациентов с острой фазой	77	Среднее = 6,6	29,6% ($15,3 \pm 12,9^\circ$)
Abdel Raheem и соавт. (2017) [1102]	Проспективное исследование	Укороченный протокол	53	Среднее = 3	31,4% ($17,6^\circ$)
Саресе и соавт. (2018) [1103]	Проспективное многоцентровое исследование	Укороченный протокол	135	Среднее = 3	42,9% ($19,1^\circ$)

Среднее уменьшение искривления составило 34% по сравнению с 18,2% в группе плацебо. В трех случаях потребовалась хирургическая реконструкция из-за разрыва кавернозных тел. Лечение было наиболее эффективным при степени искривления от 30° до 60°, более длительном течении заболевания, показателе шкалы МИЭФ >17 баллов и отсутствии кальцинатов [1056]. В группе плацебо уменьшение искривления составило 18,2%. Эти результаты поднимают вопрос о предполагаемой роли инъекций в бляшку и моделировании полового члена для повышения эффективности, поскольку в группе плацебо или моделирования отмечается достаточно сильное уменьшение искривления по сравнению с лечебной группой.

Согласно выводам исследований IMPRESS I и II, введение клостридиальных коллагеназ приводит к положительным физическим и психологическим изменениям при болезни Пейрони [1097]. В дополнительном метаанализе исследований IMPRESS показана более высокая эффективность у пациентов с искривлением менее чем 60°, течением заболевания более двух лет, отсутствием кальцинатов в бляшке и хорошей эректильной функцией [1096].

Недавно предложен модифицированный укороченный протокол, состоящий из одной инъекции на цикл (доза 0,9 мг, один флакон), всего до трех циклов с четырехнедельным интервалом. Препарат вводится вдоль трех линий вокруг точки максимального искривления. В протоколе моделирование заменено мультимодальным подходом, включающим растяжение полового члена, моделирование и вакуумную терапию в домашних условиях [1102]. Хотя получены результаты только нерандомизированных исследований, эффективность модифицированного протокола сопоставима с показателями исследования IMPRESS, при этом снижена стоимость и длительность терапии. Эффективность также подтверждена в проспективном нерандомизированном многоцентровом исследовании [982]. По данным крупного многоцентрового исследования с одной группой, в котором изучали укороченный протокол, к прогностическим факторам эффективности относятся длительное течение заболевания, более выраженное искривление и локализация бляшек на базальной и дорзальной поверхности [1104]. Эти прогностические факторы включены в номограмму для прогнозирования эффективности инъекций клостридиальных коллагеназ при болезни Пейрони [1104]. Результаты требуют внешней валидации.

В отношении безопасности самые частые нежелательные явления, связанные с лечением, включают как минимум одну местную реакцию легкой или средней степени (гематома (50,2%), боль в половом члене (33,5%), отек (28,9%) и боль в месте введения (24,1%)), которые самостоятельно купируются в течение 14 дней после инъекции [1105]. Профиль нежелательных явлений после каждой инъекции не отличается вне зависимости от количества введений. Согласно результатам исследования IMPRESS и укороченного протокола, чтобы предотвратить серьезные нежелательные явления, рекомендуется избегать половой активности в течение 4 недель после инъекции. Предварительные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности лечения в острой фазе болезни Пейрони [1065, 1099, 1100, 1106–1108].

В заключение, клостридиальные коллагеназы представляют собой безопасный и доказанный метод лечения активной фазы болезни Пейрони. Кроме того, получены данные по возможному влиянию на прогрессирование активной фазы. Таким образом, показания к инъекциям клостридиальных коллагеназ могут быть расширены, хотя есть вероятность выраженного плацебо-эффекта. Также следует отметить, что в контролируемых исследованиях показана высокая эффективность тракции или моделирования, хотя публикации по модифицированным протоколам включали небольшое число пациентов и в большей части из них не было контрольной группы. По этой причине необходимо в полной мере информировать пациентов об эффективности и высокой стоимости лечения.

Предполагается, что клостридиальные коллагеназы могут быть также эффективны при выраженном искривлении, поскольку при уменьшении степени искривления можно выполнить пликацию вместо рассечения бляшки с пластикой белочной оболочки, которое чаще приводит к ЭД. Для подтверждения первичных результатов требуется провести дальнейшие исследования [1065, 1100].

Несмотря на недавнее сообщение об официальном отзыве продукта компанией с европейского рынка, рабочая группа приняла соглашение сохранять полную информацию и рекомендации по использованию клостридиальных коллагеназ у мужчин с болезнью Пейрони.

Интерферон α-2B

По данным исследований *in vitro*, ИФН-α-2b снижает пролиферацию фибробластов, синтез внеклеточного матрикса и коллагена фибробластами и улучшает процесс заживления в бляшке [1109]. Инъекции в бляшку (5 × 10⁶ единиц ИФН-α-2b в 10 мл физраствора 2 раза в неделю в течение 12 недель) позволяют уменьшить искривление полового члена, размер бляшки и ее плот-

ность, а также болевой синдром по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе ИФН- α -2В отмечалось улучшение параметров кровотока [1095, 1110, 1111]. Эффективность препарата не зависела от локализации бляшки. На фоне терапии у большинства пациентов отмечалось уменьшение искривления более чем на 20% вне зависимости от локализации бляшки [1112]. Учитывая легкую степень побочных эффектов, включая синусит и гриппоподобные симптомы, для профилактики которых эффективен прием НПВС перед введением ИФН- α -альфа-2В, и средний уровень доказательств, в настоящее время ИФН-альфа-2В рекомендован для лечения болезни Пейрони в стабильной фазе.

Стероиды, гиалуроновая кислота и ботулотоксин

В единственном слепом плацебоконтролируемом исследовании с введением в бляшку бетаметазона не показано изменений деформации полового члена, размера бляшки и боли во время эрекции [1113]. Нежелательные явления включают атрофию тканей, истончение кожи и иммуносупрессию [1114]. В ряде публикаций описано применение гиалуроновой кислоты при болезни Пейрони [1115–1118]. В нерандомизированном исследовании сравнивали введение гиалуроновой кислоты и верапамила в бляшку в острой фазе заболевания. Результаты свидетельствуют об уменьшении болевого синдрома, искривления и увеличении показателя шкалы МИЭФ [1117]. В РКИ показано, что дополнительный прием гиалуроновой кислоты внутрь повышает эффективность введения в бляшку: уменьшение искривления составило $7,8 \pm 3,9^\circ$, а размера бляшки – 3,0 мм (УД: 1b) [1118]. Поскольку введение ботулотоксина в бляшку оценивали лишь в одном исследовании, рабочая группа пришла к выводу, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные в поддержку данного метода [1119].

Плазма, обогащенная тромбоцитами

В экспериментальных исследованиях изучали эффективность введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при болезни Пейрони. Несмотря на отсутствие влияния на размер бляшки, отмечено увеличение соотношения между коллагеном 3-го и 1-го типа, а также между коллагеном и гладкими мышцами [1120]. В ряде клинических исследований с низким уровнем доказательности показано положительное влияние на выраженность искривления, показатель шкалы МИЭФ и PDQ, а также уменьшение размера бляшки (УД: 3) (табл. 28). В двух исследованиях наблюдалось снижение выраженности искривления и увеличение показателя шкалы МИЭФ, а в двух других публикациях – уменьшение размера бляшки и улучшение показателя шкалы PDQ. Тем не менее, эффективность метода остается недоказанной, и он по-прежнему рассматривается в качестве экспериментального.

Таблица 28. Результаты исследований плазмы, богатой тромбоцитами, при болезни Пейрони

Автор	Число пациентов	Возраст	Число инъекций	Показатель шкалы МИЭФ	Искривление	Уменьшение размера бляшки	Боль	Показатель шкалы PDQ
Virag и соавт. (2014)	13	57,5	4 (с гиалуроновой кислотой) (2 инъекции в месяц)	Улучшение у всех пациентов	30%	53%	Нет данных	Нет данных
Virag и соавт. (2017) [1122]	90	Нет данных	4 (2 инъекции в месяц)	+4,1	39,65%	-1,11 мм	Нет данных	Улучшение
Marcovici и соавт. (2018) [1123]	1	54	2	Нет данных	20%	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Matz и соавт. (2018) [613]	11	46	2,1	+4,14	Субъективное улучшение	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Notsek и соавт. (2019) [1124]	59	Нет данных	1	Улучшение	50%	50%	84%	Нет данных

8.2.3.1.3. Топическая терапия

Верапамил и Н-100 Gel

В настоящее время отсутствуют убедительные данные о достижении адекватной концентрации действующего вещества в белочной оболочке при топическом применении верапамила, геля Н-100 (в состав входят никардипин, супероксиддисмутаза и масло эму) или стероидов на ствол полового члена, включая использование ионтофореза (трансдермального введения препаратов за счет электродвижущей силы) [1125-1128]. По этой причине рабочая группа не рекомендует применять топическую терапию для лечения болезни Пейрони.

Дистанционная ударно-волновая терапия

Механическое растяжение, вызываемое НУВТ, стимулирует неоваскуляризацию и усиливает местное кровоснабжение [1071]. Механизм действия НУВТ при болезни Пейрони по-прежнему не изучен, но существуют две гипотезы. Согласно первой из них, происходит прямое повреждение и ремоделирование бляшки. По второй гипотезе, НУВТ способствует усилению кровоснабжения в зоне воздействия путем выделения тепла, что приводит к воспалительной реакции с увеличением макрофагальной активности, лизисом бляшки и ее последующим рассасыванием [1129, 1130].

В четырех РКИ и метаанализе [1131-1135] оценивали эффективность НУВТ в лечении болезни Пейрони. В трех исследованиях использовали плацебо-контроль, а в другом сравнивали НУВТ в режиме монотерапии и комбинированную терапию НУВТ и ФДЭ-5 (тадалафил) [1129].

Во всех исследованиях показано уменьшение болевого синдрома, но степень искривления полового члена и размер бляшки не изменились. Критерии включения сильно различались, поэтому необходимо провести дальнейшие исследования. Результаты представлены в табл. 29.

Таблица 29. Результаты исследований низкоинтенсивной ударно-волновой терапии при болезни Пейрони

Автор/год	Число пациентов в основной/контрольной группе	Критерии включения	Метод сравнения	Наблюдение	Протокол лечения
Palmieri и соавт., 2009 [1131]	50/50	Длительность < 12 месяцев. Ранее не проводилось лечение	Плацебо-терапия	6 месяцев	1 сеанс в неделю × 4 недели 2000 ударных волн, 0,25 мДж/мм ² , 4 Гц
Chitale и соавт., 2010 [1132]	16/20	Стабилизация > 6 месяцев. Ранее не проводилось лечение	Плацебо-терапия	6 месяцев	1 сеанс в неделю × 6 недель. Другие параметры не указаны
Palmieri и соавт., 2011 [1133]	50/50	Длительность < 12 месяцев. Болезненная эрекция. Наличие ЭД	УВТ + тадалафил 5 мг 1 р/сут	6 месяцев	1 сеанс в неделю × 4 недели 2000 ударных волн, 0,25 мДж/мм ² , 4 Гц
Hatzichristodoulou и соавт., 2013 [1134]	51/51	Стабилизация > 3 месяцев. Неэффективность ранее проводимой пероральной терапии	Плацебо-терапия	1 месяц	1 сеанс в неделю × 6 недель 2000 ударных волн, 0,29 мДж/мм ²

Тракционные устройства

В литературе описаны возможные механизмы модификации болезни Пейрони на фоне тракционной терапии, включая ремоделирование коллагена посредством снижения активности миофибробластов и повышение регуляции матриксной металлопротеиназы [1136, 1137].

Цели тракционной терапии включают нехирургическую коррекцию искривления, увеличение окружности и восстановление потери длины, что является очень привлекательным для пациентов с болезнью Пейрони. Однако в литературе представлено недостаточно данных из-за небольшого количества пациентов в исследованиях (всего 267), различий в дизайне и нестандартизированных критериев включения и исключения, вследствие чего невозможно сделать выводы по эффективности данного метода [1138-1142].

Большинство включенных пациентов в последующем получали дополнительное лечение с целью уменьшения степени искривления для удовлетворительного полового акта. Более того, в исследованиях не проводилось систематической оценки влияния тракционных устройств у пациентов с кальцифицированными бляшками, деформациями по типу «песочных часов» или винта,

при которых тракционная терапия должна быть менее эффективна. Тракционная терапия может вызывать дискомфорт и неудобство из-за длительного применения (от 2 до 8 часов в день), но она хорошо переносится мотивированными пациентами. Лечение не сопровождается серьезными нежелательными явлениями, включая изменения кожи, изъязвления, гипестезию или снижение ригидности [1140, 1143].

Таким образом, тракционная терапия выглядит эффективной и безопасной при болезни Пейрони, но к настоящему времени не получено убедительных данных, чтобы дать рекомендации в отношении монотерапии при болезни Пейрони.

Таблица 30. Результаты исследований тракционных устройств в режиме монотерапии

Автор/год	Тип исследования	Устройство	Число пациентов	Длительность сеанса
Levine и соавт. (2008)	Пилотное проспективное неконтролируемое	Fast Size®	10	2–8 часов 6 месяцев
Gontero и соавт. (2009)	Проспективное неконтролируемое исследование II фазы	Andropenis®	15	> 5 часов 6 месяцев
Martinez-Salamanca и соавт. (2014)	Проспективное контролируемое исследование с открытым приемом Пациенты с острой фазой	Andropenis®	96 55 (болезнь Пейрони) 41 (группа наблюдения)	6–9 часов (4,6 часа в день) 6 месяцев
Moncada и соавт. (2018)	Многоцентровое контролируемое исследование Пациенты с хронической фазой	Penimaster®PRO	80 41 (тракционная терапия) 39 (контрольная группа)	3–8 часов 3 месяца
Ziegelmann и соавт. (2019) [1142]	Рандомизированное проспективное слепое исследование Пациенты с хронической фазой и контрольная группа в соотношении 3:1	Restorex®	110	30–90 минут в день 3 месяца

Вакуумная терапия

Вакуумная терапия способствует расширению кавернозных синусов, снижению ретроградного венозного оттока и повышению артериального притока [1144]. Кроме того, вакуумная терапия влияет на интракорпоральные молекулярные маркеры, вызывая снижение уровня фактора, индуцируемого гипоксией 1α, трансформирующего фактора роста b1, коллагеназы и ингибирует апоптоз, а также повышает активность эндотелиальной NO-синтазы и гладкомышечного актина-α, играющего роль в патогенезе болезни Пейрони [1145]. Только в одной публикации описана эффективность вакуумной терапии в режиме монотерапии для механического растяжения полового члена у пациентов с искривлением, поэтому требуются дальнейшие исследования [1146].

8.2.3.1.4. Мультимодальное лечение

В литературе описана эффективность комбинации различных пероральных препаратов в острой фазе болезни Пейрони. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по тому, какие препараты комбинировать и в каких дозах; кроме того, не проводилось сравнения различных комбинаций.

В исследовании с длительным наблюдением показана эффективность мультимодальной консервативной терапии (инъекции верапамила в комбинации с антиоксидантами и топическим применением диклофенака) при болезни Пейрони. Авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия позволяет уменьшить болевой синдром в большей степени, чем монотерапия верапа-

милом [1145]. Кроме того, в контролируемых исследованиях оценивали комбинированные протоколы, включая инъекционные методы, например введение кlostридиальных коллагеназ. Также описано дополнительное использование тракционной и вакуумной терапии, однако в литературе представлено недостаточно данных [1147].

Тракционную терапию оценивали в качестве дополнительного метода к введению ИФН, верапамила или кlostридиальных коллагеназ в бляшку [1085, 1148, 1149]. В этих исследованиях не показано изменения длины полового члена или степени искривления, за исключением анализа подгрупп, по данным которого при использовании тракционного устройства >3 часов в день длина увеличилась на 0,4 см [1149]. В метаанализе, в котором сравнивали эффективность тракционной терапии в качестве дополнительного метода к хирургическому лечению или инъекционной терапии, среднее увеличение длины полового члена в растянутом состоянии по сравнению с контрольной группой составило 1 см. При этом не наблюдалось различий между группами по изменению степени искривления [1150].

Опубликованные данные по комбинированной терапии кlostридиальными коллагеназами и вакуумной терапии в период между инъекциями свидетельствуют об уменьшении средней степени искривления (-17°) и увеличении длины полового члена (+0,4 см) после лечения. При этом невозможно определить изолированный эффект вакуумной терапии из-за отсутствия контрольной группы [1102, 1150].

Кроме того, комбинация ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил 25 мг 2 раза в сутки) после инъекции кlostридиальных коллагеназ (укороченный протокол в сочетании с вакуумной терапией) превосходит по эффективности введение кlostридиальных коллагеназ в режиме монотерапии в уменьшении степени искривления и улучшении эректильной функции. Необходимо провести дальнейшие исследования для внешней валидации результатов.

8.2.3.1.5. Резюме по данным литературы по консервативному лечению болезни Пейрони

Резюме по данным литературы	УД
Консервативное лечение болезни Пейрони показано в большей степени больным с ранней стадией заболевания для уменьшения выраженности симптомов и профилактики прогрессирования	3с
В литературе не представлено убедительных данных по эффективности пероральной терапии ацетиловыми эфирами карнитина, витамином Е, калия парааминобензоатом (rotaba) и пентоксифиллином	3с
Пероральный прием тамоксифена не рекомендуется из-за побочных эффектов	3с
Для купирования боли в острой фазе болезни Пейрони показаны НПВС	5
Вследствие противоречивых результатов введение блокаторов кальциевых каналов (верапамила и нифедипина) в бляшку не рекомендуется	1b
Введение кlostридиальных коллагеназ в бляшку позволяет уменьшить степень искривления, ширину и длину бляшки у пациентов со стабилизацией заболевания	1b
Введение ИФН в бляшку позволяет уменьшить степень искривления, размер и плотность бляшки, а также интенсивность болевого синдрома	2b
Введение стероидов в бляшку не рекомендуется из-за побочных эффектов, включая атрофию тканей, истончение кожи и иммуносупрессию	3с
В литературе не представлено убедительных данных по эффективности введения в бляшку гиалуроновой кислоты или ботулотоксина	3с
Введение гиалуроновой кислоты в бляшку позволяет уменьшить болевой синдром, степень искривления и показатель шкалы МИЭФ	2b
Комбинация приема гиалуроновой кислоты внутрь и введения в бляшку способствует уменьшению степени искривления и размера бляшки	1b
В литературе не представлено убедительных данных о том, что при топическом применении препаратов на ствол полового члена создается достаточная концентрация активного вещества в белочной оболочке	3с
Применение ионтофореза не рекомендуется из-за отсутствия данных по эффективности	3с
НУВТ показана для уменьшения боли в половом члене, но она не влияет на степень искривления и размер бляшки	2b
Тракционная терапия в режиме монотерапии или в комбинации с инъекционной терапией в рамках мультимодального подхода позволяет уменьшить искривление и увеличить длину полового члена, хотя в исследованиях были методологические ограничения	3с

8.2.3.1.6. Рекомендации по консервативному лечению болезни Пейрони

Рекомендации	СР
Консервативное лечение болезни Пейрони показано в большей степени больным с противопоказаниями или нежеланием проводить хирургическую коррекцию	Сильная
Перед началом лечения необходимо обсудить с пациентом все доступные варианты и ожидаемые результаты	Сильная
Для лечения болезни Пейрони не показана пероральная терапия витамином Е, калия парааминобензоатом (potaba), тамоксифеном, пентоксифиллином, колхицином и ацетиловыми эфирами карнитина	Сильная
Для купирования болевого синдрома в острой фазе болезни Пейрони показаны НПВС	Сильная
Для купирования болевого синдрома в острой фазе болезни Пейрони показана НУВТ	Слабая
Для лечения сопутствующей ЭД или в тех случаях, когда деформация затрудняет проведение полового акта, с целью улучшения пенетрации показаны ингибиторы ФДЭ-5	Слабая
Пациентам со стабильным дорзальным или латеральным искривлением $>30^\circ$, которые обращаются за малоинвазивным лечением, показано введение в бляшку ИФН- α -2b	Сильная
Введение клостридиальных коллагеназ в бляшку показано пациентам со стабильным дорзальным или латеральным искривлением $>30^\circ$, которые обращаются за нехирургическим лечением. Следует учитывать выраженный эффект плацебо	Сильная
Введение стероидов в бляшку для уменьшения искривления, размера бляшки или боли в половом члене не показано	Слабая
Не рекомендуется вводить в бляшку плазму, обогащенную тромбоцитами, или гиалуроновую кислоту как в виде монотерапии, так и в комбинации с приемом внутрь для снижения выраженности искривления полового члена, размера бляшки или выраженности болевого синдрома вне рамок клинических исследований	Слабая
НУВТ не показана для уменьшения искривления и размера бляшки	Сильная
Тракционные и вакуумные устройства позволяют уменьшить деформацию в рамках мультимодального подхода, хотя в литературе не представлено убедительных данных	Слабая

8.2.3.2. Хирургическое лечение

Хотя консервативное лечение болезни Пейрони в большинстве случаев позволяет купировать боль при эрекции, только у небольшой части мужчин половой член выпрямляется в достаточной степени. Целью оперативного лечения является коррекция искривления. Хирургическое лечение показано пациентам с выраженным искривлением полового члена, которое препятствует проведению удовлетворительного полового акта и вызывает беспокойство. Его можно проводить только при стабилизации заболевания в течение 3–6 месяцев (или 9–12 месяцев после начала заболевания) [1048, 1057, 1151]. Кроме этого, существуют другие показания для хирургического лечения, например неэффективность консервативной или медикаментозной терапии, бляшка(и) большого размера или предпочтения пациента, когда наступила хроническая фаза [1152, 1153].

Перед планированием реконструктивных операций рекомендуется фиксировать размер и локализацию бляшек, степень искривления, наличие сложных деформаций (по типу винта, «песочных часов»), длину полового члена, а также наличие или отсутствие ЭД. Также следует обсуждать с пациентом возможные цели и осложнения хирургической коррекции, чтобы он мог принять информированное решение [1151]. Особое внимание при консультировании необходимо уделить риску укорочения полового члена, развитию ЭД, снижению чувствительности, рецидиву искривления, наличию пальпируемых узлов и шовного материала под кожей и необходимости одновременного проведения обрезания. Кроме того, следует обсудить вероятность резидуального искривления и риск уменьшения длины полового члена после операций по укорочению белочной оболочки [1057, 1154]. Выбор метода хирургического лечения зависит от длины полового члена, степени искривления и эректильной функции, включая эффективность фармакотерапии при ЭД [1057]. При консультировании перед операцией следует учитывать ожидания больного. Основной целью хирургического лечения является создание «функционально прямого» полового члена. Необходимо правильно информировать пациента, чтобы получить максимальную удовлетворенность после лечения [1151, 1155].

При болезни Пейрони проводятся три основных типа операций: i) по укорочению белочной оболочки; ii) по удлинению белочной оболочки и iii) установка пенильных протезов с или без дополнительного выпрямления полового члена при наличии сопутствующей ЭД и резидуального искривления [1156, 1157].

Операции по укорочению белочной оболочки приводят к выпрямлению полового члена за счет укорочения более длинной выпуклой стороны полового члена. Операции по удлинению белочной оболочки проводятся на вогнутой стороне после рассечения или частичного иссечения бляшки и закрытия дефекта трансплантатом. Хотя в клинической практике операции по удлинению в редких случаях позволяют увеличить длину полового члена на длительное время, их цель заключается в минимизации укорочения, связанного с пликацией белочной оболочки, а также коррекции сложной деформации. В клинической практике удлинение белочной оболочки часто проводится в комбинации с пликацией или укорочением на противоположной стороне для коррекции резидуального искривления [1158]. Наконец, пациентам с болезнью Пейрони и ЭД при неэффективности медикаментозной терапии показана имплантация пенильных протезов с коррекцией искривления, включая дополнительные методики (моделирование, пликация или рассечение/иссечение с замещением дефекта белочной оболочки).

При всех типах операций стандартным подходом является ретракция кожи полового члена с обрезанием (как способ профилактики послеоперационного фимоза), хотя описаны различные модификации. Только в одном исследовании показано, что обрезание требуется не во всех случаях (например, при нормальном состоянии крайней плоти до операции) [1159]. Описаны техники без ретракции кожи полового члена с целью профилактики ишемии и лимфатических осложнений после обрезания подвечным доступом [1160, 1161].

К настоящему времени не разработано стандартизированных опросников для оценки результатов хирургического лечения. В литературе практически не опубликовано хорошо спланированных проспективных исследований, а представленные результаты имеют низкую убедительность. Большинство данных получены в ретроспективных, несравнительных и нерандомизированных исследованиях или на основе мнения экспертов [1057, 1162]. По этой причине необходимо с осторожностью оценивать результаты хирургического лечения.

8.2.3.2.1. Операции по укорочению белочной оболочки

Данные операции показаны пациентам с хорошей эректильной функцией, достаточной длиной полового члена, без сложных деформаций (по типу «песочных часов» или винта с сужением) и искривления тяжелой степени. Описаны различные методики, которые можно классифицировать как эксцизионные, инцизионные и пликацию.

В 1965 г. Несбит впервые описал эллипсоидное иссечение белочной оболочки на уровне неэластического сегмента кавернозных тел при врожденном искривлении полового члена [1163]. Позднее эта операция стала эффективным методом лечения болезни Пейрони [1164]. Методика заключается в выполнении эллипсоидных разрезов белочной оболочки длиной 5–10 мм или около 1 мм на каждые 10° искривления. Операция Несбита дает прекрасные ближайшие и отдаленные результаты [1165–1169]. В нерандомизированных исследованиях описано несколько модификаций операции Несбита (частичное иссечение белочной оболочки вместо классической краевой резекции; обратный U-образный разрез) с сопоставимыми результатами [1170–1174].

Операция Yachia основана на принципиально иной концепции, а именно на технике Хайнке–Микулича. Несколько продольных разрезов белочной оболочки ушиваются в поперечном направлении для укорочения выпуклой стороны полового члена. Эта техника, впервые описанная Lemberger в 1984 г., была популяризирована в 1990 г. Yachia, который описал серию из 10 пациентов [1175–1180].

Методики пликации технически проще. Они заключаются в выполнении одной или нескольких пликаций без рассечения или иссечения белочной оболочки с целью снижения риска повреждения веноокклюзивного механизма [1059, 1181–1197]. Другая модификация, известная как метод «16 точек», основана на пликации белочной оболочки по технике Essed–Schroeder в два ряда по 8 точек, с большим или меньшим натяжением в зависимости от степени искривления [1174, 1198–1200]. Нерассасывающиеся швы позволяют снизить риск рецидива искривления (мнение рабочей группы). Результаты и удовлетворенность сопоставимы с показателями для рассечения/иссечения белочной оболочки.

После укорочения белочной оболочки более чем у 85% больных достигается полное выпрямление полового члена. В редких случаях (около 10%) наблюдается рецидив искривления и снижение чувствительности с минимальным риском развития ЭД. Укорочение полового члена остается самым частым осложнением данных операций. Примерно у 22–69% пациентов укорочение не превышает 1–1,5 см, редко приводя к сексуальной дисфункции. Больные часто описывают более выраженное уменьшение длины полового члена, чем это есть на самом деле. Именно поэтому рекомендуется измерять и фиксировать длину полового члена до и после операции по выпрямлению полового члена, вне зависимости от используемой техники (табл. 31).

Как указано выше, в ретроспективных исследованиях описано множество методик с небольшими модификациями. В большинстве случаев не проводилось сравнения разных операций, и уровень доказательств не позволяет рекомендовать какую-либо из методик

Таблица 31. Результаты несравнительных исследований по укорочению белочной оболочки при болезни Пейрони [1059, 1170–1197]

	Операции по укорочению белочной оболочки				
	Несбита	Модифицированная техника Несбита	Yachia	Техника «16 точек»/модификация	Простая пликация
Число пациентов/исследований	652/4	387/5	150/6	285/5	1068/18
Выраженное укорочение полового члена (%) ^{*†}	8,7% (5–39)	3,2% (0–13)	3,5% (0–10)	5,9% (0–6)	8,9% (0–55)
Укорочение полового члена любой степени (%) [*]	21,8% (9–39)	58,1% (23–74)	69% (47–97)	44,6% (40–52)	33,4% (0–90)
Выпрямление полового члена (%) [*]	88,5% (86–100)	97,6% (92–100)	95,5% (93–100)	96,9% (95–100)	94,7% (85–100)
Развитие ЭД после операции (%) [*]	6,9% (0–17)	3% (0–13)	9,6% (0–13)	3,8% (0–13)	8,1% (0–38)
Гипестезия полового члена (%) [*]	11,8% (2–60)	5,6% (0–31)	1% (0–3)	8,2% (6–13)	9% (0–47)
Общая удовлетворенность	83,5% (76–88)	95,4% (87–100)	86,8% (78–100)	94% (86–100)	86,4% (52–100)
Наблюдение (месяцы) [*]	(69–84)	(19–42)	(10–24)	(18–71)	(12–141)

^{*} Данные представлены в виде средней взвешенной.

[†] Определяется как искривление > 30°. В скобках указан диапазон.

8.2.3.2.2. Операции по удлинению белочной оболочки

Данные операции предпочтительны у пациентов с сильным укорочением полового члена, выраженным искривлением и/или сложными деформациями (по типу «песочных часов» или винта), но без исходной ЭД. Выраженным считается искривление более 60°. Хотя не проводилось исследований по валидации данного показателя, его можно использовать для консультирования пациентов и планирования операций. Остается противоречивым, что данный порог позволяет прогнозировать результаты лечения (консенсус рабочей группы). Операции по удлинению белочной оболочки включают разрез по короткой (вогнутой) стороне полового члена в точке максимального искривления, как правило совпадающей с локализацией бляшки, для увеличения длины этой стороны и создания дефекта белочной оболочки, который закрывается трансплантатом. Полное удаление или иссечение бляшки связано с высокой частотой ЭД из-за развития венозной утечки, но в случае выраженной кальцификации частичное иссечение выглядит допустимым [1201, 1202]. Необходимо информировать пациентов о значительном риске развития ЭД (до 50%) [1154].

С 1974 г., когда опубликовано первое исследование по использованию кожного трансплантата, предложено большое количество различных материалов [1203]. Идеальный трансплантат должен быть устойчивым к растяжению, гибким (но не чрезмерно, чтобы не появились мешковидные расширения), экономически целесообразным, удобным для манипуляций и фиксации. Кроме того,

операция должна быть малотравматичной, особенно при использовании аутологических трансплантатов. К сожалению, к настоящему времени не найден идеальный материал для пластики. В исследованиях не сравнивали различные типы трансплантатов и биоматериалов. Большинство публикаций представлены одноцентровыми ретроспективными исследованиями, поэтому нельзя рекомендовать какой-либо один трансплантат [1204]. Частота ЭД после пластических операций может достигать 50%. Наличие ЭД до операции, использование более крупных трансплантатов, возраст старше 60 лет и вентральное искривление считаются плохими прогностическими факторами функциональных результатов [1157]. Пациентов необходимо информировать о риске укорочения полового члена, хотя он ниже, чем при операции Несбита, Yachia или других видах пликаций [1156]. После операции часто развивается гипестезия полового члена (3–52%), поскольку при дорзальном искривлении в большинстве случаев повреждаются СНП. По данным проспективного исследования, потерю чувствительности любой степени в течение недели отмечали 21%, месяца – 21%, 6 месяцев – 8%, 12 месяцев – 3% пациентов [1205]. Использование геометрических принципов, предложенных Egidio, позволяет определить точную локализацию разреза, а также форму и размер пластического материала [1206].

Трансплантаты при болезни Пейрони можно классифицировать на 4 типа (табл. 32) [1049]:

- аутологичные трансплантаты от самого пациента. Включают дерму, вену, височную фасцию, широкую фасцию, влагалищную оболочку, белочную оболочку и слизистую щеки;
- аллографты забирают от трупного донора. К ним относят перикард, широкую фасцию и твердую мозговую оболочку;
- ксенографты: забирают из различных тканей животных, включая бычий перикард, подслизистый слой кишечника свиньи, бычью и свиную дерму и TachoSil® (матрикс конского коллагена);
- синтетические трансплантаты: Dacron® и Gore-Tex®.

Использование аутологических трансплантатов связано с осложнениями при заборе. После кожные трансплантаты не обладают растяжимостью, после пластики часто развивается веноокклюзивная ЭД (20%). По этой причине они не используются в современных исследованиях [1203, 1204, 1207–1217]. Венозные трансплантаты теоретически позволяют сохранить контакт между эндотелием при фиксации к кавернозным телам. Чаще всего используется большая подкожная вена [1218–1233]. В ряде случаев при обширных дефектах белочной оболочки может потребоваться более одного разреза. Белочная оболочка имеет прекрасные гистологические свойства, но также и некоторые недостатки: максимальный размер, риск ослабления поддерживающих структур полового члена и усложнение последующих операций (имплантация пенильных протезов) [1234–1236]. Влагалищную оболочку легко выделять, и она практически не уменьшается в размере из-за низких метаболических потребностей. С целью повышения эффективности можно использовать сосудистый лоскут [1237–1241]. При заборе слизистой щеки получены хорошие ближайшие результаты, поскольку фиксация подслизистого слоя на кавернозных телах способствует питанию и быстрому приживлению трансплантата [1242–1248].

В настоящее время не рекомендуется использовать трупную твердую мозговую оболочку из-за риска инфицирования [1249, 1250]. Трупный перикард (Tutoplast®) дает хорошие результаты, обеспечивает высокую прочность и эластичность/растяжение во всех направлениях на 30% [1139, 1202, 1213, 1251, 1252]. Трупная или аутологичная широкая или височная фасция биологически стабильны и обладают механическим сопротивлением [1253–1255].

В последние годы стали более популярными ксенографты. Подслизистый слой тонкой кишки (SIS, ксеногенный трансплантат на основе коллагена I типа, полученный из подслизистого слоя тонкой кишки свиней) стимулирует регенерацию тканей и поддерживает рост эндотелиальных клеток, что приводит к формированию структурно и функционально похожей ткани [1256–1265]. Как указано выше, перикард (в этом случае бычий) обладает сопротивлением к тракции и адаптируемостью, а также хорошо приживается [1233, 1266–1269]. Пластика коллагеновой губкой (TachoSil®) имеет несколько преимуществ, включая уменьшение времени операции, простую хирургическую технику и дополнительный гемостатический эффект [1270–1275].

Учитывая повышенный риск инфицирования, вторичного воспаления, приводящего к фиброзу, контрактуры трансплантата и возможных аллергических реакций, не рекомендуется использовать синтетические трансплантаты, включая полиэстер (Dacron®) и политетрафторэтилен (Gore-Tex®) [1178, 1276–1279].

Ряд авторов рекомендуют для улучшения функциональных результатов проводить послеоперационную реабилитацию полового члена. Например, описана вакуумная и тракционная терапия для профилактики потери длины полового члена до 1,5 см [1280]. Кроме того, ежедневный прием на ночь ингибиторов ФДЭ-5 позволяет усилить ночные эрекции, кровоснабжение трансплантата и минимизировать развитие ЭД [1281]. После заживления раны рекомендуется проводить массаж и растяжение полового члена.

Таблица 32. Результаты несравнительных исследований по удлинению белочной оболочки при болезни Пейрони [1139, 1178, 1202, 1203, 1207-1275, 1282, 1283]

	Год публикации	Число пациентов/ исследований	Эффективность (%)*	Выпрямление полового члена (%)*	Развитие ЭД (%)*	Наблюдение (месяцы)*
Аутологичные трансплантаты						
Дерма	1974–2019	718/12	81,2% (60–100)	59,9% (40–75)	20,5% (7–67)	6–180
Венозный трансплантат	1995–2019	690/17	85,6% (67–100)	32,7% (0–100)	14,8% (0–37)	12–120
Белочная оболочка	2000–2012	56/4	85,2% (75–90)	16,3% (13–18)	17,8% (0–24)	6–41
Влагалищная оболочка	1980–2016	76/5	86,2% (66–100)	32,2% (0–83)	9,6% (0–41)	12–60
Височная/ широкая фасция	1991–2004	24/2	100%	0%	0%	3–10
Слизистая щеки	2005–2016	137/7	94,1% (88–100)	15,2% (0–80)	5,3% (0–10)	12–45
Аллографты (трупные)						
Перикард	2001–2011	190/5	93,1% (56–100)	23,1% (0–33)	37,8% (30–63)	6–58
Широкая фасция	2006	14/1	78,6%	28,6%	7,1%	31
Твердая мозговая оболочка	1988–2002	57/2	87,5%	30%	17,4% (15–23)	42–66
Ксенографты						
Подслизистый слой кишечника свиньи	2007–2018	429/10	83,9% (54–91)	19,6% (0–66)	21,9% (7–54)	9–75
Бычий перикард	2002–2020	318/6	87,4% (76,5–100)	20,1% (0–79,4)	26,5% (0–50)	14–67
Бычья дерма	2016	28/1	93%	0%	25%	32
Свиная дерма	2020	19/1	73,7%	78,9%	63%	85
TachoSil®	2002–2020	529/7	92,6% (83,3–97,5)	13,4% (0–93)	13% (0–21)	0–63

* Данные представлены в виде средней взвешенной. В скобках указан диапазон.

В таблицах 31 и 32 представлены результаты операций по укорочению и удлинению белочной оболочки. Необходимо подчеркнуть, что к настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы оценивали хирургическое лечение болезни Пейрони. Операции по удлинению белочной оболочки связаны с высоким риском ЭД [1057]. Рецидив искривления может быть связан с проведением операции до стабилизации заболевания, реактивацией болезни Пейрони и использованием рассасывающихся швов (например, викрила), которые теряют свою силу до развития фиброза, позволяющего удерживать ткани. В связи с этим рекомендуется использовать только нерассасывающиеся или медленно рассасывающиеся швы (например, PDS). Проблема необходимости укрывать швы во избежание проблемного раздражения кожи полового члена решается при использовании медленно

рассасывающихся швов (например, PDS) [1165]. Любая хирургическая операция, при которой проводится мобилизация дорзального СНП, может осложниться снижением чувствительности полового члена, что обычно связано с нейропраксией из-за повреждения сенсорных дорзальных нервов. Это осложнение встречается, как правило, при коррекции самой часто встречающейся дорзальной деформации с удлинением белочной оболочки либо при пластике более редкого вентрального искривления [1156].

8.2.3.2.3. Имплантация пенильных протезов

К имплантации пенильных протезов обычно приступают при лечении болезни Пейрони у мужчин с ЭД, особенно при отсутствии эффекта от ингибиторов ФДЭ-5 или интракавернозных инъекций [1057]. Хотя надувные протезы считаются более эффективными в общей популяции пациентов с ЭД, полужесткие протезы дают сопоставимые показатели удовлетворенности [1057, 1284, 1285]. По данным литературы, разные виды протезов не отличаются по эффективности [1286]. Хирург может и должен рекомендовать оптимальный вид протеза, но окончательный выбор остается за пациентом [692].

У большинства мужчин с искривлением легкой и средней степени имплантация цилиндрических протезов дает прекрасные результаты [1231, 1287]. При остаточном искривлении $<30^\circ$ дальнейшая коррекция не рекомендуется, поскольку протезы будут выступать в роли экстендеров, что приведет к полному выпрямлению полового члена в течение 6–9 месяцев. В случаях деформации $>30^\circ$ методом первой линии является интраоперационное моделирование полового члена над максимально надутыми протезами (сгибаемыми вручную на противоположной от искривления стороне в течение 90 секунд; при этом часто появляется «хруст») [1288, 1289]. Если после этого маневра сохраняется искривление $>30^\circ$, следующим этапом необходимо выполнить разрез белочной оболочки с пластикой коллагеновой губкой (или без пластики при небольшом размере дефекта) или рассечь бляшку и выполнить пластику [1290–1295]. При большом размере дефекта его необходимо закрывать с использованием различных материалов (описаны выше), что будет препятствовать выпячиванию и рецидиву деформации из-за рубцевания дефекта [1296]. Риск осложнений (инфекционных, механических поломок) не превышает показатели в общей популяции. Следует помнить о небольшом риске перфорации уретры (3%) у пациентов с «моделированием» полового члена над протезами [1288].

В отдельных случаях с запущенными формами болезни Пейрони, ЭД и выраженным укорочением полового члена показано удлинение белочной оболочки с одновременной имплантацией протезов и восстановлением длины, например, по технике «скольжения» [1297]. Хотя данная техника не рекомендуется после описания некроза головки из-за одновременного выделения СНП и уретры, недавно описаны новые подходы, включая MoST (модифицированная техника скольжения), MUST (Multiple-Slit техника) или MIT (техника нескольких разрезов). Данные операции должны выполняться хирургами с большим опытом, работающими в высокоспециализированных центрах, после тщательного консультирования больного [1298–1301].

Хотя показатели удовлетворенности после установки пенильных протезов в общей популяции достаточно высокие, у пациентов с болезнью Пейрони они значительно ниже. Тем не менее после хирургического лечения снижается частота депрессии (с 19,3 до 10,9%) [1302]. Основная причина неудовлетворенности после имплантации протезов в общей популяции заключается в укорочении полового члена. По этой причине необходимо информировать пациентов с болезнью Пейрони, что пенильные протезы не предназначены для восстановления длины полового члена [1302, 1303].

8.2.3.2.4. Резюме по данным литературы по хирургическому лечению искривления полового члена

Резюме по данным литературы	УД
Хирургическое лечение болезни Пейрони показано только пациентам со стабильной фазой и функциональными нарушениями	2b
У пациентов с сопутствующей ЭД при неэффективности медикаментозной терапии методом выбора является установка пенильных протезов с или без дополнительных маневров для выпрямления полового члена	2a
В остальных случаях при выборе операции по укорочению или удлинению белочной оболочки необходимо учитывать длину полового члена, ригидность эрекции, степень искривления, наличие сложных деформаций и выбор пациента	3

8.2.3.2.5. Рекомендации по хирургическому лечению искривления полового члена

Рекомендации	СР
Хирургическое лечение болезни Пейрони показано при стабилизации в течение не менее 3 месяцев (без болевого синдрома или прогрессирующего искривления) и обычно проводится через 12 месяцев после появления симптомов, если деформация мешает жить половой жизнью	Сильная
Перед операцией необходимо оценить длину полового члена, степень искривления, эректильную функцию (включая эффективность фармакотерапии при ЭД) и ожидания пациента	Сильная
Операции по укорочению белочной оболочки считаются методом первой линии при врожденном искривлении полового члена и болезни Пейрони у пациентов с достаточной длиной и ригидностью полового члена, небольшим искривлением и отсутствием специфических деформаций (по типу «песочных часов», винта). Тип операции зависит от предпочтений хирурга и пациента, поскольку не показано превосходства какого-либо из методов	Сильная
Пластика с использованием трансплантата является предпочтительным методом у пациентов с нормальной эрекцией, недостаточной длиной полового члена, тяжелым искривлением и наличием специфических деформаций (по типу «песочных часов», винта). Тип трансплантата зависит от предпочтений хирурга и пациента, поскольку не показано превосходства какого-либо из материалов	Слабая
Необходимо с осторожностью применять технику скольжения, поскольку она связана с высоким риском серьезных осложнений (например, некроза головки)	Сильная
При реконструктивных операциях по поводу болезни Пейрони не следует использовать синтетические трансплантаты	Сильная
Пациентам с болезнью Пейрони и ЭД при неэффективности фармакотерапии показана имплантация пенильных протезов с дополнительными маневрами (моделирование, пликация, рассечение или иссечение бляшки с пластикой трансплантатом)	Сильная

8.2.2.3. Лечебный алгоритм

Как указано выше, в активной фазе заболевания большинство методов лечения носят экспериментальный характер или не имеют убедительной научной базы. При болевом синдроме показаны НУВТ, тадалафил и НПВС. Тракционная терапия имеет хорошую эффективность в случае искривления или укорочения полового члена.

При стабилизации заболевания показаны инъекции в бляшку (преимущественно клостридиальных коллагеназ) или хирургическое лечение. Инъекции в бляшку позволяют сократить показания к операции или изменить технику, но они показаны только после тщательного информирования пациента, включая обсуждение экономической целесообразности.

Выбор оптимального метода хирургической коррекции искривления полового члена зависит от предоперационной оценки длины, степени искривления и состояния эректильной функции. При отсутствии сложной деформации и небольшом искривлении методом выбора остаются операции по укорочению белочной оболочки. Обычно такие показания имеются у больных с врожденным искривлением полового члена. При тяжелом искривлении или сложной деформации (по типу «песочных часов», винта), а также значительном укорочении полового члена больным с хорошей эректильной функцией (в особенности без лекарственной терапии) показаны операции по удлинению белочной оболочки с использованием вышеописанных трансплантатов. При наличии ЭД и отсутствии эффекта от фармакотерапии оптимальным вариантом считается имплантация надувных пенильных протезов с или без коррекции искривления полового члена (моделирование, пликация, рассечение или иссечение бляшки с пластикой трансплантатом). Алгоритм лечения представлен на рис. 11.

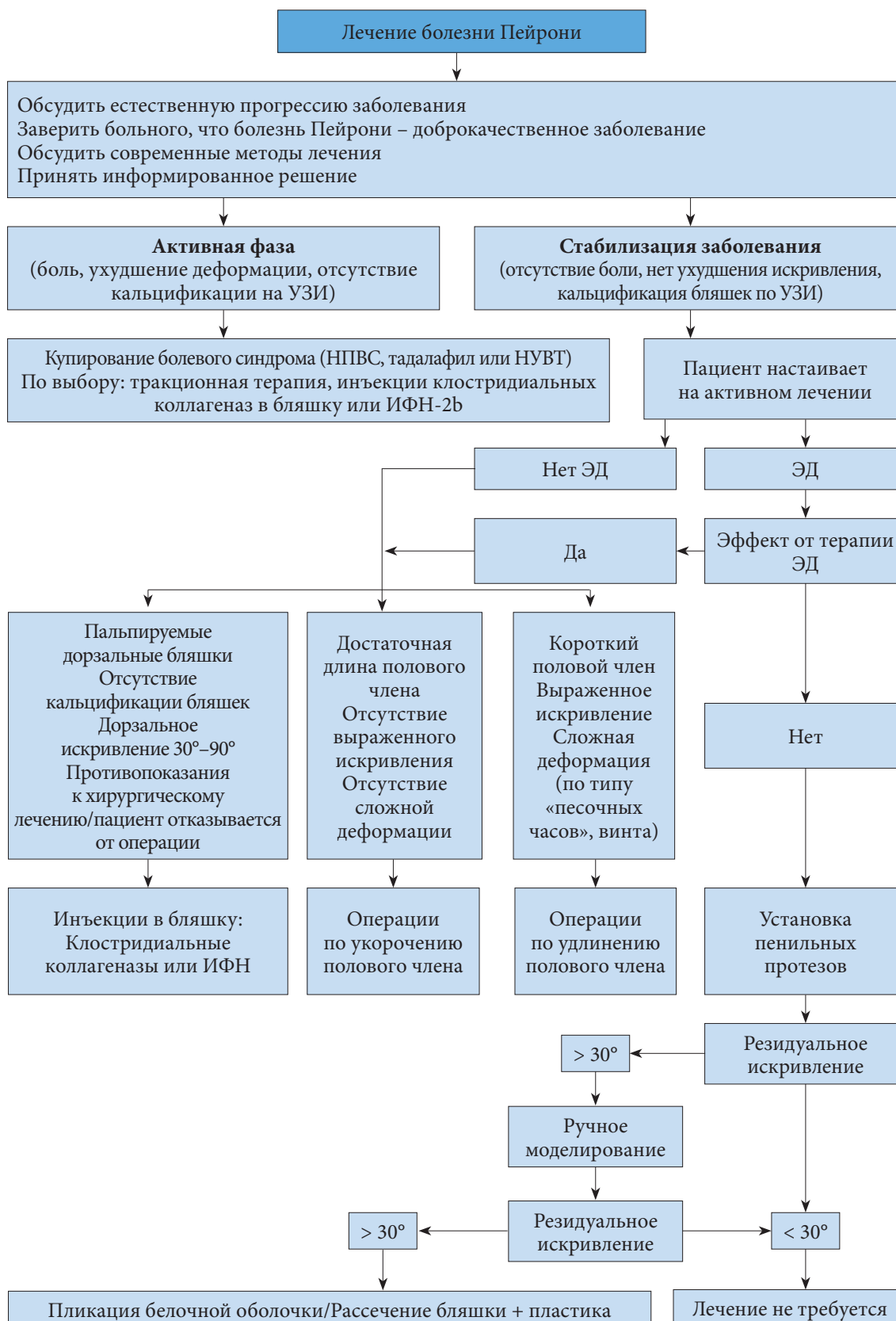


Рис. 11. Алгоритм лечения болезни Пейрони

9. Приапизм

Поиск данных и ограничения

Рабочая группа провела систематические обзоры по консервативному и хирургическому лечению ишемического и неишемического приапизма и отдельный обзор по ведению пациентов с приапизмом, связанным с серповидно-клеточной болезнью. Результаты систематических обзоров представлены ниже в рекомендациях, а здесь мы укажем основные ограничения включенных исследований.

В большинстве публикаций были аналогичные ограничения и методологические неточности: отсутствие опубликованных протоколов, контрольной группы, рандомизации и маскирования, ретроспективный характер, неполная информация по исходам и выборочное представление данных. Кроме того, в большинстве исследований была небольшая выборка, нестандартизированные характеристики и короткий период наблюдения (или он не описан). Как правило, в публикациях представлен опыт одного центра.

В литературе имеются различия в определении приапизма и исходов (разрешение и связанные с приапизмом осложнения) и лишь в части публикаций определения соответствовали четким критериям, установленным рабочей группой для систематического обзора. Как следствие, любые попытки сделать клинически значимые выводы и представить рекомендации, основанные на доказательствах, на основании систематического анализа литературы оказались трудной задачей. Данные ограничения отражают острую необходимость в четких и общепринятых определениях и исходах, которые в последующем будут применяться в исследованиях, чтобы можно было накопить убедительные научные данные и на их основе дать рекомендации для клинической практики.

Рабочая группа понимает ограничения, связанные с доказательствами, и в соответствии с подходом GRADE, введенным отделом рекомендаций EAU перед тем, как представить рекомендации в окончательном виде (за/против, слабая/сильная), также учитывался баланс преимуществ и недостатков, наряду с желаниями, взглядами и предпочтениями пациентов.

Приапизм определяется как продолжительная эрекция, не связанная с сексуальной стимуляцией, которая не проходит самостоятельно. Он разделяется на ишемический, неишемический и перемежающийся.

9.1. Ишемический приапизм (вено-окклюзивный, или приапизм низкого потока)

9.1.1. Эпидемиология, этиология, патофизиология и диагностика

Ишемический приапизм характеризуется длительной эрекцией, сопровождающейся ригидностью кавернозных тел и уменьшением артериального притока по кавернозной артерии или его отсутствием [1304]. Ишемический приапизм – это наиболее частая форма, составляющая более 95% всех случаев [1304, 1305]. Он обычно сопровождается болью, ригидной эрекцией и отсутствием или снижением интракавернозного артериального притока, хотя проксимально определяется компенсаторный высокоскоростной кровоток с небольшим кровотоком дистально [1306]. При ишемическом приапизме наблюдаются временные изменения метаболического обмена в кавернозных телах, постепенно приводящие к гипоксии, гиперкапнии, гликопении и ацидозу [1307, 1308].

Ишемический приапизм длительностью более 4 часов считается вариантом синдрома сдавления, поскольку повышается давление в ограниченном пространстве кавернозных тел, что в значительной степени нарушает циркуляцию крови в трабекулярной ткани. Синдром сдавления требует экстренного лечения для минимизации потенциально необратимых последствий, включая некроз гладких мышц, фиброз кавернозных тел и перманентную ЭД [1309, 1310]. Длительность приапизма представляет собой наиболее сильный прогностический фактор развития ЭД. Вмешательство через 48–72 часа обычно помогает разрешить эрекцию и уменьшить боль, но оказывает незначительное влияние на сохранение эректильной функции в отдаленном периоде [1311].

При гистологическом исследовании через 12 часов наблюдается отек кавернозных тел, прогрессирующий до некроза эндотелия синусоидов, оголения базальной мембраны и адгезии тромбоцитов к 24 часам. Через 48 часов можно обнаружить тромбы в кавернозных синусах и некроз гладких мышц с трансформацией в фибробласто-подобные клетки [1312]. Следовательно, через 48 часов происходят необратимые ишемические изменения. В исследовании типа «случай – контроль», в котором сравнивали биопсию кавернозных тел у пациентов с приапизмом длительностью 48–72 часа и аутопсийное исследование ткани полового члена, показана меньшая пропорция гладких мышечных волокон с увеличением количества эластических волокон и коллагена [1309, 1313].

В отношении патофизиологии в большинстве случаев не выявляется специфической причины [1304, 1314]. Ишемический приапизм может развиваться у пациентов с серповидно-клеточной болезнью, гематологическими дискразиями, неопластическими синдромами и при использовании

различных препаратов (интракавернозная терапия простагландином E1) (табл. 33). Другой причиной является интракавернозное введение вазоактивных препаратов (0,4–35%) [585, 1304, 1309, 1315, 1316]. Комбинация на основе папаверина связана с самым высоким риском [1317], а при введении простагландина E1 частота приапизма не превышает 1% [1318].

По данным литературы, чаще всего лекарственно-индуцированный приапизм связан с антипсихотиками второго поколения (33,8%), другими препаратами (11,3%) и альфа-адреноблокаторами (8,8%) [1319]. После появления на рынке ФДЭ-5 описано несколько случаев приапизма [1304]. В исследовании FDA Adverse Reporting System Public Dashboard показано, что приапизм, вызванный ингибиторами ФДЭ-5, составляет всего 2,9% случаев лекарственно-индуцированного приапизма. При этом у большинства мужчин были другие факторы риска, поэтому остается непонятным, могут ли ингибиторы ФДЭ-5 сами по себе вызвать ишемический приапизм [1304]. Поскольку в большинстве случаев, когда приапизм развился после приема ингибиторов ФДЭ-5, имелись другие этиологические факторы, сами по себе эти препараты не рассматриваются в качестве отдельного фактора риска. Серповидно-клеточная болезнь – это наиболее частая причина ишемического приапизма в детском возрасте, составляющая до 63% случаев, а у взрослых она является этиологическим фактором в 23% случаев [1318], с пожизненной вероятностью развития ишемического приапизма 29–42% (УД: 4) [1318, 1320, 1321].

Механизм развития приапизма у мужчин с серповидно-клеточной болезнью включает нарушение функции нескольких сигнальных путей, что приводит к снижению ингибирования вазодилатации гладких мышц кавернозных тел под действием NO-синтазы и ROCK-сигнального пути, а также усиление окислительного стресса, связанного с сигнальным путем НАДФ-Н оксидазы. Избыточный уровень аденозина и повышенная регуляция опиорфинов в ответ на гипоксию снижают экспрессию и активность гена ФДЭ-5 и биодоступность NO в половом члене. Избыточный окислительный/нитрозативный стресс и снижение активности сократительного сигнального пути RhoA/Rho-киназы также обуславливает развитие приапизма. В отличие от традиционного мнения при физиологическом уровне тестостерон не вызывает приапизм, а скорее поддерживает гомеостаз полового члена и способствует нормальной эректильной функции [1322, 1323]. Дефицит тестостерона является противоречивым фактором риска: он часто выявляется у пациентов с серповидно-клеточной болезнью, но последние данные свидетельствуют о том, что не является сам по себе фактором риска приапизма [1324].

В редких случаях приапизм развивается в результате метастатического и местного прорастания, но он, как правило, связан с инфильтративным процессом, чаще всего при опухолях мочевого пузыря и ПЖ [1325]. В крупном ретроспективном исследовании, включавшем 412 пациентов с ишемическим приапизмом, из 11 больных со злокачественными опухолями (3,5%) в семи случаях наблюдалась местная инвазия, а в четырех приапизм развился вторично к лейкемии [1326]. Поскольку рекомендации по фармакологическому лечению для таких пациентов неприменимы, им необходимо выполнять МРТ и проводить симптоматическое лечение первичной опухоли. В отдельных случаях при неэффективности паллиативного лечения в купировании болевого синдрома показана пенэктомия.

Частичный приапизм, или идиопатический частичный тромбоз полового члена, встречается очень редко. Он является подтипом приапизма, ограниченным одной ножкой, при котором не развивается ишемия, а образуется тромб в кавернозном теле. Его этиология неизвестна, но к сегментарному тромбозу могут приводить езда на велосипеде, травма, прием препаратов, половой акт, гематологические заболевания или альфа-блокаторы [1327]. Другим фактором риска является врожденная сеть в кавернозных телах [1328].

Таблица 33. Потенциальные этиологические факторы ишемического припадка

Идиопатический	Гематологические дисক্রазии Сосудистые и другие нарушения	Инфекция (вызванный действием токсинов)	Метаболические нарушения	Нейрогенные нарушения	Опухоли (метастазы или местное прорастание)	Лекарственные препараты
	<ul style="list-style-type: none"> серповидно-клеточная анемия талассемия лейкемия множественная миелома вариант гемоглобина Олмстеда жировая эмболия при переедании гемодиализ недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы мутация фактора V Лейдена васкулиты (например, пурпура Шенлейна-Геноха; болезнь Бехчета; синдром антифосфолипидных антител) 	<ul style="list-style-type: none"> жало скорпиона укус паука бешенство малярия 	<ul style="list-style-type: none"> амилоидоз болезнь Фабри подагра 	<ul style="list-style-type: none"> сифилис повреждение спинного мозга синдром конского хвоста автономная нейропатия грыжа поясничного отдела стеноз позвоночного канала инсульт опухоли головного мозга спинальная анестезия 	<ul style="list-style-type: none"> ПЖ уретры яичка мочевое пузыря прямой кишки легкого почки 	<ul style="list-style-type: none"> Вазоактивные препараты (папаверин, фентоламин, простатландин Е1/алпростадил, комбинация интракавернозных препаратов) альфа-адреноблокаторы (празозин, terazолин, доксазозин, тамсулозин) Седативные препараты (гидроксизин) Антикоагулянты (гепарин, варфарин) Антидепрессанты и антипсихотические препараты (тразодон, бупропион, флуоксетин, сертралин, литий, клозапин, рisperидон, оланзапин, клопромазин, тиоризадин, фенотиазиды и метилфенидат) антигипертензивные препараты (гидралазин, гуанетидин, пропранолол) Гормоны (аналоги ГНРГ, тестостерон) Запрещенные препараты (алкоголь, марихуана, кокаин (интраназально и топически), крак, кокаин)

9.1.1.1. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу ишемического приапизма

Резюме по данным литературы	УД
Чаще всего встречается ишемический приапизм, составляющий более 95% случаев	1b
Ишемический приапизм в подавляющем большинстве случаев считается идиопатическим, а серповидно-клеточная болезнь – это наиболее частая причина в детском возрасте	1b
Ишемический приапизм встречается относительно часто (до 5%) после интракавернозного введения комбинированных препаратов на основе папаверина, но редко наблюдается при монотерапии простагландином E1 (<1%)	2a
Приапизм редко развивается у мужчин, принимающих ингибиторы ФДЭ-5 типа; в литературе описаны единичные случаи	1a

9.1.2. Диагностика

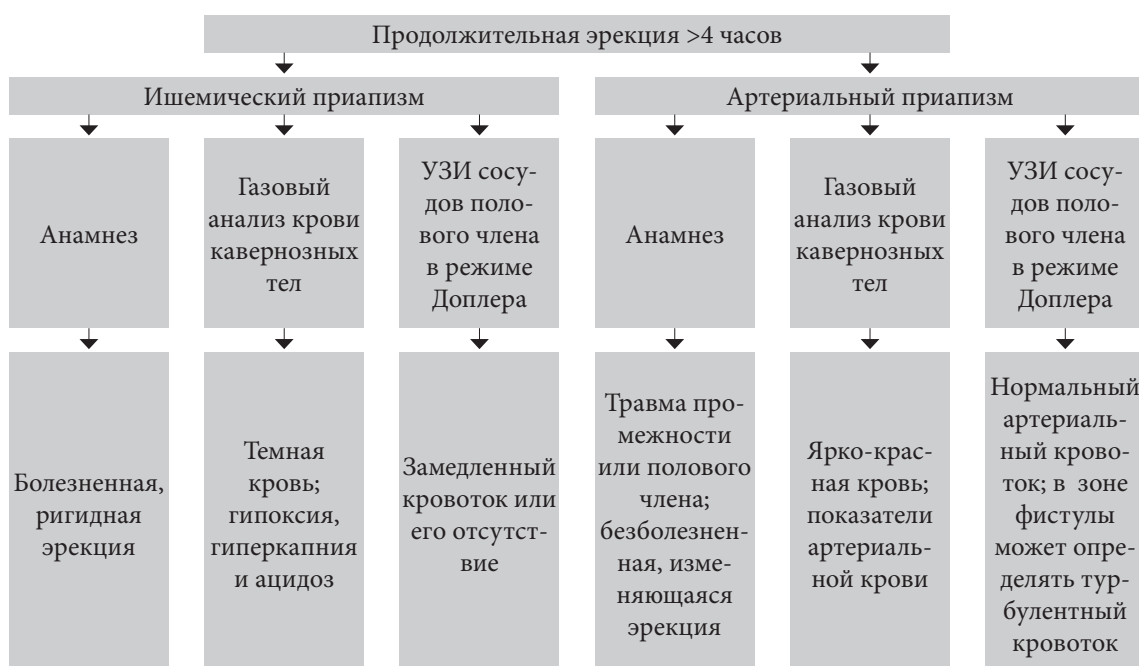


Рис. 12. Дифференциальная диагностика приапизма

9.1.2.1. Анамнез

Краеугольный камень в диагностике приапизма – это тщательный сбор анамнеза [1304, 1329]. Он должен включать информацию о наличии серповидно-клеточной болезни или других гематологических нарушений [1330, 1331], травме таза, половых органов или промежности. Сексуальный анамнез включает полное описание длительности эрекции, наличия и выраженности боли, приема препаратов, наличия приапизма в анамнезе и состояния эректильной функции до последнего эпизода приапизма (табл. 34). Анамнез помогает определить тип приапизма (табл. 35). Ишемический приапизм проявляется прогрессирующей болью и ригидностью полового члена, а неишемический часто протекает безболезненно с неполной эрекцией.

Таблица 34. Ключевые моменты при сборе анамнеза у пациента с приапизмом (адаптировано из Broderick и соавт. [1304])

Длительность эрекции
Наличие и выраженность боли
Предыдущие эпизоды приапизма и метод лечения
Состояние эректильной функции, особенно использование препаратов для улучшения эрекции или питательных добавок
Медицинские и запрещенные препараты
Серповидно-клеточная болезнь, гемоглобинопатии, состояние гиперкоагуляции, васкулиты
Травма таза, промежности или полового члена

9.1.2.2. Физикальное исследование

При ишемическом приапизме кавернозные тела полностью ригидные и напряженные, но головка полового члена мягкая. Пациент предъявляет жалобы на боль. При осмотре таза можно выявить признаки злокачественной опухоли тазовых органов или мочеполовой системы [1326].

9.1.2.3. Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови, лейкоцитарную формулу, тромбоциты и коагулограмму для оценки анемии и выявления гематологических изменений [1304, 1329].

Хотя в бразильском исследовании геномных ассоциаций показано, что с приапизмом связаны четыре однонуклеотидных полиморфизма в LINC02537 и NAALADL2, не рекомендуется проводить генетический анализ в рутинной клинической практике [1332].

При ишемическом приапизме из кавернозных тел аспирируют темную кровь (табл. 35) (УД: 2b). Анализ газового состава крови необходим для дифференциальной диагностики артериального и ишемического приапизма (табл. 36). В зависимости от данных анамнеза, клинических и лабораторных показателей могут потребоваться дополнительные исследования, включая специфические анализы для выявления серповидно-клеточной болезни или других гемоглобинопатий (электрофорез гемоглобина).

9.1.2.4. Методы визуализации полового члена

При обследовании пациентов с приапизмом рекомендуется проводить УЗИ полового члена и промежности в режиме цветного Доплера, поскольку оно позволяет дифференцировать артериальный и ишемический приапизм в качестве альтернативы или дополнения к анализу газового состава крови [1306, 1333–1335] (УД: 2b). УЗИ в режиме цветного Доплера позволяет диагностировать фистулу с чувствительностью 100% и специфичностью 73% [1335].

При ишемическом приапизме цветное дуплексное УЗИ полового члена следует проводить до аспирации крови, поскольку она вызывает изменения кровотока, которые можно ошибочно принять за нормальный вариант [1336].

При ишемическом варианте на УЗИ в режиме цветного Доплера не определяется тока крови в кавернозных артериях. Эффективная детумесценция сопровождается появлением волнообразного кровотока в кавернозной артерии [1304, 1335, 1337]. После аспирации может развиваться реактивная гиперемия с высоким артериальным притоком, что может привести к ошибочной диагностике артериального приапизма.

Роль МРТ в диагностике приапизма остается противоречивой. При ишемическом приапизме метод помогает оценить сохранность кавернозных тел и наличие фиброза полового члена. В частности, при рефрактерном приапизме или позднем обращении (>48 часов) можно косвенно оценить сохранность гладких мышц. В проспективном исследовании 38 пациентов с ишемическим приапизмом чувствительность МРТ в прогнозировании некроза гладких мышц составила 100%, что подтверждено биопсией кавернозных тел [1336]. В этом исследовании у всех больных с сохранными гладкими мышцами по данным МРТ при последующем наблюдении сохранилась эректильная функция, а остальным пациентам была выполнена ранняя установка пенильных протезов.

Таблица 35. Основные признаки приапизма (адаптировано из Broderick и соавт. [1304])

	Ишемический приапизм	Артериальный приапизм
Полная ригидность кавернозных тел	Обычно	Редко
Боль в половом члене	Обычно	Редко
Изменение газового состава крови в половом члене	Обычно	Редко
Гематологические нарушения	Обычно	Редко
Интракавернозные инъекции в анамнезе	Иногда	Иногда
Травма промежности	Редко	Обычно

Таблица 36. Обычные показатели газового состава крови (адаптировано из Broderick и соавт. [1304])

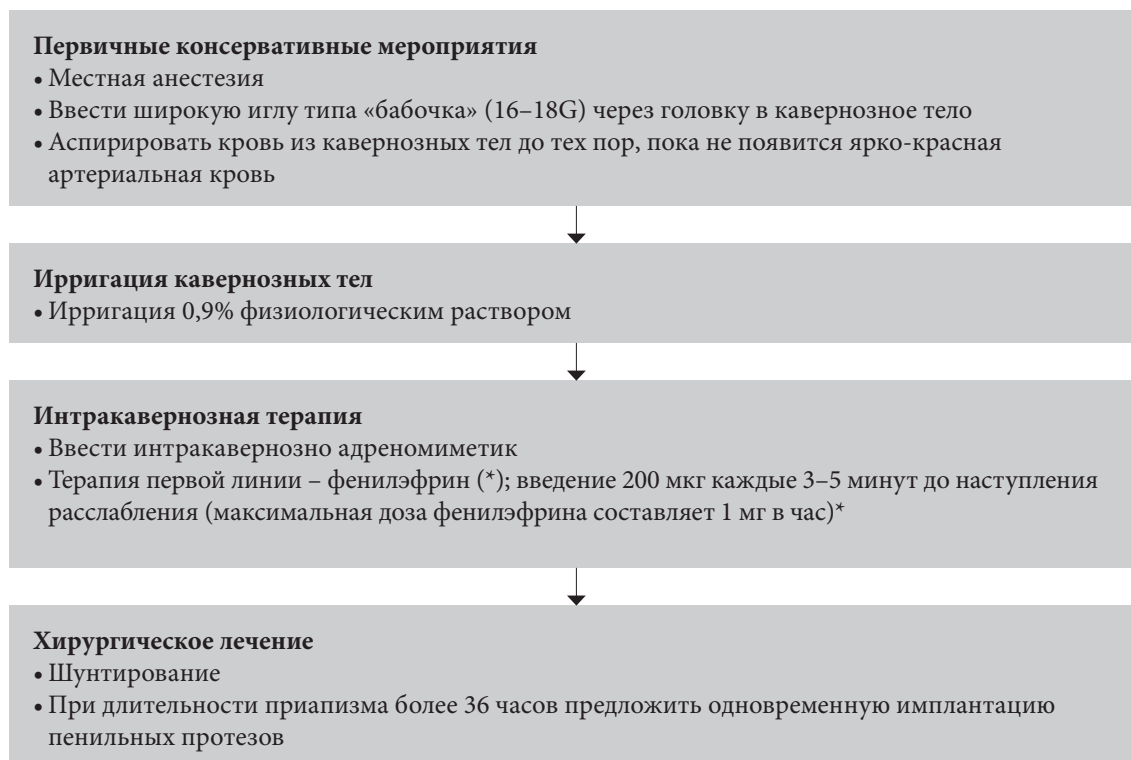
Источник	pO₂ (мм рт. ст.)	pCO₂ (мм рт. ст.)	pH
Нормальная артериальная кровь (комнатная температура)	>90	<40	7,40
Нормальная смешанная венозная кровь (комнатная температура)	40	50	7,35
Ишемический приапизм (первая аспирированная кровь)	<30	>60	<7,25

9.1.2.5. Рекомендации по диагностике ишемического приапизма

Рекомендации	СР
Тщательный сбор анамнеза – это ключевой момент в диагностике, который позволяет определить тип приапизма	Сильная
В диагностику приапизма обязательно входит физикальное исследование наружных половых органов, промежности и живота	Сильная
Лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови, лейкоцитарную формулу, тромбоциты и коагулограмму. В зависимости от данных анамнеза, клинических и лабораторных показателей могут потребоваться дополнительные исследования. У детей с приапизмом необходимо исключить все возможные причины	Сильная
Анализ газового состава аспирированной крови из кавернозных тел позволяет дифференцировать ишемический и артериальный приапизм	Сильная
УЗИ полового члена и промежности в режиме цветного доплера позволяет дифференцировать артериальный и ишемический приапизм в качестве альтернативы или дополнения к анализу газового состава крови	Сильная
При длительном эпизоде ишемического приапизма или рефрактерном приапизме МРТ полового члена позволяет прогнозировать сохранность гладких мышц кавернозных тел	Слабая
Селективная артериография срамной артерии показана только для лечения артериального приапизма	Сильная

9.1.3. Лечение приапизма

Острый ишемический приапизм – это неотложное состояние, требующее экстренного лечения, которое необходимо проводить поэтапно. Цель любого метода лечения – восстановить состояние детумесценции и купировать боль, чтобы предотвратить необратимое повреждение кавернозных тел и развитие ЭД.



(*) У детей используют более низкую дозу фенилэфрина. Он может вызывать тяжелую артериальную гипертензию, и его следует использовать с осторожностью у мужчин с ССЗ. Всем пациентам во время введения и через 1 час после него рекомендуется проводить мониторинг пульса, артериального давления и ЭКГ. Фенилэфрин противопоказан пациентам с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе и тяжелой артериальной гипертензией.

Рис. 13. Лечение ишемического приапизма

9.1.3.1. Консервативное лечение

В приложении 1 представлены исследования, которые выбраны после скрининга тезисов и включены в литературный обзор по консервативному лечению. Большая часть исследований имели ретроспективный характер с небольшой выборкой без описанного протокола. Кроме того, при анализе следует учитывать ряд ограничений, например небольшое число пациентов, отсутствие четких определений заболевания, методов лечения и результатов, короткий период наблюдения (или отсутствие) и выборочное представление результатов. По этой причине невозможно дать рекомендации на основании убедительных доказательств. Результаты систематического обзора свидетельствуют о больших различиях в эффективности консервативного лечения, при этом частота сексуальной дисфункции и осложнений представляется невысокой, хотя она описана не во всех исследованиях. Следует отметить, что у большинства пациентов, включенных в обсуждаемые ниже исследования по хирургическому лечению, консервативное лечение было неэффективным. Неточности при отборе пациентов, которые по определению имеются в исследованиях по хирургическому лечению и исследованиях с одной группой, затрудняют точную оценку истинной эффективности консервативного лечения.

9.1.3.1.1. Методы лечения первой линии

При длительности ишемического приапизма более 4 часов настоятельно рекомендуется использовать методы первой линии до перехода к хирургическому лечению (УД: 4). Напротив, при длительности эрекции более 48 часов методы первой линии позволяют разрешить приапизм, но они малоэффективны в сохранении эректильной функции (УД: 4). Вероятно, это связано с необратимым повреждением гладких мышц, которое развивается примерно после 48 часов гипоксии [1309–1311]. В модели приапизма *in vitro* показано, что существует временной диапазон для терапевтических вмешательств, после которого восстановление функции эректильной ткани маловероятно из-за необратимого повреждения гладких мышечных клеток [1307]. В подтверждение этих данных в исследовании 50 пациентов с ишемическим приапизмом, которым проведено успешное лечение, показан значительный риск ЭД при длительности эпизода более 48 часов [1309].

В литературе описано несколько методов первой линии, включая физические упражнения, эякуляцию, обкладывание льдом, холодные ванны и клизмы холодной водой [1304], однако данные по их эффективности неубедительны, и они могут провоцировать кризис у пациентов с серповидно-клеточной болезнью. Лишь в единичных публикациях описана эффективность консервативных методов в режиме монотерапии. В небольшом исследовании после клизмы с холодной водой приапизм разрешился в 6 из 10 случаев [1338]. В другом исследовании ($n = 122$) эффективность охлаждения полового члена и промежности и подъема по ступенькам при длительности приапизма более 6 часов составила 24,5% [1320]. При развитии приапизма у пациентов с серповидно-клеточной болезнью рекомендуется осуществлять тесное взаимодействие с гематологом для определения оптимальной тактики лечения.

Частичный приапизм обычно разрешается самостоятельно после обезболивания, и в таких случаях редко требуется хирургическое лечение [1339].

9.1.3.1.2. Обезболивание полового члена/системная анальгезия

В ряде случаев можно провести аспирацию крови с интракавернозным введением симпатомиметиков без анестезии. Тем не менее при выраженной боли в половом члене может потребоваться обезболивание. Хотя анестезия может быть неэффективной при ишемической боли, кожная анестезия облегчает последующие вмешательства. Варианты анестезии полового члена/системной анальгезии включают:

- дорзальный нервный блок;
- пенильный блок по окружности;
- подкожный местный блок ствола полового члена;
- пероральные седативные препараты (у детей).

9.1.3.1.3. Аспирация ± промывание физиологическим раствором

Первым вмешательством при приапизме длительностью более 4 часов должна быть аспирация из кавернозных тел (УД: 4) для дренирования застоявшейся крови, которая позволяет устранить синдром сдавления в половом члене. Аспирацию крови можно проводить интракорпоральным доступом через головку или перкутанным доступом на латеральной части ствола полового члена, используя сосудистый катетер размером 16G или 18G или иглу типа «бабочка». Для дренирования кавернозных тел необходимо провести иглу через кожу, подкожные ткани и белочную оболочку (УД: 4).

Некоторые врачи одновременно используют два сосудистых катетера или иглы типа «бабочка» для ускорения аспирации, а также для симультанной аспирации и промывания физиологическим раствором [1320] (УД: 4). Аспирацию необходимо продолжать до появления ярко-красной, оксигенированной крови (УД: 4).

В ряде серий наблюдений описаны результаты методов первой линии, хотя в большинстве случаев аспирацию и ирригацию проводили в комбинации с интракавернозным введением симпатомиметиков. Как следствие, трудно сделать окончательные выводы по эффективности аспирации и ирригации в режиме монотерапии. В РКИ 70 пациентам с ишемическим приапизмом после интракавернозных инъекций длительностью более 6 часов проводились аспирация и ирригация при различной температуре растворов [1320]. Эффективность лечения составила 85%, и максимальные результаты получены после аспирации крови и введения физиологического раствора при температуре 10 °С.

Данный подход позволяет разрешить эпизод приапизма в 30% случаев. В настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать вывод о том, что аспирация с последующим промыванием кавернозных тел эффективнее аспирации в виде монотерапии (УД: 4).

9.1.3.1.4. Аспирация ± промывание физиологическим раствором в комбинации с интракавернозным введением фармакологических препаратов

Эта комбинация в настоящее время считается стандартом лечения ишемического приапизма [1304, 1340, 1341] (УД: 4). К фармакологическим препаратам относятся симпатомиметики или альфа-адреномиметики. Варианты симпатомиметиков для интракавернозного введения включают фенилэфрин, этилэфрин, эфедрин, эпинефрин, норэпинефрин и метараминол, которые эффективны более чем в 80% случаев [1304, 1340, 1342–1349] (УД: 2b). В редких случаях описано интракавернозное введение адреналина [1350]. В литературном обзоре Американской ассоциации урологов показано, что эффективность введения симпатомиметиков в комбинации с аспирацией из кавернозных тел или ирригацией составляет 77% по сравнению с 58% при введении симпатомиметиков в режиме монотерапии [1341].

Фенилэфрин

Адреномиметики действуют на постсинаптические $\alpha 1$ -адренорецепторы, стимулируя гладкие мышцы кавернозных тел и вазоконстрикцию артериол, что приводит к уменьшению притока крови в кавернозные тела [1351]. Более того, препараты данного класса также увеличивают венозный отток посредством стимуляции $\beta 2$ -адренорецепторов [1348].

Фенилэфрин представляет собой селективный $\alpha 1$ -адреномиметик. В небольших сериях наблюдения показана его эффективность при интракавернозном введении с низким риском нежелательных явлений [1348, 1352]. Фенилэфрин считается препаратом выбора благодаря высокой селективности к альфа-1-адренорецепторам без сопутствующего ино- и хронотропного влияния на сердце, связанного с бета-агонистическим действием [1342, 1346, 1347] (УД: 4).

Фенилэфрин обычно растворяют в физиологическом растворе до концентрации 100–500 мкг/мл. Как правило, дозу 200 мкг вводят напрямую в кавернозные тела каждые 3–5 минут, до максимальной дозы 1 мг в течение не более 1 часа (УД: 4). У детей и пациентов с тяжелыми ССЗ используют более низкую концентрацию или объем (УД: 4).

В небольших ретроспективных сериях наблюдений использовали более высокие дозы фенилэфрина [1346, 1347, 1353, 1354] без каких-либо нежелательных явлений, но необходимо провести исследования для подтверждения их эффективности. По данным исследований *in vitro*, маловероятно, что более высокие дозы фенилэфрина будут эффективны при отсутствии эффекта на фоне стандартных доз, поскольку уже имеется выраженный апоптоз гладких мышц кавернозных тел [1355].

Использование фенилэфрина связано с возможными системными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы [1304, 1340, 1342, 1343, 1346, 1347], поэтому рекомендуется измерять артериальное давление и пульс каждые 15 минут в течение 1 часа. Это особенно важно у пожилых мужчин с наличием ССЗ. После введения можно сдавить место инъекции и провести массаж кавернозных тел для улучшения распределения препарата.

Возможные побочные эффекты при интракавернозном введении фенилэфрина (и других симпатомиметиков) включают головную боль, головокружение, гипертензию, рефлекторную брадикардию, тахикардию, чувство «замирания» сердца и спорадические субарахноидальные кровотечения [380]. При интракавернозном введении симпатомиметиков требуется мониторинг артериального давления и пульса.

Учитывая, что при интракавернозном введении симпатомиметиков может развиваться артериальная гипертензия, рабочая группа пришла к выводу, что они противопоказаны пациентам, страдающим злокачественной или плохо контролируемой гипертензией, поскольку опубликованы случаи серьезных сердечно-сосудистых и неврологических осложнений при их применении у пациентов с приапизмом [1343, 1356, 1357]. Аналогично, имеются данные о том, что симпатомиметики вызывают гипертонический криз при комбинированном использовании с ингибиторами моноаминоксидазы, поэтому данная комбинация не рекомендуется [1358] (УД: 4).

Этилэфрин

Этилэфрин также является адренергическим препаратом, но он напрямую стимулирует α - и β -адренорецепторы [1341]. В большинстве публикаций описано его применение для лечения приапизма у пациентов с серповидно-клеточной болезнью, но также имеются небольшие серии наблюдений, свидетельствующие о его эффективности при ятрогенном приапизме [1359, 1360]. Этилэфрин – это второй наиболее часто используемый симпатомиметик, вводимый интракавернозно в концентрации 2,5 мг на 1–2 мл физиологического раствора [1343] (УД: 3).

Метиленовая синь

Метиленовая синь – это ингибитор гуанилатциклазы, которая может быть потенциальным ингибитором расслабления кавернозных тел, опосредованного эндотелием. Препарат используется для лечения непродолжительного эпизода лекарственно-индуцированного приапизма [1361, 1362] (УД: 3). Метиленовую синь необходимо вводить интракавернозно в дозе 50–100 мг [1361] с экспозицией в течение 5 минут. После этого ее аспирируют и сдавливают половой член еще на 5 минут [1362]. Побочные эффекты включают временное ощущение жжения и синюшное окрашивание полового члена после введения препарата.

Адреналин

Интракавернозное введение адреналина (2 мл раствора с концентрацией 1/100000 до пяти раз через 20-минутный период [1350]) применяется у пациентов с ишемическим приапизмом, связанным преимущественно с интракавернозным введением вазоактивных препаратов. В отдельных публикациях показано, что адреналин эффективен при небольшой длительности приапизма, и по данным небольшого исследования, эффективность при однократном введении превышает 50% с достижением показателя 95% при повторных инъекциях [1350, 1363] (УД: 3).

Бета-2-агонисты

Пероральный тербуталин – это бета-2-агонист с незначительной бета-1-агонистической и небольшой альфа-адренергической активностью. Для лечения ишемического приапизма длительностью более 2,5 часов после введения интракавернозного вазоактивных препаратов рекомендуется доза 5 мг. Механизм действия препарата полностью не изучен [1364–1366] (УД: 1b). Основное показание к его применению – профилактика рецидивирующих эпизодов продолжительной эрекции. Тербуталин необходимо применять с осторожностью у пациентов с ишемической болезнью сердца, увеличением объема циркулирующей крови, отеками и гипокалиемией [1366]. В многоцентровом проспективном исследовании другого β 2-агониста – сальбутамола частота детумесценции при длительности эрекции более 3 часов после интракавернозного введения вазоактивных препаратов составила 34% [1367]. Необходимо получить более убедительные данные, чтобы рекомендовать пероральный сальбутамол для лечения ишемического приапизма.

Антитромботические препараты

Ramstein и соавт. представили ретроспективные данные по применению анти тромботических препаратов (однократное подкожное введение гепарина или аспирина 325 мг) после аспирации из кавернозных тел с или без введения фенилэфрина. Антитромботическая терапия связана с уменьшением риска последующих эпизодов приапизма после аспирации и создания Т-шунта при ее неэффективности. Следует отметить, что эти результаты получены в небольшой когорте пациентов ($n = 18$), дозы и типы препаратов отличались, а точная длительность приапизма не описана. В этой связи необходимо провести проспективные РКИ, чтобы можно рекомендовать анти тромботические препараты для лечения ишемического приапизма в режиме моно- или комбинированной терапии [1368].

Таблица 37. Медикаментозное лечение ишемического приапизма

Препарат	Доза/инструкции по применению
Фенилэфрин	<ul style="list-style-type: none"> • Интракавернозное введение 200 мкг каждые 3–5 минут • Максимальная доза 1 мг в 1 час. • Детям и пациентам с тяжелыми ССЗ рекомендуется более низкая доза
Этилэфрин	• Интракавернозное введение (2,5 мг на 1–2 мл физиологического раствора)
Метиленовая синь	• Интракавернозное введение 50–100 мг с экспозицией 5 минут. После этого проводится аспирация и половой член сдавливают еще на 5 минут.
Адреналин	• Интракавернозное введение 2 мл раствора с концентрацией 1/100000 до 5 раз в течение 20 минут.
Тербуталин	• Пероральный прием 5 мг при длительности эрекции более 2,5 часов после интракавернозного введения вазоактивных препаратов

Лечение приапизма, связанного с серповидно-клеточной болезнью

Рабочая группа провела систематический обзор по лечению приапизма, связанного с серповидно-клеточной болезнью. Лишь в ряде публикаций данную подгруппу больных оценивали отдельно, а в исследованиях со смешанной популяцией не описаны результаты лечения пациентов с серповидно-клеточной болезнью как подгруппы. В литературе отсутствует четкое и систематическое описание характеристик пациентов, методов лечения и исходов, а длительность наблюдения (если указана) в значительной степени варьирует. Следует отметить низкое качество исследований для выработки рекомендаций, основанных на доказательствах высокого уровня.

При ишемическом приапизме, связанном с серповидно-клеточной болезнью, обязательно необходимо проводить экстренное лечение (УД: 4). Этот подход похож на описанный для других типов ишемического приапизма и должен осуществляться совместно с гематологом [1355, 1369, 1370] (УД: 4).

Как и при других гематологических заболеваниях, необходимо проводить консультацию смежных специалистов [1369-1371]. Специфические мероприятия при лечении приапизма, связанного с серповидно-клеточной болезнью, включают внутривенную инфузию и парентеральное введение наркотических анальгетиков при подготовке больного к аспирации и ирригации кавернозных тел. Кроме того, рекомендуется дополнительная оксигенотерапия и подщелачивание крови бикарбонатами [1321, 1355].

У всех пациентов с серповидно-клеточной болезнью и острым приапизмом необходимо определять уровень аномального гемоглобина S. Также предлагается обменное переливание крови с целью увеличения доставки кислорода к тканям [1372]. При принятии решения о переливании крови, она должна быть Hb S-негативной, с типированием по Rh и Kell антигену [1373]. Тем не менее в настоящее время не получено убедительных данных, что само по себе переливание крови способствует разрешению приапизма. В систематическом обзоре показано, что среднее время до детумесценции после обменного переливания крови составило 11 дней по сравнению с 8 днями при стандартном лечении. Кроме того, описано 9 случаев синдрома ASPEN (сочетание серповидно-клеточной болезни, приапизма, обменного переливания крови и неврологического осложнения) [1374].

Рекомендации на основании консенсуса: обменное переливание крови не показано в качестве первичного метода лечения пациентов с серповидно-клеточной болезнью и ишемическим приапизмом.

В нескольких работах получены данные о серьезных неврологических осложнениях после переливания крови [1374], хотя в серии из 10 пациентов с приапизмом, связанным с серповидно-клеточной болезнью, показана безопасность обменного переливания крови [1372]. Учитывая это, рутинное обменное переливание не рекомендуется в качестве первичного метода, кроме случаев, когда есть риск симптомов, связанных с серповидно-клеточной болезнью (УД: 4). При неэффективности консервативного лечения может потребоваться обменное переливание, чтобы можно было провести общую анестезию для хирургического лечения [1375].

9.1.3.2. Хирургическое лечение

Поиск данных

Большая часть исследований по хирургическому лечению были ретроспективные и нерандомизированные и в основном представлены сериями наблюдений по одному или двум типам операций, часто с небольшой выборкой (<20) (приложение 2). Пациенты в исследованиях имели различные характеристики, включая пропорцию больных, которым ранее проводилось консервативное лечение. Кроме того, имеются различия в описании эффективности и длительности наблюдения. Хирурги-

ческие осложнения описаны не систематически. Авторы систематического обзора проанализировали специфические конечные точки (разрешение приапизма, сексуальную функцию и осложнения), если они были описаны. Однако из-за различий в данных необходимо с осторожностью подходить к прямому сравнению эффективности и отдаленных результатов.

9.1.3.2.1. Методы лечения второй линии

Методы второй линии обычно включают хирургические вмешательства в виде создания шунтов или установки пенильных протезов при рефрактерном или ишемическом приапизме. Их необходимо проводить только при неэффективности консервативных методов (УД: 4). В настоящее время отсутствуют данные по времени, в течение которого можно проводить терапию первой линии до перехода к хирургическому лечению. Согласно консенсусу, рекомендуется использовать методы первой линии в течение не менее 1 часа перед проведением оперативного лечения (УД: 4).

О неэффективности методов первой линии и сохранении приапизма могут свидетельствовать различные клинические признаки: сохраняющаяся ригидность кавернозных тел, ацидоз и аноксия при анализе газового состава кавернозной крови, отсутствие кровотока по кавернозной артерии при УЗИ и увеличение интракавернозного давления [1376]. Хотя УЗИ в режиме цветного Доплера при ишемическом приапизме может быть информативным, кровоток в половом члене может сохраняться даже в фазе тумесценции (УД: 4) [1377].

9.1.3.2.1.1. Создание шунтов в половом члене

Цель шунтирования сосудов полового члена – восстановить венозный отток из кавернозных тел и в то же время нормализовать в них циркуляцию крови. Для этого при любом шунте создается окно в белочной оболочке кавернозных тел, которое можно анастомозировать с головкой, губчатым телом или веной для оттока крови (табл. 38) [1304, 1340, 1378].

Тип шунтирования зависит от предпочтений и опыта хирурга. Рекомендуется вначале использовать дистальные шунты, прежде чем переходить к созданию проксимальных (УД: 4). В ряде случаев можно выполнить МРТ с гадолинием [1336] и биопсию кавернозных тел для выявления некроза (при его наличии шунтирование будет малоэффективным), которые помогают определить тактику лечения и консультировать пациентов при рефрактерном приапизме или позднем обращении (>48 часов), особенно при определении показаний к ранней установке пенильных протезов (см. ниже).

Важно незамедлительно оценить эффективность любого типа хирургической коррекции ишемического приапизма путем визуального наблюдения или анализа газового состава крови из кавернозных тел (УД: 4) [1304, 1340, 1379, 1380]. УЗИ в режиме цветного Доплера не всегда дает точную информацию из-за реперфузионного периода гиперемии после декомпрессии кавернозных тел [1377].

Частота восстановления эректильной функции после создания шунтов при продолжительном эпизоде приапизма очень низкая и напрямую связана со временем ишемии, исходной эректильной функцией и возрастом [1379–1381]. В литературе не опубликовано исследований высокого качества, посвященных оценке точной длительности приапизма перед шунтированием, при которой можно сохранить эректильную функцию. Если ишемический приапизм разрешается в течение 24 часов, функциональная эрекция сохраняется у 78–100% пациентов (с или без ингибиторов ФДЭ-5). Напротив, в других исследованиях показано, что при длительности приапизма более 36–48 часов происходит необратимое структурное и функциональное повреждение гладких мышц кавернозных тел с менее благоприятными результатами (ЭД развивается более чем в 90% случаев) [1379, 1382]. У пациентов с длительным эпизодом приапизма (36–48 часов) любая операция шунтирования позволяет только уменьшить боль без адекватного сохранения эректильной функции, поэтому следует предлагать раннюю установку протезов [1311, 1383].

Описано четыре типа операций по созданию шунтов [1304, 1341, 1378, 1383]. Небольшое число публикаций не позволяет дать рекомендации по более высокой эффективности какого-либо из вмешательств, но дистальные шунты менее инвазивны и реже приводят к ЭД, поэтому рекомендуются в качестве хирургического метода первой линии (табл. 38) (УД: 4).

Чрескожные дистальные (кавернозно-гландулярные) шунты

Операция Винтера: с помощью иглы для биопсии создается окно между головкой полового члена и кавернозным телом [1304, 1318, 1341, 1377, 1384] (УД: 3). Послеоперационные осложнения встречаются редко [1385]. Шунт Винтера относительно простой для выполнения, но имеет самую низкую эффективность из всех дистальных шунтов [1380]. Это связано с тем, что диаметр иглы Tru-Cut всего 1,6 мм (14–18 G), поэтому отверстие не может обеспечить повышенный приток крови после

ишемии, что приводит к плохому оттоку, повышению интракавернозного давления и преждевременному закрытию шунта [1377].

Операция Эббеходжа заключается в создании нескольких окон в белочной оболочке между головкой и верхушкой каждого кавернозного тела с помощью лезвия скальпеля № 11, проведенного несколько раз чрескожно [1304, 1341, 1377, 1386, 1387] (УД: 3).

Т-шунт формируют с двух сторон с помощью лезвия скальпеля № 10, проводимого вертикально через головку до полного доступа в кавернозное тело. Затем лезвие поворачивают на 90° от уретры и удаляют [1304, 1341, 1377, 1388] (УД: 3). При неэффективности манипуляцию можно повторить с другой стороны. После этого проводится туннелизация с помощью бужа 8/10 Ch, введенного через головку в кавернозное тело, при которой можно использовать УЗ-контроль, чтобы не повредить уретру [1388]. После расслабления полового члена необходимо ушить места вкола в головке. При длительности приапизма более 48 часов показана туннелизация 7 мм металлическим бужом или бужом Гегара 7/8. Эта процедура сочетает в себе преимущества дистального и проксимального шунта с проксимальным дренированием кавернозных тел и может нивелировать профибротический эффект застойной крови [1381, 1383, 1388].

Открытые дистальные (кавернозно-глангулярные) шунты

Операция Эль-Гораба: открытое иссечение циркулярного конического лоскута дистальной части белочкой оболочки через головку с последующим ушиванием кожи непрерывным швом рассасывающейся нитью. Поперечный разрез головки может нарушать приток артериальной крови, поскольку дистальная глубокая дорсальная артерия идет по головке в продольном направлении [1304, 1341, 1377, 1389–1391] (УД: 3).

Операция Бурнетта (маневр Снэйка): модификация кавернозно-глангулярного шунта Эль-Гораба включает ретроградное введение бужа Гегара 7/8 в дистальный конец каждого кавернозного тела через разрез Эль-Гораба на головке полового члена. После удаления бужа из кавернозного тела для облечения дренирования крови используют ручную компрессию полового члена в направлении от проксимального к дистальному. После детумесценции кожу головки ушивают, как при операции Эль-Гораба [1304, 1341, 1377, 1392, 1393] (УД: 3). Описанные осложнения включают раневую инфекцию, некроз кожи полового члена и уретро-кожный свищ [1393].

Таблица 38. Методы хирургического лечения приапизма

Исследование	n (шунтирование/ шунтирование + туннелизация)	Длительность приапизма (шунтирование/ шунтирование + туннелизация)	Тип операции	Эффективность (шунтирование/ шунтирование + туннелизация)	Частота ЭД (шунтирование/ шунтирование + туннелизация)
Ercole и соавт. [1389]	7 (7/0)	2,6 дня/ нет данных	Операция Эль-Гораба	100%/нет данных	57%/нет данных
Macaluso и соавт. [1385]	12 (12/0)	58 часов/ нет данных	Шунт Винтера	100%/нет данных	17%/нет данных
Nixon и соавт. [1380]	14 (14/0)	42 часа/ нет данных	Шунт Винтера	14%/нет данных	90%/нет данных
Lund и соавт. [1387]	18 (18/0)	От 20 часов до 8 месяцев/ нет данных	Операция Эббеходжа	61%/нет данных	39%/нет данных
Brant и соавт. [1388]	13 (6/7)	50 часов/ 80 часов	Т-шунт/ Т-шунт + туннелизация	46%/92%	16%/57%
Segal и соавт. [1393]	10 (0/10)	Нет данных/ 60 часов	Операция Эль-Гораба + туннелизация	Нет данных/80%	Нет данных/40%
Zacharakis и соавт. [1383]	45 (0/45)	Нет данных/ 96 часов	Т-шунт + туннелизация	Нет данных/64%	Нет данных/93%
Ortaç и соавт. [1381]	19 (6/13)	48 часов/ 70 часов	Т-шунт/ Т-шунт + туннелизация	31%/94%	83%/85%
Всего	138 (63/75)	52 часа/76 часов		60%/82%	50%/68%

Открытые проксимальные (кавернозно-гландулярные) шунты

Операция Квакельса: через мошоночный или промежностный доступ создается проксимальный открытый шунт между губчатым и кавернозным телом. Наиболее частые осложнения включают развитие уретро-кавернозных свищей, стриктуры уретры или кавернозита [1304, 1341, 1378, 1394]. При промежностном доступе к луковице губчатого тела ниже риск повреждения уретры (УД: 3). Проксимальные шунты более инвазивны и чаще приводят к ЭД [1376].

Декомпрессия кавернозных тел

Недавно описано техника проксимальной декомпрессии кавернозных тел, которая имеет высокую эффективность, с целью не травмировать головку. Техника заключается во вскрытии проксимальной части кавернозных тел в сочетании с туннелизацией в проксимальном и дистальном направлении кончиком аспиратора [1395]. В когорте из 25 пациентов в 12 случаях перед этим выполнялся корпоро-гландулярный шунт. После односторонней декомпрессии рецидив развился у 2 больных из 25. Частота ЭД у 15 пациентов, которым проводилось наблюдение, составила 40%. Несмотря на перспективные результаты, декомпрессия кавернозных тел при рефрактерном приапизме может привести к задержке в имплантации протезов и неблагоприятным последствиям, включая укорочение полового члена и инфицирование протезов.

Антитромботические препараты

Операции шунтирования требуют рассечения белочной оболочки, вследствие чего коллаген может взаимодействовать с факторами свертывания крови и активировать каскад свертывания. Для устранения приапизма рекомендуется проводить антикоагулянтную терапию. При проведении периоперационной профилактики антикоагулянтами после неэффективной аспирации (325 мг ацетилсалициловой кислоты до операции, 5000 ЕД гепарина во время и 81 мг ацетилсалициловой кислоты + 75 мг клопидогреля в течение 5 дней после операции) риск рецидива приапизма снижается на 84% по сравнению с контрольной группой [1368].

Венозные анастомозы/шунты

Операция Грэйхака: заключается в мобилизации подкожной вены ниже места впадения в бедренную вену с формированием анастомоза с кавернозным телом «конец в бок». Венозные шунты могут осложняться развитием подкожно-бедренных тромбов и тромбоэмболией легочной артерии [1304, 1341, 1396–1398] (УД: 3).

Немедленная имплантация пенильных протезов

В приложении 3 представлены публикации, посвященные установке пенильных протезов. В основном это нерандомизированные ретроспективные серии наблюдений. Во всех исследованиях, кроме одного, пациентам вначале проводилось консервативное лечение. Во всех исследованиях описаны показатели разрешения приапизма, сексуальная функция и осложнения, несмотря на различный период наблюдения.

При рефрактерном к лечению ишемическом приапизме или его длительности более 48 часов обычно развивается полная ЭД, наряду с возможной деформацией полового члена. В этих случаях предлагается немедленная установка пенильных протезов [1399–1402] (УД: 3).

Ранняя имплантация пенильных протезов рекомендуется для избегания трудностей и осложнений, которые могут развиваться при отсроченной установке, когда уже наступили фиброзные изменения в кавернозных телах. Возможные осложнения, которые встречаются после ранней имплантации, включают дистальную эрозию и кавернозит [1399, 1401]. В редких случаях требуются повторные вмешательства [1399]. Ранняя установка протезов также позволяет сохранить размер полового члена и препятствует развитию искривления вследствие фиброза кавернозных тел. Позднее протезы можно заменить на надувные, которые также позволяют увеличить размер цилиндров [1403].

В настоящее время нет четких показаний к ранней имплантации пенильных протезов у больных с ишемическим приапизмом [1340].

Рекомендации консенсуса [1304] (УД: 4)

Относительные показания включают:

- длительность приапизма более 48 часов;
- неэффективность аспирации и интракавернозного введения симпатомиметиков (>48 часов);
- на МРТ или биопсии кавернозных тел имеются признаки некроза гладких мышц кавернозных тел [1304, 1399] (УД: 4);

- неэффективность дистальных и проксимальных шунтов (хотя при позднем обращении (>48 часов) имплантацию можно провести до формирования шунта).
- Рефрактерный приапизм у пациентов, которым проводится шунтирование.

Оптимальным временем для установки протезов считаются первые три недели после эпизода приапизма [1311, 1376, 1404]. Если выполнялось шунтирование, имплантацию следует выполнить в более поздние сроки, чтобы уменьшился отек, лучше заживала послеоперационная рана и был ниже риск инфицирования протеза. Перед имплантацией можно использовать вакуумную терапию, чтобы профилактировать фиброз и укорочение полового члена [1405].

Выбор типа протезов зависит от удобства для пациента, опыта хирурга, доступности и стоимости. К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы сравнивали эффективность и частоту осложнений полужестких и надувных пенильных протезов. Несмотря на более высокую частоту осложнений при приапизме, чем в общей популяции, хорошо мотивированным пациентам можно предложить раннюю установку надувных протезов после подробного консультирования, хотя в большинстве случаев целесообразнее выбрать полужесткие протезы, поскольку их легче установить, а небольшая длительность операции позволяет снизить риск инфекции. Другим вопросом при ранней установке надувных протезов является необходимость их ранней активации, чтобы избежать формирования фиброзной капсулы и сморщивания тканей. Ранняя активация препятствует искривлению и укорочению полового члена [1311].

Операции при хронических осложнениях ишемического приапизма

После ишемического приапизма могут наблюдаться структурные изменения, включая рубцевание полового члена, мегалофаллические деформации, укорочение и возможную потерю длины, связанную с некрозом и фиброзом кавернозных тел [1378, 1399, 1406, 1407]. Кроме того, часто развивается ЭД [1304, 1408]. К сожалению, даже успешное лечение приапизма при эффективности методов первой или второй линии не всегда позволяет профилактировать эти осложнения.

Имплантация пенильных протезов показана пациентам с серповидно-клеточной болезнью, которые не могут совершать половой акт из-за тяжелой ЭД и использовать другие методы для улучшения эректильной функции (ингибиторы ФДЭ-5, интракавернозные инъекции), поскольку они могут спровоцировать рецидив приапизма [1304, 1340]. При выраженном фиброзе кавернозных тел установка полужестких протезов выглядит предпочтительнее, чем надувных [1399] (УД: 3). В случае тяжелого течения приапизма, приводящего к разрушению полового члена с развитием сложных деформаций или даже потере ткани полового члена, могут потребоваться реконструктивные операции. В литературе описаны множественные корпоротомии, экскавация кавернозных тел, оптическая корпоротомия (техника Шеера), бужирование кавернотомом Carrion-Rosello, Uramix или Mooreville, иссечение рубцовой ткани и использование протезов меньшего размера, а также реконструкция с использованием лоскутов, если планируется одновременная установка протезов (УД: 3) [1382, 1409]. Ранняя имплантация пенильных протезов реже сопровождается инфекционными осложнениями (6–7 и 19–30%), укорочением полового члена (3 и 40%) и ревизией (9 и 27%) по сравнению с поздней установкой. Общие показатели удовлетворенности при ранней имплантации протезов выше (96%), чем при поздней (60%) [1311] (приложение 4).

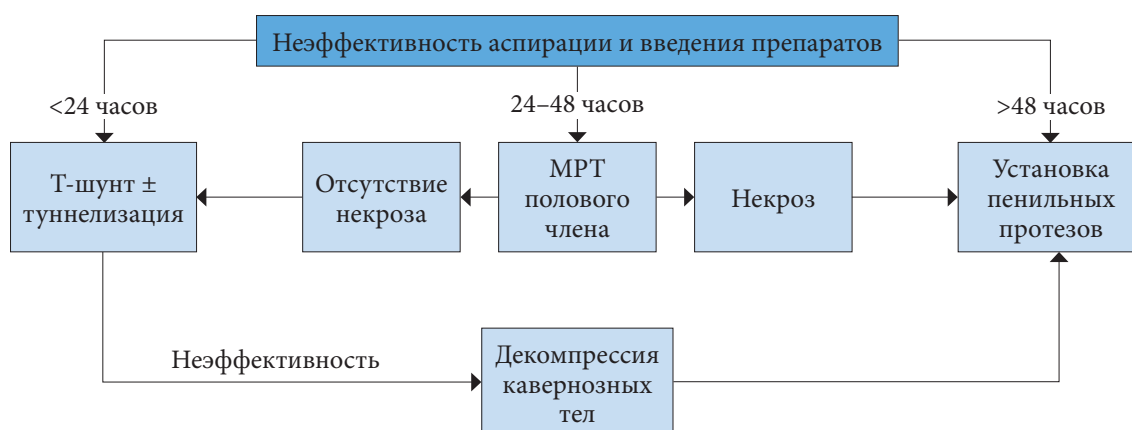


Рис. 14. Алгоритм хирургического лечения приапизма

9.1.4. Резюме по данным литературы по лечению ишемического приапизма

Резюме по данным литературы	УД
Ишемический приапизм – это неотложное состояние, при котором обязательно проводится экстренное лечение	2b
Цель лечения – достичь состояния детумесценции и купировать боль, чтобы избежать фиброза кавернозных тел	3
Сохранение эректильной функции напрямую зависит от длительности приапизма, возраста и исходных показателей	2b
Рекомендуется использовать фенилэфрин из-за его благоприятного профиля безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с другими препаратами. Он обычно разбавляется физиологическим раствором до концентрации 100–500 мкг/мл и вводится в дозе 200 мкг каждые 3–5 минут напрямую в кавернозные тела, до максимальной дозы 1 мг в течение не более 1 часа. У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском следует использовать низкие дозы. Настоятельно рекомендуется проводить динамическое наблюдение	2b
МРТ с гадолинием позволяет диагностировать некроз гладких мышц при рефрактерном приапизме или позднем обращении	3
Эффективность формирования шунтов оспаривается, и для выявления некроза гладких мышц можно выполнить биопсию кавернозных тел. Нельзя дать рекомендаций по более высокой эффективности какого-либо из типов шунтирования. Дистальные шунты менее инвазивны и реже вызывают ЭД	2b
Пери- и послеоперационная профилактика антикоагулянтами (325 мг ацетилсалициловой кислоты до операции, 5000 ЕД гепарина во время и 81 мг ацетилсалициловой кислоты + 75 мг клопидогреля в течение 5 дней после операции) снижает риск рецидива приапизма	3
При продолжительном эпизоде приапизма развитие ЭД неизбежно. Ранняя имплантация пенильных протезов связана с более низкой частотой инфекционных и других осложнений по сравнению с имплантацией в поздние сроки	2b

9.1.5. Рекомендации по лечению ишемического приапизма

Рекомендации	СР
Лечение ишемического приапизма необходимо начинать как можно раньше (в течение 4–6 часов) и проводить его пошагово	Сильная
Первый шаг в лечении ишемического приапизма – декомпрессия кавернозных тел путем аспирации до появления свежей кров	Сильная
В случае лекарственно-индуцированного приапизма после интракавернозного введения вазоактивных препаратов для лечения ЭД в качестве первого шага можно заменить аспирацию крови интракавернозным введением симпатомиметиков	Сильная
При сохранении приапизма после аспирации следующий шаг – интракавернозное введение симпатомиметика	Сильная
При рецидиве приапизма после аспирации и интракавернозного введения симпатомиметика необходимо повторить эти шаги несколько раз, прежде чем перейти к хирургическому лечению	Сильная
Лечение ишемического приапизма, связанного с серповидно-клеточной болезнью, не отличается от лечения идиопатического ишемического приапизма. Рекомендуется проводить другие поддерживающие мероприятия (внутривенную инфузию, оксигенотерапию с подщелачиванием бикарбонатами, обменное переливание крови), но они не должны приводить к задержке основного лечения	Сильная
Хирургическое лечение рекомендуется только при неэффективности аспирации крови и интракавернозного введения симпатомиметиков	Сильная
Вначале показана установка дистальных шунтов, и при необходимости следует одновременно выполнить туннелизацию	Слабая
Проксимальные шунты показаны при неэффективности дистальных шунтов (<48 часов) или отказе пациентов от ранней установки пенильных протезов	Слабая
Пери- и послеоперационный прием антикоагулянтов снижает риск рецидива приапизма	Слабая
При длительности приапизма >48 часов или рефрактерном приапизме установка пенильных протезов выглядит более предпочтительной, чем проксимальные шунты	Слабая
При длительности приапизма более 48 часов или неэффективности инъекций и дистальных шунтов показана ранняя имплантация пенильных протезов	Слабая
Если выполнено шунтирование, необходимо отложить установку протезов, чтобы минимизировать риск инфекции и эрозии протезов	Сильная
Выбор типа протезов зависит от удобства для пациента, опыта хирурга, доступности и стоимости. Полужесткие протезы можно в последующем заменить на надувные	Сильная
Необходимо подробно информировать каждого пациента с длительным эпизодом рефрактерного приапизма о рисках и преимуществах установки протезов	Слабая

9.2. Приапизм в особых случаях

9.2.1. Перемежающийся (рецидивирующий) приапизм

9.2.1.1. Эпидемиология/этиология/патогенез

Эпидемиологических исследований по перемежающемуся приапизму не проводилось [1410, 1411]. Рецидивирующий приапизм часто развивается у пациентов с серповидно-клеточной болезнью (42–64%) [1412, 1413] – у подростков и молодых мужчин частота приапизма составила 35%, из которых в 72% случаев наблюдался рецидивирующий приапизм [1410].

Этиология перемежающегося приапизма не отличается от этиологии ишемического. Серповидно-клеточная болезнь остается наиболее частой причиной перемежающегося приапизма. Кроме того, он может быть идиопатическим и в редких случаях связан с неврологическими нарушениями. У мужчин, у которых развивается острый ишемический эпизод, повышен риск развития перемежающегося приапизма, особенно при продолжительном течении (более 4 часов) [1408].

В ряде исследований предложены новые механизмы развития перемежающегося приапизма, включая воспаление, клеточную адгезию, метаболизм оксида азота, сосудистую реактивность и коагуляцию [1304, 1322, 1355, 1414, 1415]. Дефицит эндотелиальной NO приводит к снижению регуляции циклической гуанозинмонофосфат (цГМФ)-зависимой протеинкиназы и ФДЭ-5, вызывая нарушение регуляции тонуса гладких мышц кавернозных тел [1416]. Более того, снижение доступности NO сопровождается снижением активности RhoA (семейство генов гомологов Ras) и Rho-киназы, которые являются важными факторами расслабления полового члена, что приводит к нарушению сигнальных путей аденозина [1417]. Отсутствие механизмов регуляции цГМФ, наряду с уменьшением вазоконстрикции, вызывает снижение тонуса гладких мышц кавернозных тел с последующим его повышением и диспропорциональным ответом на стимулы. Аденозин, как и NO, является мощным вазодилататором и регулятором тумесценции полового члена. Его уровень повышается в условиях стресса, гипоксии и ишемии, что указывает на важную роль в патогенезе приапизма [1418]. Наконец, показана связь андрогенов с приапизмом, хотя она остается противоречивой [1419]. Андрогены играют важную роль в осуществлении центральных и периферических механизмов эрекции. Известно, что андрогены обуславливают регуляторную основу для экспрессии и активности NO-синтазы и ФДЭ-5 в различных структурах кавернозных тел [1420]. Как следствие, одним из вариантов лечения перемежающегося приапизма является снижение уровня тестостерона до гипогонадного уровня с целью ингибировать связанные с андрогенами механизмы, которые могут быть вовлечены в развитие рецидивирующего приапизма.

9.2.1.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу перемежающегося приапизма

Резюме по данным литературы	УД
Перемежающийся приапизм имеет такую же этиологию, как и ишемический, и при отсутствии лечения вызывает значительное повреждение полового члена. Самой частой причиной является серповидно-клеточная болезнь.	3

9.2.1.2. Классификация

Перемежающийся приапизм, также описываемый как периодический или рецидивирующий, характеризуется повторяющимися болезненными эпизодами продолжительной эрекции, которая разрешается спонтанно с периодами детумесценции [1355, 1414]. Он протекает аналогично повторным эпизодам ишемического приапизма. Длительность эрекции при перемежающемся приапизме обычно меньше, чем при ишемическом типе [1341]. Со временем частота и/или длительность эпизодов приапизма могут увеличиваться и отдельные эпизоды иногда переходят в классический ишемический эпизод.

9.2.1.3. Диагностика перемежающегося приапизма

9.2.1.3.1. Анамнез

При диагностике обязательным является сбор анамнеза, который должен проводиться по принципам, описанным в табл. 34. В анамнезе обычно выявляются повторные эпизоды продолжительной эрекции. Такие эпизоды могут возникать несколько раз в день или раз в несколько месяцев, постоянно или после длительного интервала и имеют различную длительность, до нескольких месяцев и лет [1421]. Приапизм обычно развивается во время сна, а после просыпания не наступает детумесценция. Эпизоды перемежающегося приапизма в основном болезненны, и по этой причине пациенты обращаются за медицинской помощью. Приапизм может вызывать значительное нарушение психологического состояния, и больные испытывают печаль, смущение, страх и истощение [1422].

9.2.1.3.2. Физикальное исследование

При перемежающемся приапизме определяется такая же ригидность полового члена и болезненность эрекции, как при ишемическом типе, но ее длительность, как правило, меньше. В промежутках между эпизодами обычно не выявляется изменений, но в некоторых случаях можно выявить признаки фиброза. Иногда половой член становится увеличенным – такое состояние называется мегалофаллосом.

9.2.1.3.3. Лабораторная диагностика

Лабораторную диагностику проводят по тем же принципам, что и при других типах приапизма. Рекомендуется выявлять все возможные причины, а объем обследования зависит от данных анамнеза, физикального исследования и лабораторных изменений.

9.2.1.3.4. Методы визуализации полового члена

Перемежающийся приапизм не имеет специфических признаков. Рекомендуется выполнить УЗИ полового члена и промежности в режиме цветного Доплера и МРТ, поскольку они позволяют дифференцировать артериальный и ишемический приапизм.

9.2.1.3.5. Рекомендации по диагностике приапизма

Аналогичны рекомендациям, приведенным в разделе 9.2.3.5. Перемежающийся приапизм является рецидивирующим или периодическим типом ишемического приапизма.

9.2.1.4. Лечение перемежающегося приапизма

Основная цель лечения пациентов с перемежающимся приапизмом – профилактика последующих эпизодов, чего обычно удается достичь фармакологически. В большинстве случаев эффективна лекарственная терапия, целью которой является снижение частоты и тяжести последующих эпизодов. Лечение каждого острого эпизода не отличается от подходов при ишемическом приапизме: аспирация/промывание в комбинации с интракавернозным введением α -адреномиметиков. К сожалению, в литературе плохо описана эффективность и безопасность различных методов лечения. Так, большинство публикаций представляет собой небольшие серии случаев, и рабочей группы недоступны хорошо спланированные контролируемые исследования, посвященные эффективности и безопасности этих методов лечения [1321, 1355, 1414, 1421].

9.2.1.4.1. α -адреномиметики

Результаты исследований свидетельствуют об умеренной эффективности ежедневного приема пероральных α -адреномиметиков в качестве профилактики перемежающегося приапизма [1423]. Побочные эффекты лекарственной терапии включают тахикардию и чувство «замирания» сердца. Для терапии первой линии можно использовать псевдоэфедрин, широко применяемый пероральный антиконгестант [1365]. Тем не менее его влияние на гладкие мышцы кавернозных тел до конца не изучено. Этилэфрин – это α -адреномиметик, успешно применяемый для профилактики перемежающегося приапизма, связанного с серповидно-клеточной болезнью. Он принимается перорально в дозе 50–100 мг/сут и имеет эффективность до 72% [1424–1426]. В плацебоконтролируемом РКИ, в котором изучали профилактическое применение этилэфрина и эфедрина, не показано различий по эффективности.

9.2.1.4.2. Гормональные манипуляции для изменения уровня тестостерона

Цель гормональной терапии – снизить уровень тестостерона крови для подавления влияния андрогенов на эрекцию [1321, 1355, 1427]. Для этого используют агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антианδροгены или эстрогены [1428, 1429] (УД: 4). Возможные побочные эффекты включают приливы, гинекомастию, нарушение эректильной функции, снижение либидо и астению. Все препараты обладают схожим профилем эффективности (УД: 4), однако нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме эстрогенов ограничивают их клиническое применение. Альтернативными препаратами, которые обладают умеренной эффективностью, являются ингибиторы 5- α -редуктазы [1430, 1431] (УД: 3) и кетоконазол, противогрибковый препарат, который снижает синтез тестостерона в надпочечниках и яичках [1427, 1432] (УД: 4).

Длительность гормональной терапии для эффективного уменьшения числа рецидивов приапизма не определена. В настоящее время невозможно сделать выводы по эффективности, дозировкам и длительности терапии. В связи с этим необходимо проявлять осторожность при использовании гормональных препаратов у мальчиков препубертатного возраста или подростков. Необходимо консультировать пациентов у детских эндокринологов. Гормональные препараты могут

оказывать контрацептивное влияние, нарушать естественное половое созревание, сперматогенез и фертильность. По этой причине необходимо проводить тщательное консультирование мужчин, которые желают завести ребенка. Учитывая возможные последствия терапии антиандрогенами для фертильности, следует обсуждать криоконсервацию сперматозоидов.

9.2.1.4.3. Дигоксин

Дигоксин (сердечный гликозид с положительным инотропным влиянием) используют для лечения застойной сердечной недостаточности. Он регулирует тонус гладких мышц через несколько различных сигнальных путей, приводящих к детумесценции полового члена [1321, 1355, 1433]. Использование поддерживающей дозы дигоксина (0,25–0,5 мг/сут) при идиопатическом перемежающемся приапизме снижает число обращений в больницу и улучшает качество жизни [1355]. В небольшом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показано, что прием дигоксина приводит к снижению сексуального влечения и возбуждения с сопутствующим снижением ригидности полового члена, не вызывая изменений уровня тестостерона, эстрогенов и ЛГ [1433] (УД: 2b). Частые побочные эффекты включают снижение либидо, анорексию, тошноту, рвоту, смещение, нечеткость зрения, головную боль, гинекомастию, сыпь и аритмию.

9.2.1.4.4. Тербуталин

Тербуталин, бета-агонист, вызывающий вазодилатацию, приводит к расслаблению гладких мышц сосудов [1321, 1355]. При пероральном приеме он позволяет профилактировать перемежающийся приапизм, связанный с введением алпростадилла. Частота детумесценции составляет 36% [1365] (УД: 3). В единственном плацебоконтролируемом РКИ (n = 68), включавшем пациентов с лекарственно-индуцированным приапизмом, частота детумесценции в группе тербуталина составила 42% по сравнению с 15% в группе плацебо [1366] (УД: 1b). Частые побочные эффекты включают нервозность, потливость, сонливость, чувство «замирания» сердца, головную боль, головокружение, приливы, тошноту и слабость.

9.2.1.4.5. Габапентин

Габапентин обладает противосудорожным, антиноцицептивным и анксиолитическим действием и широко применяется в качестве анальгезирующего и противоэпилептического препарата. Предполагаемый механизм действия связан с ингибированием потенциал-зависимых кальциевых каналов, которые облегчают синаптическую передачу [1367], и снижением уровня тестостерона и ФСГ [1434]. Препарат принимается в 1427 400 мг 4 раза в сутки, до 2400 мг ежедневно, до полной детумесценции полового члена, с последующим приемом поддерживающей дозы 300 мг/сут [1435] (УД: 4). Частые побочные эффекты включают аноргазмию и нарушение эректильной функции.

9.2.1.4.6. Баклофен

Баклофен – это производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которое действует как миорелаксант и спазмолитик. Он может ингибировать развитие эрекции и эякуляции посредством ГАМК-активности и профилактировать рецидивные рефлексогенные или продолжительные эрекции при неврологических заболеваниях [1321]. Пероральный прием баклофена обладает небольшой эффективностью, и его обычно не используют при перемежающемся приапизме. Интратекальное введение препарата выглядит более эффективным [1355, 1436–1438] (УД: 4). Частые побочные эффекты включают сонливость, смещение, головокружение, слабость, усталость, головную боль, гипотензию и тошноту.

9.2.1.4.7. Гидроксиуреа

Гидроксиуреа блокирует синтез ДНК за счет ингибирования рибонуклеотидредуктазы, которая останавливает клетки в S-фазе [1427, 1439]. Этот препарат обладает доказанной эффективностью при серповидно-клеточной болезни и улучшает ожидаемую продолжительность жизни [1369, 1440]. В литературе опубликовано недостаточно данных по профилактическому применению гидроксиуреи у пациентов с серповидно-клеточной болезнью и рецидивирующим приапизмом (УД: 3) [1427, 1439, 1441]. Возможные побочные эффекты включают олигоспермию и язвы нижних конечностей.

9.2.1.4.8. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Низкие дозы ингибиторов ФДЭ-5 обладают парадоксальным эффектом в разрешении и профилактике перемежающегося приапизма, преимущественно у пациентов с идиопатическим типом и приапизмом, связанным с серповидно-клеточной болезнью (УД: 3) [1321, 1355, 1416, 1442–1446]. При использовании ингибиторов ФДЭ-5 для лечения приапизма важно помнить о том, что прием можно

начинать только, когда половой член находится в состоянии детумесценции, но не во время острого эпизода. Эффективность наблюдается через неделю после начала систематического приема ингибиторов ФДЭ-5. В литературе не описано нарушения сексуальной функции (УД: 3). Действие ингибиторов ФДЭ-5 основано на повышении концентрации цГМФ в гладких мышцах на фоне нарушения функции NO. Это может привести к изменениям сигнального пути NO со снижением регуляции ФДЭ-5 в половом члене, что препятствует полному распаду цГМФ в кавернозных телах [1321, 1355, 1416, 1442].

9.2.1.4.9. Интракавернозные инъекции

У некоторых пациентов с перемежающимся приапизмом, которые начали получать системную терапию для профилактики рецидива нежелательных эрекций, может не наблюдаться быстрого терапевтического эффекта. В таких случаях могут временно потребоваться интракавернозные самостоятельные инъекции симпатомиметиков на дому [1321, 1355]. Чаще всего используют фенилэфрин и этилэфрин (как описано выше для лечения ишемического приапизма) (УД: 3) [1304, 1341, 1411, 1425]. Основные побочные эффекты включают артериальную гипертензию, коронарную ишемию и аритмию.

Тканевой активатор плазминогена (ТАП) представляет собой секретируемую протеазу крови, которая превращает профермент плазминоген в плазмин, выступающий в роли фибринолитического фермента. В отдельных публикациях показано, что однократное интракавернозное введение ТАП эффективно для лечения перемежающегося приапизма [1427, 1447] (УД: 3). Самым частым побочным эффектом является небольшое кровотечение.

9.2.1.4.10. Установка пенильных протезов

У пациентов с рефрактерным к лекарственной профилактике перемежающимся приапизмом, которые часто обращаются за неотложной помощью, сохраняется риск развития большого ишемического эпизода. С целью его профилактики можно установить пенильные протезы [1382, 1402, 1448]. При этом установку протезов не следует предлагать до консервативного лечения; она показана только тщательно отобранному пациенту в качестве метода последнего выбора [1382]. Больным со стойкой ЭД, связанной с перемежающимся приапизмом, необходимо с осторожностью проводить консервативное лечение (ингибиторы ФДЭ-5 или интракавернозные инъекции), поскольку оно может спровоцировать эпизод ишемического приапизма. В таких случаях следует обсуждать установку пенильных протезов [1382, 1449].

9.2.1.5. Резюме по данным литературы по лечению перемежающегося приапизма

Резюме по данным литературы	УД
Основная цель лечения пациентов с перемежающимся приапизмом заключается в профилактике последующих эпизодов, для которой обычно используется лекарственная терапия	2b
Ингибиторы ФДЭ-5 обладают парадоксальным эффектом в разрешении и профилактике перемежающегося приапизма, в основном у пациентов с идиопатической формой или приапизмом, связанным с серповидно-клеточной болезнью	3
По другим системным препаратам (дигоксин, альфа-адреномиметики, баклофен, габапентин, тербуталин, гидроксисура) опубликовано недостаточно данных	3

9.2.1.6. Рекомендации по лечению перемежающегося приапизма

Рекомендации	СР
Лечение каждого обострения не отличается от лечения ишемического приапизма	Сильная
Для профилактики последующих эпизодов можно использовать гормональную терапию (преимущественно аналоги или антагонисты ГНРГ) и/или антиандрогены. Эти препараты не следует применять до полового созревания.	Слабая
Лечение ингибиторами ФДЭ-5 необходимо начинать, только когда половой член находится в расслабленном состоянии	Слабая
Дигоксин, альфа-адреномиметики, баклофен, габапентин или тербуталин можно использовать только у пациентов с очень частыми и неконтролируемыми эпизодами	Слабая
Для лечения острого эпизода на промежуточной основе можно рекомендовать самостоятельные интракавернозные инъекции симпатомиметиков на дому, пока не разрешится ишемический приапизм	Слабая

9.2.1.7. Наблюдение

Наблюдение пациентов с перемежающимся приапизмом включает сбор анамнеза и клиническое обследование для определения эффективности лечения в отношении профилактики или снижения выраженности эпизодов, а также оценки эректильной функции и фиброза полового члена.

9.2.2. Приапизм у детей

Классификация приапизма у детей основана на тех же принципах, что и у взрослых. Кроме ишемического, перемежающегося и неишемического приапизма выделяют также четвертый, неонатальный тип [1304]. Приапизм у детей считается редким состоянием, поскольку в литературе нет данных по его встречаемости. Основной причиной приапизма является серповидно-клеточная болезнь, далее идет лейкоз (10%), травма (10%), идиопатический (19%) и лекарственно-индуцированный приапизм (5%) [1450]. У 25% детей с серповидно-клеточной болезнью приапизм развивается в препубертатном возрасте [1451], а у 90% мужчин с серповидно-клеточной болезнью первый эпизод приапизма был в возрасте до 20 лет [1413]. При приапизме следует проводить своевременное обследование и лечение, поскольку ишемический приапизм может привести к ЭД и психосексуальным расстройствам во взрослом возрасте [1452]. Рекомендуется многопрофильный подход с участием гематолога и детского эндокринолога.

9.3. Артериальный приапизм (ишемический, или приапизм «высокого потока»)

Большая часть исследований представляют собой небольшие ретроспективные серии случаев, в которых описана роль эмболизации при посттравматическом артериальном приапизме (приложение 5). Это может свидетельствовать о низкой встречаемости заболевания. Во всех публикациях хорошо описаны показатели эффективности и ЭД. В ряде исследований авторы попытались стратифицировать исходы на основании типа эмболов (микроспираль или аутологичные сгустки), хотя необходимо с осторожностью интерпретировать серии наблюдений с небольшим числом пациентов.

9.3.1. Эпидемиология/этиология/патогенез

Эпидемиологические данные по артериальному приапизму практически полностью получены из небольших серий наблюдений [1304, 1335, 1337, 1453, 1454]. Неишемический приапизм встречается значительно реже, чем ишемический, составляя всего 5% случаев [1304]. Обычно приапизм «высокого потока» развивается после тупой травмы промежности или полового члена [1455], которая приводит к повреждению кавернозной артерии с формированием фистулы между артерией и лакунарными пространствами кавернозных тел [1454]. Нарушение кровотока вызывает продолжительную эрекцию [1456].

Между травмой и развитием приапизма обычно проходит интервал времени, который может достигать 2–3 недель [1457]. Это связано со спазмом или ишемическим некрозом поврежденной артерии с развитием фистулы после разрешения спазма или реканализацией ишемического сегмента. Приапизм обычно развивается после ночной эрекции или половой активности, приводящей к внезапному увеличению притока крови и давления в кавернозной артерии [1458]. Как правило, кавернозные тела не полностью ригидные, а болевой синдром отсутствует, поскольку венозный отток не нарушен и нет ишемии ткани полового члена [1459].

Неишемический приапизм может развиваться после повреждения спинного мозга, возможно вследствие потери симпатической импульсации, что приводит к преобладанию парасимпатических сигналов и усилению артериального притока [1460]. Также описано его развитие после внутренней оптической уретротомии [1461], операции Несбита [1462], обрезания [1463], трансректальной биопсии ПЖ [1464] и брахитерапии при РПЖ [1465]. Кроме того, описаны случаи артериального приапизма после шунтирования у пациентов с ишемическим приапизмом из-за повреждения кавернозной артерии [1466–1468]. Хотя серповидно-клеточная болезнь обычно приводит к развитию ишемического варианта, описаны единичные случаи артериального приапизма. Патопизиология данного состояния не изучена [1469]. В редких случаях артериальный приапизм связан с метастатическим поражением полового члена [1470, 1471] (табл. 39).

Таблица 39. Причины артериального приапизма

Травма промежности или полового члена
Повреждение спинного мозга
Ятрогенные причины (шунтирование при ишемическом приапизме)
Серповидно-клеточная болезнь
Метастатическое поражение полового члена
Идиопатический

9.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу артериального приапизма

Резюме по данным литературы	УД
Неишемический приапизм встречается значительно реже, чем ишемический	2b
Артериальный приапизм обычно развивается после тупой травмы промежности или полового члена	2
При отсутствии лечения неишемический приапизм может привести к ЭД	3

9.3.2. Классификация

Артериальный приапизм – это продолжительная эрекция, вызванная нерегулируемым притоком крови по кавернозным артериям [1304]. По этиологии неишемический приапизм можно разделить на четыре типа: травматический, нейрогенный, ятрогенный и идиопатический.

9.3.3. Диагностика артериального приапизма

9.3.3.1. Анамнез

При диагностике артериального приапизма обязательным является тщательный сбор анамнеза, который проводится по принципам, описанным в табл. 34. Артериальный приапизм предполагается у больных с травмой таза, промежности или половых органов в анамнезе при отсутствии боли (возможен дискомфорт) и стойкой, но неполной ригидности полового члена (см. табл. 35). При сексуальной стимуляции может возникать полноценная эрекция, и сексуальная функция обычно не нарушается. Посттравматический приапизм у взрослых и детей может развиваться через несколько часов или дней после травмы [1304].

9.3.3.2. Физикальное исследование

При артериальном приапизме кавернозные тела напряжены, но не полностью ригидные. При осмотре живота, полового члена и промежности можно выявить признаки травмы (см. табл. 35) [1304]. При подозрении на нейрогенный характер показано неврологическое обследование.

9.3.3.3. Лабораторная диагностика

Лабораторные анализы включают общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой и коагулограммой для исключения анемии и других гематологических заболеваний. При артериальном приапизме из кавернозных тел аспирируют светлую артериальную кровь, а при ишемическом – темную, застойную кровь (см. табл. 35) (УД: 2b). Для дифференциальной диагностики артериального и ишемического приапизма проводится анализ газового состава крови. При артериальном приапизме не выявляется отклонений в показателях [1304] (см. табл. 35).

9.3.3.4. Методы визуализации полового члена

УЗИ полового члена и промежности в режиме цветного Доплера позволяет дифференцировать артериальный и ишемический приапизм [1333-1335]. УЗИ выполняется без интракавернозного введения препаратов [1472]. При артериальном приапизме выявляется характерное покраснение и турбулентный ток крови в зоне фистулы, что помогает локализовать место травмы [1473]. Скоростные показатели тока в кавернозных артериях остаются в пределах нормы или несколько увеличены [1306, 1474].

Артериография срамной артерии у отдельных пациентов с артериальным приапизмом позволяет выявить характерное покраснение в зоне повреждения кавернозной артерии [1475, 1476]. Однако, учитывая инвазивный характер, ее необходимо проводить, только если планируется эмболизация [1304, 1329].

Роль МРТ в диагностике приапизма остается противоречивой. При артериальном приапизме ее значение ограничено, поскольку МРТ не всегда позволяет визуализировать небольшие сосуды полового члена и артериовенозную фистулу [1477].

9.3.3.5. Рекомендации по диагностике артериального приапизма

Рекомендации	СР
Тщательный сбор анамнеза – это ключевой момент в диагностике, который позволяет определить тип приапизма	Сильная
В диагностику приапизма обязательно входит физикальное исследование наружных половых органов, промежности и живота	Сильная
При подозрении на нейрогенный характер показано неврологическое обследование	Сильная
Лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови, лейкоцитарную формулу, тромбоциты и коагулограмму	Сильная
Анализ газового состава аспирированной крови из кавернозных тел позволяет дифференцировать ишемический и артериальный приапизм	Сильная
УЗИ полового члена и промежности в режиме цветного доплера позволяет дифференцировать артериальный и ишемический приапизм	Сильная
Селективная артериография срамной артерии показана, только если планируется эмболизация	Сильная

9.3.4. Лечение артериального приапизма

Несмотря на классическое представление о том, что приапизм «высокого потока» не требует экстренного лечения, поскольку отсутствует ишемия полового члена, последние данные свидетельствуют о влиянии длительности неишемического приапизма на эректильную функцию. Артериальный приапизм воспроизведен в модели *in vitro* с использованием сократившихся полосок кавернозных тел кролика, соединенных при высоком уровне рО₂. Через 12 часов тонус гладких мышц снизился на 43%, указывая на необратимое нарушение функции гладких мышц [1478]. В серии пациентов с артериальным приапизмом (n = 6) длительностью 4,5 (2–12) недели во всех случаях развилась ЭД или вялость дистальной части полового члена [1403]. Целью лечения является закрытие фистулы. При неишемическом приапизме можно проводить консервативное лечение или создать компрессию промежности. В случае неэффективности консервативных мер показана селективная артериальная эмболизация [1479]. Оптимальное время между консервативным лечением и эмболизацией не определено. Окончательное лечение проводится по усмотрению врача, чтобы можно было спланировать и обсудить его с пациентом, объяснив риски и осложнения [1304, 1329].

9.3.4.1. Консервативное лечение

Консервативное лечение включает аппликацию льда на промежность или сдавление промежности, как правило под контролем УЗИ. Описаны случаи самостоятельного закрытия фистулы. Даже при неэффективности консервативного лечения пациент может совершить половой акт [1335, 1453, 1480, 1481]. В литературе описано проведения андрогенной депривации (введение лейпролида, бикалутамида и кетоконазола) для уменьшения спонтанных и ночных эрекции с целью закрытия фистулы [1482]. Следует учитывать риск развития сексуальной дисфункции. Крайне редко на фоне консервативного лечения может развиваться ЭД или снижение ригидности дистальной части полового члена [1403].

Аспирация крови при артериальном приапизме неэффективна, и не рекомендуется использовать альфа-адреноблокаторы из-за возможных серьезных нежелательных явлений, связанных с попаданием препаратов в системный кровоток.

9.3.4.2. Селективная артериальная эмболизация

Селективную артериальную эмболизацию можно проводить аутологичным сгустком [1483–1485], гелем или губкой [1484, 1486] или более перманентными веществами, включая спирали [1484, 1486–1488], поливиниловый спирт (PVA) и N-бутил-цианакрилат (NBCA) [1489]. Считается, что временные эмболы реже вызывают ЭД, но их применение чаще сопровождается рецидивом/неэффективностью, что может быть следствием реканализации артерии. При этом в литературе отсутствуют убедительные данные в поддержку этой гипотезы. По данным несистематического обзора, эффективность первой эмболизации варьирует от 61,7 до 83,3%, а частота ЭД – от 0 до 33%, свидетельствуя о сопоставимой неэффективности/частоте рецидива при использовании временных эмболов. Сохранение эректильной функции может не зависеть от типа эмбола [1458]. Другие возможные осложнения включают гангрену полового члена, ишемию ягодиц, кавернозит и абсцесс на промежности [1304, 1490]. Повторная эмболизация представляется целесообразным вариантом лечения неишемического приапизма как по эффективности, так и по безопасности [1458].

9.3.4.3. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение включает селективную перевязку фистулы через транскорпоральный доступ под контролем УЗИ в режиме цветного Доплера. Оперативное лечение при артериальном приапизме технически затруднительно и несет значительные риски, в основном ЭД [1491]. В настоящее время открытое вмешательство выполняется редко, только при наличии противопоказаний к селективной эмболизации или недоступности метода и неэффективности повторной эмболизации. Если пациенту требуется более радикальное лечение или он не был сексуально активным/исходно имел ЭД, показано хирургическое вмешательство [1458]. Частота ЭД после неишемического приапизма и его лечения составляет от 0 до 50% с наибольшими показателями после хирургической перевязки фистулы [1458]. В последующем может потребоваться установка пенильных протезов [1382].

9.3.4.4. Резюме по данным литературы по лечению артериального приапизма

Резюме по данным литературы	УД
Неишемический приапизм может со временем вызывать ЭД, поэтому необходимо проводить своевременное лечение	2b
Во всех случаях вначале показано консервативное лечение, включая аппликацию льда на промежность или сдавление промежности. С целью закрытия фистулы можно использовать андрогенную депривацию для уменьшения спонтанных и ночных эрекций	3
Селективная эмболизация артерии с использованием временных или постоянных эмболов считается эффективным методом лечения. В настоящее время нельзя дать рекомендаций по оптимальному типу эмболов в отношении эффективности и сохранения эректильной функции	3
При рецидиве артериального приапизма после селективной эмболизации показана повторная эмболизация	2b
Селективная перевязка фистулы остается последним вариантом лечения при неэффективности нескольких эмболизаций	3

9.3.4.5. Рекомендации по лечению артериального приапизма

Рекомендации	СР
Приапизм «высокого потока» не требует экстренного вмешательства, поэтому можно спланировать его лечение	Слабая
Консервативная терапия включает аппликацию льда на промежность или сдавление промежности. Андрогенную депривацию можно использовать только у взрослых	Слабая
При неэффективности консервативного лечения показана селективная эмболизация	Сильная
Для первой селективной эмболизации артерии следует использовать временные эмболы	Слабая
При рецидиве артериального приапизма после селективной эмболизации показана повторная операция с использованием временных или постоянных эмболов	Слабая
Селективная перевязка фистулы остается последним вариантом лечения при неэффективности эмболизации	Слабая

9.3.4.6. Приапизм «высокого потока» у детей

Неишемический приапизм представляет собой редкое состояние, особенно у детей. Неловкость, которую испытывают дети, говоря об этом родителям, приводит к поздней диагностике и недооценке встречаемости приапизма [1492]. Этиология, клиническая картина и принципы диагностики и лечения не отличаются от применяемых при артериальном приапизме у взрослых. Тем не менее следует выделить ряд отличий.

У большого числа детей диагностируется идиопатический неишемический приапизм [1493]. Компрессия промежности большим пальцем иногда позволяет дифференцировать ишемический и неишемический приапизм, особенно у детей, поскольку может сразу же вызвать детумесценцию с последующим восстановлением эрекции после снятия компрессии [1458]. В ряде случаев эффективно консервативное лечение, например прикладывание льда к промежности или компрессия в определенной точке, особенно у детей [1494, 1495]. Несмотря на эффективность, эмболизация у детей технически затруднительна и требует направления к специалисту по детской рентгенэндоваскулярной хирургии [1345, 1496].

9.3.4.7. Наблюдение

Физикальное исследование и УЗИ в режиме цветного Доплера позволяют оценить эффективность консервативного лечения артериального приапизма. При тщательном наблюдении с помощью УЗИ и МРТ можно выявить фиброз дистальной части кавернозных тел, что необходимо для принятия решения о более ранней эмболизации [1403]. Наблюдение пациентов после успешного лечения артериального приапизма включает клиническое обследование, УЗИ в режиме цветного Доплера и оценку эректильной функции. При наличии сомнений необходимо повторить ангиографию с целью оценить эффективность лечения, исключить признаки рецидива и определить анатомические и функциональные последствия [1472].

9.4. Противоречия и будущие направления для исследований в лечении приапизма

Ишемический приапизм является экстренным состоянием. Хотя лечение неишемического приапизма можно отложить, появляются данные о том, что это может привести к фиброзу кавернозных тел в отдаленном периоде.

В литературе представлены в основном ретроспективные одноцентровые когортные исследования низкого качества, поэтому для разработки убедительных рекомендаций требуется провести проспективные многоцентровые исследования.

В настоящее время сохраняются противоречия по различным вопросам, включая профилактику перемежающегося приапизма, учитывая отсутствие убедительных данных о превосходстве какого-либо из препаратов. Кроме того, получено недостаточно информации о временном интервале, после которого при ишемическом приапизме происходит необратимый некроз гладких мышц кавернозных тел. Как следствие, лечение пациентов с рефрактерным приапизмом или при позднем обращении остается противоречивым (установка пенильных протезов, или декомпрессия кавернозных тел, или шунтирование). По этой причине необходимо провести многоцентровые объединенные исследования, чтобы лучше понять это редкое, но тяжелое по последствиям состояние.

10. Мужское бесплодие

10.1. Определение и классификация

Под бесплодием понимается отсутствие наступления беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства, в течение одного года [1497]. Под первичным бесплодием понимают пару, в которой никогда не было детей и беременность не наступает в течение 12 последовательных месяцев регулярной половой жизни без использования методов контрацепции. Вторичное бесплодие диагностируется, если у пары была как минимум одна беременность (с настоящим или другими партнерами). Привычное невынашивание отличается от бесплодия и определяется как две и более незавершившиеся беременности [1498, 1499].

10.2. Эпидемиология/этиология/патогенез/факторы риска

10.2.1. Введение

Примерно у 15% сексуально активных пар не наступает беременность в течение одного года, что заставляет их обращаться за медицинской помощью. Каждая 8-я пара сталкивается с трудностями при попытке зачать первого ребенка, каждая 6-я пара – при попытке зачать последующего [1500]. У половины (50%) бездетных пар выявляется мужской фактор, проявляющийся отклонениями в параметрах эякулята [1497]. По этой причине всем мужчинам в бесплодных парах необходимо проходить обследование у уролога, специализирующегося по репродуктивному здоровью:

Выделяют следующие причины мужского бесплодия [1497]:

- врожденные или приобретенные аномалии мочеполовых органов;
- воздействие гонадотоксинов (лучевая или химиотерапия);
- злокачественные опухоли;
- инфекции мочеполовой системы;
- повышение температуры в мошонке (например, вследствие варикоцеле);
- эндокринные нарушения;
- генетические отклонения;
- иммунологические факторы.

В 30–40% не удастся выявить причинный фактор мужского бесплодия (идиопатическое бесплодие). У таких пациентов в анамнезе нет заболеваний, влияющих на фертильность, изменений при физикальном исследовании или гормональных, генетических и биохимических отклонений. При этом в анализе эякулята могут выявляться патологические изменения (см. раздел 10.3.2). С другой стороны, необъяснимое мужское бесплодие определяется как бесплодие с неизвестной этиологией

при отсутствии изменений в параметрах эякулята и патологии у партнерши. Примерно в 20–30% случаев не выявляется причин бесплодия. Идиопатическое мужское бесплодие может быть вызвано ранее не выявляемыми факторами, включая гормональные нарушения, возникающие вследствие загрязнения окружающей среды, накопления активных форм кислорода (АФК), повреждения ДНК сперматозоидов, генетических и эпигенетических отклонений [1501].

Возраст мужчины является одним из основных факторов риска, связанных с прогрессирующим повышением распространенности мужского бесплодия [1502–1509]. Кроме того, при ведении каждой пары с бесплодием необходимо учитывать возраст партнерши, в том числе при определении тактики обследования и лечения мужчины [1510, 1511]. Важное значение имеют возраст и овариальный резерв партнерши, поскольку они могут влиять на время проведения лечения и его вид (вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) или хирургические методы) [1502–1505]. В таблице 40 представлены основные факторы, связанные с мужским бесплодием.

Таблица 40. Факторы, связанные с мужским бесплодием, и их процентное распределение у 10 469 пациентов [1512]

Диагноз	Неотобранные пациенты (n = 12 945)	Пациенты с азооспермией (n = 1446)
Все	100%	11,2%
<i>Бесплодие, связанное с известной (предполагаемой) причиной</i>	42,6%	42,6%
Крипторхизм	8,4	17,2
Варикоцеле	14,8	10,9
Антиспермальные антитела	3,9	–
Опухоли яичка	1,2	2,8
Другие причины	5,0	1,2
<i>Идиопатическое бесплодие</i>	30,0	13,3
<i>Гипогонадизм</i>	10,1	16,4
Синдром Клайнфельтера (47, XXY)	2,6	13,7
XX у мужчин	0,1	0,6
Первичный гипогонадизм неизвестной этиологии	2,3	0,8
Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм	1,6	1,9
Синдром Каллмана	0,3	0,5
ИГГ	0,4	0,4
Резидульные изменения после операций на гипофизе	<0,1	0,3
Возрастной гипогонадизм	2,2	–
Конституциональная задержка пубертатного развития	1,4	–
Другие причины	0,8	0,8
<i>Общие/системные заболевания</i>	2,2	0,5
<i>Криоконсервация при злокачественных заболеваниях</i>	7,8	12,5
Опухоли яичка	5,0	4,3
Лимфома	1,5	4,6
Лейкемия	0,7	2,2
Саркома	0,6	0,9
<i>Нарушение эрекции/эякуляции</i>	2,4	–
Обструкция	2,2	10,3
Вазэктомия	0,9	5,3
Муковисцидоз (врожденное отсутствие семявыносящих протоков)	0,5	3,0
Другие причины	0,8	1,9

10.2.2. Рекомендации по эпидемиологии и этиологии

Рекомендации	СР
Для определения причины бесплодия необходимо проводить одновременное обследование обоих партнеров	Сильная
Обследование показано при отсутствии наступления беременности в течение 6 месяцев у женщины в возрасте старше 35 лет	Слабая
Уролог должен обследовать каждого мужчину с бесплодием, включая пациентов с изменениями эякулята, на предмет патологии органов мочеполовой системы	Сильная

10.3. Диагностика

Необходимо проводить тщательное обследование мужчины, включая медицинский и репродуктивный анамнез, физикальное исследование, уровень гормонов и спермограмму, в строгом соответствии с референтными показателями Всемирной организации здравоохранения по параметрам эякулята [1513]. Другие исследования (генетические анализы и методы визуализации) зависят от клинических проявлений и параметров эякулята.

10.3.1. Медицинский/репродуктивный анамнез и физикальное исследование

10.3.1.1. Медицинский и репродуктивный анамнез

При сборе анамнеза следует оценивать факторы риска и особенности поведения, которые могут влиять на фертильность мужчины, включая образ жизни, семейный анамнез (в том числе рак яичка), сопутствующую патологию (например, системные заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, рак яичка и т.д.), мочеполовые инфекции (в том числе ИППП), операции на яичках в анамнезе и воздействие гонадотоксинов [1514]. К типичным находкам при сборе анамнеза у пациентов с тестикулярной недостаточностью относят:

- крипторхизм (одно- и двусторонний);
- перекрут и травму яичка;
- инфекции мочеполовой системы;
- воздействие токсинов окружающей среды;
- прием гонадотоксичных лекарственных препаратов (анаболики, химиотерапевтические препараты);
- воздействие облучения или цитотоксических препаратов.

10.3.1.2. Физикальное исследование

При обследовании каждого пациента с бесплодием обязательно проводится тщательное физикальное исследование, включая оценку вторичных половых признаков. Необходимо определять размер, текстуру и консистенцию яичек. В клинической практике объем яичек оценивают с помощью орхидометра Прадера [1515]; однако данный метод может завышать объем по сравнению с УЗИ [1516]. К настоящему времени не представлено референтных показателей по объему яичка, измеренному с помощью орхидометра, из-за различий в изучаемой популяции (географическая область, питание, этническая принадлежность и факторы окружающей среды) [1515-1517]. Средний объем яичка при измерении орхидометром в общей популяции в Европе составляет $20,0 \pm 5,0 \text{ см}^3$ [1515], а у пациентов с бесплодием – $18,0 \pm 5,0 \text{ см}^3$ [1515, 1518, 1519]. При осмотре следует определять наличие семявыносящих протоков, варикоцеле и тургор придатков яичка. Также необходимо исключать пальпируемые аномалии яичка, придатка и семявыносящих протоков и оценивать другие изменения, включая заболевания полового члена (фимоз, короткую уздечку, фиброзные узелки, эписпадию, гипоспадию и т.д.), изменение характера роста волос и гинекомастию.

Типичные изменения для тестикулярной дисфункции, выявляемые при физикальном исследовании пациента:

- изменение вторичных половых признаков;
- изменение объема и/или консистенции яичек;
- образования яичка (подозрение на злокачественную опухоль);
- отсутствие яичка (с одной или двух сторон);
- гинекомастия;
- варикоцеле.

10.3.2. Анализ эякулята

Каждой бесплодной паре показано тщательное андрологическое обследование, как в случае изменений в обоих анализах эякулята, так и при нормальных показателях по сравнению с референтными значениями [1520]. Показатели спермограммы имеют важное значение для определения тактики лечения. В большинстве исследований параметры эякулята использовали в качестве косвенного критерия мужского бесплодия. Тем не менее спермограмма не позволяет дифференцировать фертильных мужчин от бесплодных [1521], поэтому необходимо провести стандартизированное лабораторное обследование согласно референтным показателям (табл. 41). Достигнут консенсус о том, что анализ эякулята следует проводить согласно данным рекомендациям. Показатели спермограммы стандартизированы ВОЗ, которая разработала новое руководство по исследованию и обработке эякулята человека. Следует отметить, что 6-е издание [1522] опубликовано в июле 2021 г. и в нем имеется ряд отличий от предыдущего издания (5-го) [1523], которое было актуальным на протяже-

нии последних 11 лет. В этой связи, процесс перехода к новым рекомендациям в рутинной клинической практике вероятно будет постепенным.

Шестую версия руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека представляет собой больше технические, чем клинические рекомендации.

Руководство включает три раздела: i) анализ эякулята; ii) обработку и криоконсервацию сперматозоидов и iii) оценку и контроль качества.

Методики оценки эякулята разделены на 3 части:

- базовые, содержащие меньше методов, чем в предыдущем издании, которые должны выполняться во всех лабораториях с использованием поэтапных процедур и доказанных методов;
- расширенные, проводимые по выбору лаборатории или запросу от врача;
- продвинутое, которые классифицируются как узкоспециализированные, а также преимущественно исследовательские, включая новые технологии.

В целом, между 5-й и 6-й версией руководства имеется ряд важных различий:

Базовые методики:

- оценка количества сперматозоидов: в отличие от 5-го издания, рекомендуется проводить оценку даже при низкой концентрации (2 млн/мл) с указанием того, что вероятность погрешности может быть достаточно высокой. Общее число сперматозоидов имеет более важное значение, чем концентрация, в связи с чем необходимо точно измерять объем эякулята.
- оценка подвижности включает следующие категории: подвижность быстрая прогрессивная, подвижность медленная прогрессивная, подвижность непрогрессивная и отсутствие подвижности (степень a, b, c or d), поскольку клинически важным показателем является наличие (или отсутствие) подвижности быстрой прогрессивной;
- оценка морфологии: рекомендуется использовать строгие критерии Крюгера, адаптированные методом окрашивания Папаниколау. Жизнеспособность следует определять не во всех случаях, а только при наличии подвижных сперматозоидов.

Расширенные методики

Описаны методики выявления лейкоцитов и маркеров воспаления мужской половой системы, антиспермальных антител, показателей множественных дефектов сперматозоидов, секвенирование эякулята, методы выявления анеуплоидии, биохимический анализ семенной плазмы и фрагментация ДНК сперматозоидов.

Продвинутое методики

Из 6-го издания полностью удалены устаревшие тесты, например пенетрация яйцеклетки и прозрачной зоной яйцеклетки человека сперматозоидом, а также тест пенетрации яйцеклетки хомячка. Исследовательские тесты включают оценку свободных радикалов кислорода и окислительного стресса, мембранных ионных каналов, акросомальной реакции, структуры и стабильности хроматина сперматозоидов, а также компьютер-ассистированный анализ эякулята (CASA).

Референтные значения и диапазоны

В 5-м издании представлено распределение показателей примерно 1800 мужчин, у партнеров которых наступила беременность естественным путем в течение 12 месяцев. Нижний 5-й перцентиль рассматривался как пороговый между нормой и патологией [1513].

В 6-м издании подчеркивается, что референтные показатели не являются разделением между фертильными мужчинами и пациентами с субфертильностью [1522]. В рамках 6-го издания проведен дополнительный анализ информации из 5-го издания, которые дополнены данными 3500 мужчин из 12 стран [1520]. Следует отметить, что распределение показателей сильно не отличается от описанного в 2010 г. В табл. 41 представлены нижние референтные значения показателей эякулята, согласно версии 2010 и 2021 г. В соответствии с новым руководством, нижний 5-й перцентиль показателей мужчин из референтной популяции (табл. 41) не является пограничным между лицами с нормальной фертильностью и бесплодием. Для прогнозирования рождения живого ребенка *in vivo*, а также *in vitro* требуется многофакторная оценка репродуктивного потенциала как мужчины, так и женщины.

Достигнут консенсус о том, что современная сперматология должна следовать данным рекомендациям. По результатам исследований становится очевидным, что могут потребоваться более сложные анализы, чем спермограмма, особенно при обследовании пары с привычным невынаши-

ванием после естественного оплодотворения или использования ВРТ и мужчин с необъяснимым бесплодием. Хотя нельзя сделать убедительные выводы с учетом различий в исследованиях, в таких случаях к невынашиванию может приводить повреждение ДНК [1501, 1524, 1525] (см. ниже).

Таблица 41. Нижняя граница показателей эякулята (5-й центиль и 95%-ный доверительный интервал)

Параметр	Нижняя граница показателя (95% ДИ), 2010 г.	Нижняя граница показателя (95% ДИ), 2021 г.
Объем эякулята, мл	1,5 (1,4–1,7)	1,4 (1,3–1,5)
Общее число сперматозоидов (10^6 /эякулят)	39 (33–46)	39 (35–40)
Концентрация сперматозоидов (10^6 /эякулят)	15 (12–16)	16 (15–18)
Общая подвижность (поступательные и непоступательные движения, %)	40 (38–42)	42 (40–43)
Сперматозоиды с поступательным движением, %	32 (31–34)	30 (29–31)
Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов, %)	58 (55–63)	54 (50–56)
Морфология – нормальные формы, %	4 (3,0–4,0)	4 (3,9–4,0)
Другие пороговые значения, определенные консенсусом		
pH	>7,2	>7,2
Пероксидаз-положительные лейкоциты (10^6 /мл)	<1,0	<1,0
Исследования по выбору		
MAR-тест – подвижные сперматозоиды, покрытые антителами, %	<50	Отсутствует пороговый показатель, основанный на убедительных данных. В каждой лаборатории должны быть установлены собственные нормативные значения путем тестирования достаточного количества фертильных мужчин
Тест на иммуногенность подвижных сперматозоидов с адгезированными частицами, %	<50	Отсутствует пороговый показатель, основанный на убедительных данных
Содержание цинка в эякуляте, нмоль/эякулят	$\geq 2,4$	$\geq 2,4$
Содержание фруктозы в эякуляте, нмоль/эякулят	≥ 13	≥ 13
Содержание нейтральной α -глюкозидазы в эякуляте, мЕД/эякулят	≤ 20	≤ 20

MAR-тест – смешанная антиглобулиновая реакция.

* Распределение данных из популяции представлено с односторонними интервалами (крайние значения референтных показателей). Нижний 5-й процентиль представляет собой показатель, ниже которого были результаты у 5% мужчин из референтной популяции.

Если показатели эякулята находятся в пределах нормативных показателей по критериям ВОЗ, достаточно выполнения одного теста. При выявлении отклонений от нормы по крайней мере в двух анализах показано дальнейшее андрологическое обследование. При описании отклонений от нормативных показателей эякулята важно различать следующие понятия [1523]:

- олигозооспермия: <15 млн сперматозоидов в 1 мл;
- астенозооспермия: <32% подвижных сперматозоидов;
- тератозооспермия: <4% сперматозоидов нормальной формы.

Изменение ни одного из показателей эякулята по отдельности (концентрация, морфология или подвижность) не приравнивается к диагнозу бесплодия. В референтных критериях 6-го издания ВОЗ такое подразделение не описывается, хотя рабочая группа ЕАУ по-прежнему считает, что оно имеет важное значение в рутинной клинической практике.

У ряда пациентов встречаются вместе все три изменения (олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром)). При выраженном ОАТ-синдроме (<5 млн сперматозоидов/мл), как и азооспермии, чаще выявляется обструкция семенных путей, а также генетические нарушения [1526]. В таких случаях требуется полная оценка гормонального профиля для проведения более точной дифференциальной диагностики.

При азооспермии эякулят может иметь нормальный объем, но после центрифугирования сперматозоиды не определяются. Рекомендованный метод включает центрифугирование эякулята со скоростью 3000 об/мин в течение 15 минут с микроскопическим исследованием сгустка с помощью оптики «фазового контраста» при увеличении в 200 раз. После этого проводится окрашивание и повторное микроскопическое исследование [1522]. Такой метод позволяет выявить даже небольшое количество сперматозоидов, которые теоретически можно использовать для интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), чтобы не прибегать к хирургическому выделению.

10.3.3. Определение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов

Спермограмма представляет собой описательный анализ, который не всегда позволяет дифференцировать мужчин с сохраненной фертильностью и бесплодием. Очевидно, что у пациентов с бесплодием может выявляться повреждение ДНК сперматозоидов. Фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДС) или накопление одно- и двухнитевых разрывов ДНК представляет собой частое явление, и повышение уровня ФДС снижает вероятность естественного оплодотворения. Хотя ни в одном из исследований не проводилось достоверного анализа того, как влияет повреждение ДНК сперматозоидов на тактику лечения бесплодных пар, оно чаще выявляется у мужчин с бесплодием. ФДС является важным фактором, обуславливающим мужское бесплодие, а также снижение показателей ВРТ [1527, 1528], включая нарушение развития эмбриона [1527], невынашивание, привычное невынашивание [1524, 1525, 1529] и аномалии развития у детей [1527]. Повреждению ДНК сперматозоидов способствуют различные факторы, включая гормональные нарушения, варикоцеле, хроническую инфекцию и факторы образа жизни (курение) [1528].

Описаны различные методы оценки ФДС, однако они не позволяют достоверно прогнозировать результаты ВРТ, и сохраняются противоречия, следует ли их использовать в рутинной клинической практике [1528, 1530]. Методы TUNEL (основан на связывании 3'-ОН концевого фрагмента, образовавшегося при разрыве ДНК, с мечеными молекулами дезоксиуридина трифосфата под действием фермента терминальной дезоксинуклеотидтрансферазы) и ДНК-комет (COMET) позволяют напрямую определить повреждение ДНК. Напротив, исследования структуры хроматина сперматозоидов (SCSA) и дисперсии хроматина сперматозоидов (SCD) представляют собой непрямые анализы фрагментации ДНК. SCSA является наиболее изученным и одним из наиболее применяемых методов [1531, 1532], в котором количество клеток с повреждением ДНК представлено в виде индекса ФДС (%) [1533]. Высокая степень окрашивания ДНК позволяет оценить пропорцию незрелых сперматозоидов с нарушением замены гистонов протаминами [1534]. Порог индекса ФДС в 30% связан со снижением частоты наступления беременности при естественном оплодотворении или внутриматочной инсеминации (ВМИ) [1532]. Кроме того, индекс ФДС выше 50% связан с неблагоприятными исходами ЭКО. Недавно показано значение среднего показателя COMET и пропорции сперматозоидов с высоким или низким повреждением ДНК в диагностике мужского бесплодия в качестве дополнительной дискриминирующей информации для прогнозирования рождения живых детей после ЭКО и ИКСИ [1528].

В тестикулярных сперматозоидах индекс ФДС ниже, чем в эякулированных сперматозоидах [1535]. Парам с повышенным уровнем ФДС показаны TESE и ИКСИ. Такой подход называется TESE-ИКСИ, однако может быть неэффективным, если его применять в общей популяции мужчин с бесплодием без определения индекса ФДС [1532, 1535]. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы рекомендовать данный подход в рутинной клинической практике [1535].

10.3.4. Определение уровня гормонов

У мужчин с тестикулярной недостаточностью, как правило, определяется гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм (высокий уровень ФСГ и ЛГ, иногда в сочетании с низким уровнем тестостерона). Уровень ФСГ коррелирует с числом сперматогоний [1536]. При отсутствии сперматогоний или значительном снижении их числа уровень ФСГ обычно повышен, а при нормальном числе сперматогоний и полной остановке сперматогенеза на стадии сперматоцитов или сперматид он находится в пределах нормы [1536]. У пациентов, которым проводится TESE, уровень ФСГ не позволяет точно прогнозировать состояние сперматогенеза, поскольку при остановке сперматогенеза может определяться нормальный уровень ФСГ и объем яичек [1537, 1538]. Кроме того, у мужчин с необструктивной азооспермией (НОА) и высоким уровнем ФСГ могут определяться очаговые зоны сперматогенеза при TESE или микрохирургической биопсии яичка (микро-TESE) [1538, 1539].

10.3.5. Генетическое тестирование

Урологи, практикующие в сфере репродуктивной андрологии, должны понимать генетические аномалии, связанные с мужским бесплодием, чтобы давать рекомендации парам, обратившимся по поводу бесплодия. Мужчинам с очень низким числом сперматозоидов можно предоставить шанс отцовства с помощью ЭКО или ИКСИ. В случае азооспермии показано выделение сперматозоидов из яичка. У мужчин с бесплодием в сперматозоидах чаще обнаруживаются анеуплоидия, структурные хромосомные аномалии и повреждение ДНК, что связано с риском передачи генетических изменений потомству. Современная рутинная клиническая практика основана на скрининге геномной ДНК из периферической крови, однако в отдельных случаях (например, при привычном невынашивании) также рекомендуется проводить скрининг хромосомных аномалий в сперматозоидах (анеуплоидии) [1540–1542].

10.3.5.1. Хромосомные аномалии

Хромосомные аномалии могут быть связаны с изменением как числа (например, трисомия), так и структуры хромосом (например, инверсии или транслокации). В объединенном анализе 11 исследований, включавших 9766 мужчин с бесплодием, частота хромосомных аномалий составила 5,8% [1543]. Изменения в половой хромосоме встречались у 4,2%, а отклонения в аутосомных хромосомах – у 1,5% бесплодных мужчин. Для сравнения: по данным трех крупных исследований, частота отклонений среди 94 465 новорожденных младенцев мужского пола составляет 0,38%, из которых у 131 (0,14%) выявлены изменения в половых хромосомах и у 232 – в аутосомных хромосомах (0,25%) [1543]. Чем более выражена тестикулярная недостаточность, тем выше частота хромосомных аномалий. У пациентов с числом сперматозоидов <5 млн/мл риск отклонений в аутосомных хромосомах преимущественно структурного характера в 10 раз выше (4%) по сравнению с общей популяцией [1544, 1545]. У мужчин с НОА самый высокий риск хромосомных aberrаций, особенно аномалий половых хромосом (например, синдрома Клайнфельтера) [1546, 1547].

С учетом встречаемости хромосомных aberrаций при различной концентрации сперматозоидов рекомендуется проводить кариотипирование мужчинам с азооспермией или олигозооспермией (число сперматозоидов <10 млн/мл) [1545]. При внешней валидации данного показателя получена относительно низкая чувствительность, специфичность и дискриминационная способность (80, 37 и 59% соответственно) [1548]. В этом контексте разработана новая номограмма с порогом вероятности 2%, которая позволяет проводить более точную оценку изменений кариотипа [1548]. Тем не менее порог в 10 млн/мл сохранит свое клиническое значение, пока не будут проведены исследования экономической целесообразности с оценкой затрат из-за нежелательных исходов, связанных с хромосомными отклонениями (невынашивание и дети с врожденными аномалиями) [1549]. При наличии семейного анамнеза привычного невынашивания, аномалий развития или задержки умственного развития рекомендовано проводить анализ кариотипа вне зависимости от концентрации сперматозоидов.

10.3.5.1.1. Аномалии половых хромосом (синдром Клайнфельтера и его варианты (47, XXY; 46, XY/47, XXY мозаицизм))

Синдром Клайнфельтера является самой частой патологией половых хромосом [1550]. У взрослых мужчин с синдромом Клайнфельтера при осмотре выявляются маленькие плотные яички, а также симптомы первичного гипогонадизма. Фенотип обычно является конечным результатом комбинированного воздействия генетических, гормональных и возрастных факторов [15]. Он может варьировать от мужчин с нормальной вирилизацией до проявлений андрогенного дефицита. В подавляющем большинстве случаев единственными клиническими проявлениями являются бесплодие и уменьшение объема яичек. Функция клеток Лейдига при синдроме Клайнфельтера, как правило, также нарушена, вследствие чего дефицит тестостерона встречается чаще, чем в общей популяции [1551], хотя редко в перипубертатном периоде, который обычно протекает без особенностей [15, 1552]. В ряде случаев симптомы и признаки гипогонадизма более выражены и сопровождаются врожденными аномалиями, включая проблемы с сердцем и почками [1553].

Наличие герминогенных клеток и продукция сперматозоидов у больных с синдромом Клайнфельтера варьируют и чаще встречается мозаицизм 46 XY/47 XXY. В исследованиях с использованием FISH-анализа (флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH – fluorescence *in situ* hybridization)) сперматозоидов показано, что частота нарушений в половой хромосоме и встречаемость анеуплоидии в аутосомных хромосомах (дизомия 13, 18 и 21-й хромосом) связана с тяжестью хромосомной патологии плода, зачатого с использованием ИКСИ [1554]. При синдроме Клайнфельтера сперматозоиды 24, XY образуются у 0,9–7% пациентов с мозаицизмом [1555, 1556] и 1,36–25% мужчин

с соматическим кариотипом 47, XXY [1497–1500]. Пациентам с азооспермией в качестве метода лечения показано TESE или микро-TESE, поскольку в 50% случаев можно выделить сперматозоиды [1561, 1562]. Несмотря на неубедительные результаты [1562], TESE или микро-TESE выглядят более эффективными у пациентов молодого возраста [1546, 1563].

В различных исследованиях описано рождение здоровых детей при использовании ИКСИ без предимплантационной генетической диагностики (ПГД), хотя у одного ребенка выявлен кариотип 47, XXY [1550]. К настоящему времени не показано различий в частоте анеуплоидии у детей после ИКСИ при наличии у отца синдрома Клайнфельтера, однако необходимо обсуждать с пациентами возможные генетические аномалии у детей.

Мужчинам с синдромом Клайнфельтера показано регулярное наблюдение, поскольку после решения вопросов фертильности им может потребоваться ЗГТ, если уровень тестостерона будет в пределах гипогонадного [1564]. Кроме того, данный синдром связан с различными проблемами со здоровьем [16, 1565, 1566]. У мужчин с синдромом Клайнфельтера повышен риск метаболических расстройств и ССЗ, включая венозную тромбоэмболию, о чем следует их информировать, особенно при назначении ЗГТ [1567]. Кроме того, при синдроме Клайнфельтера выше риск развития лейкоз [16].

TESE у мальчиков с синдромом Клайнфельтера перипубертатного или препубертатного возраста с целью криоконсервации сперматогоний яичка остается экспериментальным методом, и его можно проводить только в рамках исследований [1568]. Это также относится к мальчикам старшего возраста, которые не рассматривают свой фертильный потенциал [1569].

10.3.5.1.2. Нарушения в аутосомных хромосомах

Консультация генетика показана парам, обратившимся для лечения бесплодия (включая методы ЭКО/ИКСИ), в тех случаях, когда известно, что у мужчины имеются генетические нарушения аутосомных хромосом, подтвержденные исследованием кариотипа. Самыми частыми нарушениями аутосомных хромосом являются транслокации Робертсона, реципрокные транслокации, парацентральные инверсии и маркерные хромосомы. Важность выявления структурных хромосомных аномалий определяется повышенным риском анеуплоидии или несбалансированного хромосомного набора у плода. Как и при синдроме Клайнфельтера, необходимо проводить FISH-анализ для более точного определения риска данных нарушений у детей, однако его применение во многом ограничено доступностью лабораторий [1570]. При наличии транслокаций у мужчин после выполнения ЭКО/ИКСИ рекомендуется ПГД или амниоцентез [1571, 1572].

10.3.5.2. Мутации при муковисцидозе

Муковисцидоз – это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [1573]. Муковисцидоз представляет собой одно из самых частых наследственных заболеваний у лиц европеоидной расы. Около 4% больных муковисцидозом являются носителями мутации гена белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) – трансмембранного регулятора муковисцидоза, расположенного на коротком плече 7p хромосомы. Он кодирует мембранный белок, который функционирует как ионный канал, одновременно оказывая влияние на формирование семявыбрасывающих протоков, семенных пузырьков, семявыносящих протоков и дистальных 2/3 придатков яичек. Всего выявлено около 2000 мутаций гена CFTR, и любые изменения могут приводить к врожденному двустороннему отсутствию семявыносящего протока (ВДОСП), однако только у пациентов с гомозиготной мутацией развивается муковисцидоз [1574]. ВДОСП является редкой причиной бесплодия и выявляется примерно у 1% мужчин с бесплодием и 6% пациентов с обструктивной азооспермией (ОА) [1575]. Клинически отсутствие семявыносящих протоков часто пропускается, поэтому необходимо тщательно обследовать всех пациентов с азооспермией для исключения ВДОСП, особенно при объеме эякулята <1,5 мл и pH <7 [1576–1578]. Больным с ВДОСП показана аспирация сперматозоидов из яичка (TESA), микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA) или TESE с ИКСИ, вне зависимости от наличия муковисцидоза. При этом по сравнению с больными с муковисцидозом у пациентов с ВДОСП, но без муковисцидоза выше качество сперматозоидов, их легче выделить и лучше результаты ИКСИ [1574].

Самые частые мутации включают F508, R117H и W1282X, но их встречаемость и наличие других мутаций во многом зависят от этнической принадлежности [1579, 1580]. Учитывая функциональную значимость последовательности ДНК (5-я аллель) в некодирующей области гена CFTR [1581], считается, что каждому пациенту с ВДОСП необходимо проводить анализ «мягкой» мутации, а не полиморфизма гена CFTR. Поскольку выявляется и анализируется все больше мутаций, почти у всех мужчин с ВДОСП можно обнаружить те или иные изменения. Проводить анализ на все

возможные мутации нецелесообразно, поскольку большинство из них крайне редко встречается в специфической популяции. Стандартный анализ, как правило, ограничен самыми частыми отклонениями в данной популяции, определяемыми при изучении группы мутаций. У мужчин с ВДОСП часто имеются клинические проявления муковисцидоза легкой степени (например, наличие в анамнезе легочных инфекций). В случае выявления у мужчины ВДОСП важно проверить его и его партнершу на наличие мутаций CFTR. Если женщина будет носителем мутации гена CFTR, пара должна очень тщательно взвесить необходимость использования эякулята мужа для ИКСИ, поскольку шанс рождения ребенка с муковисцидозом или ВДОСП может достигать 50% в зависимости от типа мутации у родителей. Если у партнерши не выявлены основные мутации, шанс наличия у нее неизвестной ранее мутации составляет около 0,4% [1582].

10.3.5.2.1. Одно- или двустороннее отсутствие или патология семявыносящего протока и аномалии почек

Одностороннее отсутствие семявыносящего протока обычно сочетается с аплазией ипсилатеральной почки, что, вероятно, имеет различные генетические причины [1583]. Как следствие, не рекомендуется проводить скрининг на мутацию гена CRTR. При односторонней аплазии семявыносящего протока мужчины обычно сохраняют фертильность, и данное состояние чаще всего случайно диагностируется во время вазэктомии. Мужчинам с односторонним отсутствием семявыносящего протока и нормальными почками рекомендуется скрининг на мутации гена CFTR. У пациентов с ВДОСП и мутацией гена CFTR крайне редко встречаются аномалии развития почек [1584]. При одно- и двустороннем отсутствии семявыносящих протоков показано УЗИ органов брюшной полости. Изменения могут варьировать от одностороннего отсутствия ипсилатеральной почки и семявыносящего протока до двусторонней аномалии со стороны сосудов и почек, включая тазовую дистопию почки [1585].

10.3.5.3. Микроделеции Y-хромосомы: частичная и полная

Микроделеции Y-хромосомы носят название AZFa, AZFb и AZFc [1586]. Делеции, проявляющиеся клинически, захватывают частично или в большинстве случаев полностью один или несколько субрегионов AZF. Именно они чаще всего являются молекулярно-генетической основой тяжелой олигозооспермии и азооспермии [1587]. В каждом регионе AZF выявлены разные гены-кандидаты [1588]. Поскольку делеции возникают в нескольких генах, а не в одном, роль гена AZF не может быть достоверно экстраполирована на основании фенотипа AZF-делеции. Остается неясным, все ли эти гены вовлечены в контроль над сперматогенезом. Только в субрегионе AZFa гена USP9Y описаны геноспецифические делеции, при которых выпадает один ген. По данным исследований, USP9y, вероятнее всего, является «тонким настройщиком» выработки сперматозоидов, поэтому специфический скрининг не рекомендуется [1589]. В различных коммерческих лабораториях используют ограниченные наборы праймеров для диагностики микроделеций Y-хромосомы в субрегионах AZFa, b и c, что может привести к пропуску небольших микроделеций. Перед планированием хирургических вмешательств на яичке необходимо проводить полное обследование [1590, 1591].

10.3.5.3.1. Клинические проявления микроделеций Y-хромосомы

Клиническую значимость Yq-делеций можно суммировать следующим образом:

- они не встречаются у мужчин с нормоспермией, поэтому очевидно их негативное влияние на сперматогенез [1592];
- делеции Y-хромосомы чаще выявляются у мужчин с азооспермией (8–12%), чем олигозооспермией (3–7%) [1593, 1594];
- делеции крайне редко обнаруживаются у мужчин с концентрацией сперматозоидов >5 млн/мл (около 0,7%) [1595];
- делеции чаще всего возникают в субрегионе AZFc (приблизительно 65–70%), далее – в субрегионах AZFb и AZFb+c или AZFa+b+c (25–30%), а в субрегионе AZFa встречаются значительно реже (5%) [1596];
- полная делеция субрегионов AZFa и AZFb связана с тяжелым тестикулярным фенотипом (Сертоли-клеточным синдромом) и блоком сперматогенеза соответственно. Полная делеция, которая включает регионы AZFa и AZFb, является плохим прогностическим признаком, и в таких случаях нельзя выделить сперматозоиды, поэтому не рекомендуется проводить TESE [1597, 1598];
- полная делеция субрегиона AZFc сопровождается различными изменениями, от азооспермии до олигозооспермии. У 50–75% мужчин с микроделецией AZFc можно выделить сперматозоиды [1597–1599];

- необходимо информировать пациентов с микроделецией AZFc и олигозооспермией или при выделении сперматозоидов с помощью TESE, что делеция будет передаваться сыновьям;
- классическая (полная) делеция AZF не связана с повышенным риском крипторхизма или рака яичка [1595, 1600].

Специфичность и вышеприведенные генотипические/фенотипические корреляции дают основания для проведения анализа делеций Y-хромосомы в диагностических и прогностических целях при выделении тестикулярных сперматозоидов [1600].

10.3.5.3.1.1. Выявление микроделеций в Y-хромосоме

Классические показания для скрининга AZF-делеций основаны на количестве сперматозоидов и включают в себя азооспермию и тяжелую олигозооспермию (<5 млн сперматозоидов/мл). По данным метаанализа, в котором оценивали распространенность микроделеций Y-хромосомы у мужчин с олигозооспермией в 37 европейских и североамериканских исследованиях (n = 12 492), большинство микроделеций выявляется при концентрации сперматозоидов ≤1 млн/мл. При концентрации сперматозоидов >1 млн/мл частота мутаций составляет <1% [1595]. Хотя нельзя определить абсолютный порог для клинического анализа, тестирование можно предлагать при концентрации сперматозоидов <5 млн/мл, и его выполнение обязательно при показателе ≤1 млн/мл.

Благодаря клиническим рекомендациям Европейской ассоциации андрологов (ЕАА) и программе внешнего контроля за качеством ЕАА/ЕМNQ (Европейской молекулярной генетической сети по качеству) (<http://www.emqn.org/emqn/>), анализ Y-хромосомы в различных генетических лабораториях становится все более достоверным. Клинические рекомендации ЕАА устанавливают праймеры, которые позволяют выявить >95% клинически значимых делеций [1601].

10.3.5.3.1.2. Генетическое консультирование при делециях AZF

После зачатия делеция Y-хромосомы обязательно передается по мужской линии, поэтому необходимо проводить генетическое консультирование. В большинстве случаев микроделеции у сыновей такие же, как и у отцов [1601], но имеются данные о том, что у сыновей размер микроделеций может быть больше [1602]. Из-за различий в генетическом фоне и наличия/отсутствия токсического воздействия факторов окружающей среды на репродуктивную систему нельзя точно прогнозировать степень нарушения сперматогенеза у сыновей (олиго- или азооспермия). У мужчин с полной AZFc-делецией в значительной части сперматозоидов отсутствует половая хромосома [1603, 1604], что несет потенциальный риск развития синдрома Турнера (45, X0) и других фенотипических нарушений, связанных с мозаицизмом половых хромосом, включая промежуточные половые органы [1605]. Несмотря на этот теоретический риск, дети, рожденные от отцов с микроделециями Yq, имеют нормальный фенотип [1600, 1601]. Это может быть связано с более низкой вероятностью имплантации и более высокой частотой самопроизвольных абортов, если у эмбриона развивается кариотип 45, X0.

10.3.5.3.1.3. Y-хромосома: делеция gr/gr

В регионе AZFc описан новый тип Yq делеций, известный как делеция gr/gr [1606]. В этом случае отсутствует половина гена, содержащего регион AZFc, что влияет на картирование множественных копий генов в этом регионе. Этот тип делеций в 2,5–8 раз повышает риск олигозооспермии [1601, 1607–1609]. Частота gr/gr-делеции у пациентов с олигозооспермией составляет около 5% [1610].

Согласно результатам четырех метаанализов, наличие gr/gr-делеции является фактором риска нарушения сперматогенеза [1608–1610]. Следует отметить, что частота gr/gr-делеции и ее фенотипические проявления могут варьировать в различных этнических группах в зависимости от состояния Y-хромосомы. Например, в некоторых гаплогруппах Y-хромосомы делеция фиксирована и не оказывает негативного влияния на сперматогенез. По этой причине необходимость рутинного скрининга на gr/gr-делецию остается противоречивой, особенно в тех лабораториях, в которых обследуют пациентов различной этнической и географической принадлежности. В крупном многоцентровом исследовании показано, что gr/gr-делеция является потенциальным фактором риска герминогенных опухолей яичка (ГОЯ) [1581]. Необходимо дальнейшее подтверждение этих данных в исследованиях типа «случай – контроль» с оценкой влияния этнических и географических факторов. Для генетического консультирования важно отметить, что частичные делеции AZFc (gr/gr или b2/b3) могут predisполагать к полной делеции AZFc в следующем поколении [1611].

10.3.5.3.1.4. Аутосомные мутации и тяжелые фенотипические изменения, включая бесплодие

Некоторые наследственные мутации связаны с тяжелыми или множественными генерализованными отклонениями в состоянии здоровья, которые сочетаются с бесплодием, включая синдром Прадера-Вилли [1612], Барде-Бидля [1613], Нунана, миотоническую дистрофию, поликистоз почек с доминантным типом наследования [1614, 1615], дефицит 5 α -редуктазы [1616–1619] и т.д. Для улучшения показателей ВРТ у мужчин с аутосомными мутациями проводится предимплантационный генетический скрининг (ПГС) [1620, 1621].

10.3.5.4. Аномалии половой хромосомы

Метод FISH позволяет оценить хромосомную конституцию у мужчин с нормальным и измененным кариотипом. Анеуплоидия в сперматозоидах, особенно в половых хромосомах, связана с тяжелыми нарушениями сперматогенеза [1543, 1622–1624] и транслокациями и может быть причиной привычного невынашивания или повторных неудач имплантации [1625]. В крупных ретроспективных исследованиях показано, что в парах с нормальным результатом FISH-анализа результаты ЭКО и ИКСИ не зависят от использования ПГС. Однако при выявлении изменений на FISH-анализе ПГС позволяет улучшить результаты, что указывает на возможный вклад сперматозоидов в анеуплоидные аномалии эмбриона [1626]. У мужчин с анеуплоидией сперматозоидов ПГС в сочетании с ЭКО и ИКСИ повышает вероятность рождения живых детей [1542].

10.3.5.5. Оценка окислительного стресса

Окислительный стресс считается основным дефектом у мужчин с бесплодием, поскольку влияет на качество эякулята, функцию и целостность сперматозоидов [1627]. Окислительный стресс может приводить к повреждению и снижению целостности ДНК сперматозоидов, что связано с плохим развитием эмбриона, невынашиванием и бесплодием [1628, 1629]. Сперматозоиды чувствительны к окислительному стрессу и имеют ограниченную способность к восстановлению поврежденной ДНК. Окислительный стресс, как правило, связан с факторами образа жизни (курение) и окружающей среды, поэтому антиоксиданты и изменение образа жизни позволяют снизить ФДС и улучшить качество эякулята [1630]. К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых были бы подтверждены эти данные. Кроме того, отсутствуют стандартизированные методы оценки АФК и не определена длительность антиоксидантной терапии. Хотя описан ряд методик для оценки уровня АФК (например, хемилюминесценция), рутинное измерение остается экспериментальным подходом до тех пор, пока не будет валидировано в РКИ [1631].

10.3.5.6. Результаты ВРТ и отдаленное влияние на здоровье мужчины и детей

С момента первого применения ВРТ в 1978 г. рождено уже более 4 млн детей [1632]. Поскольку увеличивается количество пар, которые обращаются за ВРТ, становится все больше вопросов по безопасности [1633, 1634]. У детей, рожденных с использованием ВРТ, хуже пренатальные показатели, включая низкую массу при рождении, низкий гестационный возраст, преждевременные роды, а также выше частота госпитализаций по сравнению с детьми, рожденными после естественного зачатия [1635, 1636]. При этом точные механизмы, приводящие к этим осложнениям, до конца не изучены. По данным различных исследований, ВРТ связаны с выявлением аномалий при рождении [1637–1639]. Кроме того, в метаанализе показано увеличение риска серьезных аномалий на 30–40% [1640–1642]. По-прежнему продолжается дискуссия, связано ли повышение риска аномалий с возрастом родителей, ВРТ или дефектами сперматогенеза у мужчин с бесплодием [1643–1648].

Что касается отдаленных результатов, характер постнатального роста, как правило, не зависит от использования ВРТ [1637, 1649, 1650]. В ряде исследований показано, что дети, рожденные с применением ВРТ, выше ростом [1651, 1652]. Это может иметь важное значение, поскольку имеются данные о связи быстрого роста в раннем детстве и высокого артериального давления у детей, рожденных с использованием ВРТ [1653]. Считается, что применение ВРТ не влияет на детские болезни и частоту госпитализации [1654–1656]. Кроме того, у детей, рожденных с использованием ВРТ, выше риск ретинобластомы [1657] и гепатобластомы. Эти данные не подтверждены в других исследованиях [1658]. В литературе не представлено убедительных данных по риску злокачественных опухолей у детей, рожденных с использованием ВРТ, и необходимо провести дальнейшие исследования [1659, 1660]. Наконец, ВРТ могут приводить к различным эпигенетическим изменениям, которые являются молекулярной основой некоторых сложных отклонений и заболеваний [1661].

10.3.6. Методы визуализации при мужском бесплодии

В дополнение к физикальному исследованию УЗИ органов мошонки позволяет определить: i) объем яичка; ii) анатомию и ультразвуковую структуру яичка для выявления признаков дисгенезии, часто связанной с нарушениями сперматогенеза (неоднородность архитектоники яичка и наличие микрокальцинатов), и опухоли яичка; iii) непрямые признаки обструкции (расширение сети яичка, увеличение придатка яичка с кистозными изменениями или отсутствие семявыносящего протока) [1516]. В клинической практике для достоверного определения объема яичка используют орхидометр Прадера с хорошей корреляцией с результатами УЗИ; данный метод легче выполнить, и он экономически целесообразен [1515]. При этом УЗИ органов мошонки играет важную роль в измерении объема яичка, если орхидометр Прадера неинформативен (крупное гидроцеле, паховый крипторхизм, увеличение/фиброз придатка, утолщение кожи мошонки, небольшой объем яичка, если оно меньше по размеру, чем придаток) [1515, 1516]. Ультразвуковая картина неоднородной структуры яичка [1662, 1663] наблюдается, как правило, при старении, хотя она также описана при атрофии и фиброзе яичка [1516]. В настоящее время не рекомендуется проводить диагностическую биопсию при выявлении неоднородной структуры яичка [1662, 1663].

10.3.6.1. УЗИ органов мошонки

УЗИ органов мошонки широко применяется в рутинной клинической практике у пациентов с олигозооспермией или азооспермией, поскольку бесплодие является дополнительным фактором риска рака яичка [1664, 1665]. Метод позволяет диагностировать различные заболевания, включая опухоль яичка и варикоцеле.

10.3.6.1.1. Опухоли яичка

У пациентов с бесплодием в 3,3 раза выше вероятность рака яичка. При отдельном анализе параметров эякулята олигозооспермия связана с более высоким риском по сравнению с контрольной группой фертильных мужчин (ОР 11,9) [1666]. Кроме того, по данным систематического обзора, у мужчин с бесплодием и микрокальцинатами яичка риск развития рака возрастает примерно в 18 раз [1667]. Необходимость рутинного выполнения УЗИ для скрининга мужчин с бесплодием с целью выявления рака яичка остается противоречивой [1664, 1665].

Одной из проблем рутинного скрининга рака в данной когорте является риск гипердиагностики и выявления образований яичка неопределенного характера. Такие опухоли часто определяются при обследовании пациентов с бесплодием. По ультразвуковым критериям (размер, кровоснабжение и экзогенность) трудно провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований.

В настоящее время не определен дихотомический порог размера образования, который позволяет дифференцировать доброкачественные образования от злокачественных. В исследовании, включавшем 81 пациента с размером образования <10 мм, в 56 случаях диагностированы доброкачественные опухоли (69%). Следует отметить, что в 1/3 из них выявлены злокачественные опухоли. При этом 100% образований размером до 5 мм были доброкачественными [1668]. Чем меньше размер образования, тем ниже риск, что оно злокачественное [1669]. Учитывая низкий риск злокачественности, при образованиях размером <5 мм можно проводить динамическое наблюдение.

Небольшие гипоехогенные/гиперэхогенные очаги могут представлять собой интраэпидидимальные кисты, очаговую гиперплазию клеток Лейдига, фиброз и очаговую неоднородность паренхимы после ранее перенесенных патологических процессов. В таких случаях показан тщательный ультразвуковой мониторинг, особенно при наличии дополнительных факторов злокачественных опухолей (бесплодие, двусторонние микрокальцинаты яичка, крипторхизм в анамнезе, атрофия яичка, неоднородная паренхима, опухоли яичка в анамнезе, опухоль второго яичка в анамнезе) [1516].

В случае роста образования и/или наличия дополнительных факторов риска можно рассматривать биопсию яичка/хирургическое лечение, хотя в литературе не представлено убедительных данных по такой стратегии. Из 145 пациентов с азооспермией на УЗИ перед биопсией яичка очаговые изменения выявлены у 49 (34%), гипоехогенные образования – у 20 (14%), гиперэхогенные – у 10 (7%), а неоднородная паренхима яичка – у 19 больных (13%). У 11 из 18 пациентов диагностированы образования яичка размером до 5 мм, и во всех случаях они имели доброкачественный характер. У всех больных с гиперэхогенными образованиями или неоднородной паренхимой на УЗИ, которым проводилось гистологическое исследование, выявлены доброкачественные опухоли

ли. Авторы пришли к выводу, что пациентам с тяжелым бесплодием и нормальным уровнем опухолевых маркеров, у которых случайно обнаруживаются образования яичка размером до 5 мм, можно проводить ультразвуковое наблюдение, а биопсия показана при росте образования или исходном размере более 5 мм [1670].

По данным других исследований, у мужчин с гиперэхогенными образованиями, отсутствием кровотока на УЗИ в режиме цветного Доплера и нормальном уровне опухолевых маркеров низкая вероятность рака яичка, поэтому в качестве альтернативы радикальной орхидэктомии можно проводить регулярное обследование. Напротив, гипоехогенные и сосудистые образования чаще имеют злокачественный характер [1671–1675]. Следует отметить, что по УЗИ нельзя определить природу большинства образований (имеют неопределенный характер) и гистологическое исследование остается единственным достоверным методом. В таких случаях необходимо обсуждать тактику с многопрофильной командой и рассматривать инвазивные методы диагностики.

Роль биопсии под контролем УЗИ с исследованием замороженных срезов у пациентов с образованиями неопределенного характера остается противоречивой, хотя ряд авторов указывают на ее эффективность для интраоперационной диагностики рака яичка [1676]. Хотя после обсуждения пациента с многопрофильной командой может быть предложена радикальная орхидэктомия «по умолчанию», биопсия под контролем УЗИ с интраоперационным исследованием замороженных срезов остается допустимой альтернативой, позволяющей избежать от необходимости удалять яичко у пациентов, обратившихся по поводу бесплодия. Больным с выраженными изменениями эякулята (например, азооспермией) во время диагностической биопсии можно выполнить микро-TESE.

В заключение, при случайном выявлении на УЗИ образования яичка неопределенного характера у мужчины с бесплодием настоятельно рекомендуется обсуждение в рамках многопрофильной команды. По данным литературы, образования размером <5 мм чаще имеют доброкачественный характер и в таких случаях можно проводить динамическое наблюдение (УЗИ) и самообследование. Однако при более крупных (>5 мм) образованиях гипоехогенного характера или при наличии кровотока возможные варианты включают открытую биопсию яичка под контролем УЗИ, органосохраняющую энуклеацию опухоли с исследованием замороженных срезов или радикальную орхидэктомию. При определении тактики лечения (наблюдение или удаление) следует учитывать размер образования, эхогенность, кровоток и анамнез (крипторхизм, ГОЯ). При выполнении операции у пациентов с выраженным снижением сперматогенеза (азооспермией) можно одновременно выполнить TESE и криоконсервацию сперматозоидов.

10.3.6.1.2. Варикоцеле

В настоящее время тактика лечения варикоцеле по-прежнему основана на физикальном исследовании. УЗИ органов мошонки в режиме Доплера позволяет оценить венозный рефлюкс и диаметр вен, если варикоцеле достоверно не определяется при пальпации, и/или выявить рецидив/сохранение рефлюкса после операции [1516]. Кроме того, при определении тактики лечения можно использовать объективные данные о наличии рефлюкса и диаметре вен (см. раздел 10.4.3.1 и 10.4.3.2).

10.3.6.1.3. Другие патологии

УЗИ органов мошонки позволяет выявить патологию проксимальных отделов семявыносящего протока на фоне обструкции. У пациентов с ВДОСП на УЗИ можно определить изменения придатка яичка. Описано три варианта изменений в данной группе больных: эктазия семенных канальцев (вид «медовых сот»), сетчатая картина и полное или частичное отсутствие придатка [1677, 1678].

10.3.6.2. Трансректальное ультразвуковое исследование

При подозрении на обструкцию у пациентов с низким объемом эякулята, кислым pH и тяжелой олигозооспермией или азооспермией УЗИ органов мошонки и ТРУЗИ позволяют выявить ВДОСП, наличие или отсутствие придатка и/или семенных пузырьков (аномалии/агенезию). Кроме того, ТРУЗИ играет важную роль в диагностике ОА, вторичной к ВДОСП или аномалиям, связанным с обструкцией семявыбрасывающих протоков, например кист придатков яичка, дилатации или гипоплазии/атрофии семенных пузырьков. В таких случаях следует исключить ретроградную эякуляцию [1516, 1679].

10.3.7. Рекомендации по диагностике мужского бесплодия

Рекомендации	СР
При диагностике и лечении мужчин с бесплодием необходимо оценивать фертильность партнерши, включая овариальный резерв, поскольку это может повлиять на время и тактику лечения (например, ВРТ или хирургическое вмешательство)	Сильная
Обязательные компоненты обследования мужчин с бесплодием включают сбор анамнеза, физикальное исследование и спермограмму	Сильная
В клинической практике орхидометр Прадера позволяет достоверно определить объем яичка с хорошей корреляцией с результатами УЗИ	Слабая
Анализ эякулята должен проводиться согласно последним рекомендациям ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (6-е издание) или в соответствии с предыдущей версией (5-м изданием) до момента официального и полного введения новых параметров	Сильная
Всем мужчинам из бесплодных пар необходимо проводить андрологическое обследование, особенно если имеются отклонения по крайней мере в двух анализах эякулята	Сильная
Мужчин с бесплодием или патоспермией необходимо информировать о сопутствующих проблемах со здоровьем	Слабая
При наличии олигозооспермии и азооспермии показано гормональное обследование, включая уровень ФСГ и ЛГ	Сильная
Всем мужчинам с азооспермией и олигозооспермией (<10 млн сперматозоидов/мл) показан стандартный анализ кариотипа и генетическое консультирование в диагностических целях	Сильная
Пациентам с ОА не показан скрининг для выявления микроделеции Y-хромосомы, поскольку сперматогенез, как правило, не нарушен	Сильная
Пациентам с концентрацией сперматозоидов <5 млн/мл можно предлагать анализ на микроделеции Y-хромосомы, и его выполнение обязательно при концентрации ≤1 млн/мл	Сильная
Если мужчина с микроделециями Y-хромосомы и его партнерша хотят воспользоваться ИКСИ, их следует информировать о том, что микроделеции наследуются сыновьями, но не дочерями	Сильная
Пациентам с полной делецией регионов aZFa и aZFb не показано выделение сперматозоидов из яичка (любого типа), поскольку они являются плохими прогностическими факторами	Сильная
Если у мужчины выявлены структурные аномалии семявыносящего протока (двух- или одностороннее отсутствие семявыносящего протока), важно исключить наличие у него и партнерши мутации гена CFTR, включая частые точечные мутации и аллель 5T	Сильная
Генетическое консультирование является обязательным для пар, у которых при клиническом или генетическом обследовании выявлены генетические дефекты, и для пациентов, которые могут быть потенциальными носителями наследственных болезней	Сильная
Пациентам с синдромом Клайнфельтера показано длительное эндокринологическое наблюдение и с возрастом может потребоваться ЗГТ	Слабая
При диагностике и лечении мужчин из бесплодной пары не показан анализ на АФК на рутинной основе	Сильная
Анализ ФДС показан при обследовании пар с привычным невынашиванием при естественном зачатии и использовании ВРТ или пациентов с необъяснимым бесплодием	Слабая
Учитывая повышенный риск рака яичка, пациентам с бесплодием необходимо выполнять УЗИ органов мошонки	Слабая
Пациентов с бесплодием и образованиями яичка неопределенного характера, выявленными на УЗИ, необходимо обсуждать с многопрофильной командой в отношении инвазивных методов диагностики (биопсия яичка под контролем УЗИ с исследованием замороженных срезов или радикальная орхидэктомия, или наблюдение), особенно при наличии факторов риска злокачественной опухоли	Сильная
При подозрении на частичную или полную дистальную обструкцию показано ТРУЗИ	Сильная
При структурных аномалиях семявыносящего протока и отсутствии мутации гена CFTR необходимо исключать аномалии почек	Сильная

10.4. Отдельные состояния и клинически значимые заболевания

10.4.1. Крипторхизм

Крипторхизм – наиболее частая врожденная аномалия развития половых органов у мужчин, которая обнаруживается примерно у 1% мальчиков в возрасте одного года, рожденных в срок [1680]. Приблизительно в 30% случаев яички не пальпируются и локализируются в брюшной полости. В настоящих рекомендациях описано лечение крипторхизма только у взрослых.

10.4.1.1. Классификация

Классификация крипторхизма основана на длительности состояния и анатомическом положении яичка. Если неопущение яичка диагностируется при рождении, устанавливается врожденный крипторхизм, а при приобретенном крипторхизме яичко какое-то время находилось в мошонке. Крипторхизм разделяют на односторонний и двусторонний, а в зависимости от локализации яичка на паховый, абдоминальный или эктопический.

После лечения врожденного и приобретенного крипторхизма гормональный профиль, показатели эякулята и объем яичка не отличаются [1681, 1682]. У взрослых мужчин с врожденным двусторонним крипторхизмом объем яичек и гормональная функция ниже, чем у пациентов с односторонним крипторхизмом [1683].

10.4.1.1.1. Этиология и патогенез

Считается, что крипторхизм входит в так называемый синдром дисгенезии яичек – нарушение развития гонад, которое возникает в результате действия факторов внешней среды и/или генетических отклонений на ранних сроках беременности, включая воздействие эндокринных разрушителей. Синдром дисгенезии гонад помимо крипторхизма включает в себя гипоспадию, снижение фертильности, повышенный риск развития злокачественных опухолей и дисфункцию клеток Лейдига/Сертоли [1684]. Крипторхизм также связан с курением матери во время беременности [1685] и преждевременными родами [1686].

10.4.1.1.2. Патофизиологические эффекты крипторхизма

10.4.1.1.2.1. Дегенеративные изменения герминогенных клеток

После первого года жизни в герминогенных клетках неопущенных яичек наступают дегенеративные изменения, степень которых зависит от уровня расположения яичек [1687]. В течение второго года жизни число герминогенных клеток снижается, поэтому для сохранения сперматогенеза и эндокринной функции, а также снижения риска развития опухоли рекомендуется проводить лечение в раннем возрасте [1688]. Хирургическое лечение считается наиболее эффективным. В метаанализе показана низкая эффективность медикаментозной терапии ГНРГ и ХГЧ [1689, 1690]. Терапия ХГЧ может отрицательно влиять на последующий сперматогенез, поэтому, согласно Нордическому консенсусу по лечению неопущения яичек, ее не рекомендуется проводить на рутинной основе [1691] (см. также рекомендации ЕАУ по детской урологии [1692]).

Появляются данные о том, что при одностороннем крипторхизме имеются структурные изменения в контралатеральном яичке, включая меньший объем, мягкую консистенцию и низкий уровень маркеров фертильности (отношение сперматогоний к канальцам, темные сперматогонии) [1681, 1693]. Следовательно, односторонний крипторхизм может негативно влиять на контралатеральное яичко и необходимо соответствующим образом консультировать пациентов и их родителей.

10.4.1.1.2.2. Связь с фертильностью

У мужчин с крипторхизмом в анамнезе часто выявляются изменения эякулята [1694]. Раннее хирургическое лечение положительно сказывается на последующей фертильности [1695]. При одностороннем крипторхизме в анамнезе показатели отцовства практически сопоставимы с общей популяцией: 89,7 и 93,7% соответственно. У мужчин с двусторонним крипторхизмом в анамнезе частота олигозооспермии составляет 31%, а азооспермии – 42%. При двустороннем крипторхизме показатели отцовства составляют всего 35–53% [1696]. Кроме того, важно проводить скрининг пациентов на гипогонадизм, поскольку крипторхизм может иметь отдаленные последствия и обуславливать бесплодие и такие нарушения, как дефицит тестостерона и метаболический синдром [1697].

10.4.1.1.2.3. Герминогенные опухоли

Поскольку крипторхизм входит в синдром тестикулярной дисгенезии, он является фактором риска развития опухолей яичка и связан с микрокальцинатами в яичке и внутриканальцевой герминогенной неоплазией неклассифицированного типа (ВГННТ), ранее обозначавшейся как карцинома in situ. У 5–10%

больных с опухолями яичка в анамнезе был крипторхизм [1698]. Риск развития ГОЯ в 3,6–7,4 раза выше, чем в общей популяции, и рак яичка развивается у 2–6% мужчин с крипторхизмом в анамнезе [1680]. Выполнение орхипексии до пубертатного возраста снижает риск возникновения опухолей яичка [1699], однако у мужчин, которым проводилась орхипексия в раннем возрасте, риск выше, чем у мужчин без крипторхизма [1700]. По этой причине необходимо информировать всех пациентов с крипторхизмом в анамнезе о повышенном риске рака яичка, и они должны регулярно проводить самообследование [1701]. В обсервационном исследовании показано, что крипторхизм может быть фактором риска повышения клинической стадии семиномы, но это необходимо подтвердить в проспективных исследованиях [1702].

10.4.1.2. Лечение крипторхизма

10.4.1.2.1. Гормональная терапия

Терапия ХГЧ и ГнРГ не рекомендуется для лечения крипторхизма во взрослом возрасте. Хотя в ряде исследований авторы проводили гормональную стимуляцию в дополнение к орхипексии для сохранения фертильности, к настоящему времени не получено отдаленных результатов; кроме того, данные препараты могут приводить к нарушениям сперматогенеза [1703].

10.4.1.2.2. Хирургическое лечение

Подросткам с абдоминальной формой крипторхизма и нормальным вторым яичком рекомендуется выполнять орхэктомия, учитывая теоретический риск развития опухоли [1704]. Взрослым с пальпируемым неопущенным яичком и нормальной функцией контралатерального яичка (биохимический эугонадизм) показана орхэктомия в связи с повышенным риском ВГНТ и рака яичка [1705], поскольку пациенты не могут проводить регулярное самообследование. Мужчинам с односторонним крипторхизмом и нарушением функции второго яичка (биохимический гипогонадизм и/или нарушения сперматогенеза, бесплодие) можно выполнить орхипексию, если она технически возможна, для сохранения фертильности и гормональной функции. Во время орхипексии, выполняемой во взрослом возрасте, рекомендуется проводить полифокальную биопсию яичка с целью исключения ВГНТ как прогностического фактора развития ГОЯ (консенсус рабочей группы). Как отмечалось выше, после коррекции двустороннего крипторхизма даже во взрослом возрасте у мужчин с азооспермией могут появиться сперматозоиды. В этой группе пациентов следует рассматривать орхипексию, если она технически выполнима, как и при необходимости сохранения фертильности [1706]. Самым серьезным осложнением орхипексии является повреждение сосудов, кровоснабжающих яичко, которое в 1–2% случаев может привести к атрофии. При непальпируемом яичке и достаточной длине сосудистой ножки частота атрофии после перемещения яичка в мошонку составляет 12%. При выполнении этапной орхипексии частота послеоперационной атрофии яичка достигает 40% [1707]. При высоком риске ВГНТ (крипторхизм в анамнезе, объем яичка <12 см³, плохой сперматогенез) показана биопсия второго яичка во время орхэктомии, выполняемой по поводу ГОЯ [1708].

10.4.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по крипторхизму

Резюме по данным литературы	УД
Крипторхизм представляет собой мультифакторное заболевание, которое по своей этиологии может быть следствием воздействия генетических факторов и гормональных нарушений на ранних сроках беременности	2a
Крипторхизм часто связан с дисгенезией гонад и представляет собой фактор риска бесплодия и развития ГОЯ, о чем необходимо информировать пациентов	2b
Показатели наступления отцовства у пациентов с односторонним крипторхизмом практически сопоставимы с показателями у мужчин без крипторхизма	1b
Двусторонний крипторхизм значительно снижает вероятность отцовства, о чем необходимо информировать пациентов	1b
Рекомендации	СР
Гормональное лечение крипторхизма у взрослых мужчин не показано	Сильная
Если орхипексия выполняется во взрослом возрасте, во время операции необходимо выполнить биопсию яичка с целью исключения ВГНТ	Сильная
Пациентам с односторонним крипторхизмом и нормальным уровнем гормонов/сперматогенезом показана орхэктомия	Сильная
При одно- или двустороннем неопущении яичка и биохимических признаках гипогонадизма или нарушении сперматогенеза (бесплодии) можно предлагать одно- или двустороннюю орхипексию, если она технически выполнима	Слабая

10.4.2. Герминогенные опухоли и мужское бесплодие

ГОЯ представляют собой самую частую злокачественную опухоль яичка у мужчин европеоидной расы в возрасте 15–40 лет и встречаются примерно у 1% субфертильных пациентов [1709]. Распространенность ГОЯ варьирует среди этнических групп и между разными странами. Самые высокие показатели описаны среди лиц европеоидной расы и составляют от 2 на 100 тыс. случаев (в Финляндии и странах Балтии) до 10 на 100 тыс. (в Дании и Норвегии). Семинома и несеминозные опухоли развиваются из ВГННТ, и при отсутствии лечения она может прогрессировать в инвазивный рак [1710–1712]. В странах Запада наблюдается снижение общего репродуктивного здоровья и рост заболеваемости ГОЯ [1713, 1714]. Почти во всех странах, где имеются онкологические реестры, отмечается увеличение заболеваемости опухолями яичка [1600, 1715]. Предполагается, что это связано с синдромом тестикулярной дисгенезии, при котором происходит нарушение развития яичка под влиянием факторов окружающей среды и/или генетических факторов. Как указано выше, нежелательные последствия синдрома тестикулярной дисгенезии включают крипторхизм, гипоспадию, бесплодие и повышенный риск рака яичка [1684]. Эндокринные разрушители также могут приводить к сексуальной дисфункции [1716] и изменению параметров эякулята [1717]. Рак яичка может развиваться из предопухолевых гоноцитов или ВГННТ [1718]. Микрокальцинаты яичка, определяемые на УЗИ, связаны и с ГОЯ, и с ВГННТ [1667, 1719, 1720].

10.4.2.1. Герминогенные опухоли яичка и репродуктивная функция

Криоконсервация эякулята является стандартным подходом для пациентов со злокачественными опухолями, не только раком яичка [1721, 1722]. Важно подчеркнуть, что криоконсервацию необходимо предлагать перед назначением гонадотоксичной терапии или аблативными операциями, которые могут влиять на сперматогенез или эякуляцию (химиотерапия, лучевая терапия, забрюшинная лимфодиссекция).

У мужчин с ГОЯ качество эякулята снижается еще до того, как диагностируется опухоль. Показатели азооспермии составляют 5–8% [1723], а олигозооспермии – 50% [1724]. Учитывая, что средняя десятилетняя выживаемость при раке яичка составляет 98% и это наиболее частая злокачественная опухоль у мужчин репродуктивного возраста, перед гонадотоксичной терапией необходимо консультировать пациентов по поводу сохранения фертильности [1724, 1725]. По этой причине рекомендуется выполнить спермограмму, и всем пациентам с азооспермией или тяжелой олигозооспермией следует предлагать криоконсервацию эякулированных сперматозоидов или хирургическое выделение сперматозоидов из яичка (например, TESE, микро-TESE). Учитывая, что у значительного числа мужчин с раком яичка на момент первичной диагностики уже имеются выраженные изменения в спермограмме (например, тяжелая олигозооспермия/азооспермия) [1718], рекомендуется выполнять криоконсервацию до орхидэктомии. Как указано выше, выполнение TESE перед гонадотоксической терапией/радикальной операцией дает возможность мужчинам с азооспермией или тяжелой олигозооспермией сохранить фертильность [1724]. Криоконсервация экономически наиболее целесообразна у пациентов, которым планируется гонадотоксичное лечение [1726, 1727]. В случае азооспермии для сохранения фертильного потенциала рекомендуется выделять сперматозоиды из яичка (онко-TESE). Принципы онко-TESE не отличаются от выполнения процедуры по другим показаниям (например, при НОА) [1728, 1729]. Таких пациентов рекомендуется направлять к урологу, специализирующемуся на микрохирургии, с возможностью выполнения криоконсервации сперматозоидов.

По данным литературы, спермограмму и криоконсервацию сперматозоидов предлагают недостаточно часто, в результате чего при диагностике рака не выявляются пациенты с азооспермией или тяжелой олигозооспермией, которым можно помочь сохранить фертильность (например, выполнить онко-микро-TESE во время орхидэктомии). Консультирование пациентов с раком яичка по поводу сохранения фертильности остается приоритетной задачей, и его необходимо проводить чаще [1724]. Существуют противоречивые данные о том, что выполнение криоконсервации перед орхидэктомией может привести к задержке последующего лечения и неблагоприятно влиять на выживаемость. В этой связи не следует откладывать орхидэктомию, если нет возможности сделать криоконсервацию или есть риск отсрочки лечения.

Лечение ГОЯ может привести к дополнительным нарушениям качества эякулята [1730]. Риск анеуплоидии сперматозоидов остается высоким в течение как минимум двух лет после гонадотоксичной терапии [1731]. Химиотерапия также приводит к повреждению и увеличению индекса ФДС [1732]. Уровень анеуплоидии сперматозоидов обычно возвращается к исходному уровню через 18–24 месяца после лечения [1731], и в ряде исследований не выявлено повышения риска генетических нарушений у детей пациентов, переживших рак и получавших химиотерапию или лучевую терапию [1733]. В дополнение к нарушениям сперматогенеза у пациентов с ГОЯ отмечается дисфункция клеток Лейдига, причем и в контралатеральном яичке [1734]. У мужчин, получавших лечение по поводу ГОЯ, повышен риск гипогонадизма. В зависимости от исходного уровня тестостерона, ГСПГ, ЛГ и эстра-

диола можно определить пациентов с риском развития гипогонадизма после завершения лечения и получить исходные показатели для последующей оценки эффективности ЗГТ. Больным, у которых наряду с ГОЯ отмечается снижение уровня андрогенов, показано длительное наблюдение, поскольку у них повышен риск развития гипогонадизма на фоне возрастного уменьшения уровня тестостерона, а также риск метаболического синдрома, хотя к настоящему времени не получено отдаленных результатов. У переживших рак яичка пациентов выше риск гипогонадизма, поэтому им необходимо периодически определять уровень тестостерона [1735]. Риск развития гипогонадизма становится максимальным через 6–12 месяцев после лечения. Поскольку функция клеток Лейдига может улучшаться, рекомендуется отложить начало ЗГТ до тех пор, пока у пациента не появятся признаки гипогонадизма [1710]. У мужчин с ГОЯ повышен риск снижения либидо и развития ЭД [1736]. Кроме того, у пациентов, получавших лечение по поводу рака яичка, повышен риск ССЗ [1732]. В этой связи рекомендуется консультация многопрофильной команды и представляются эффективными программы наблюдения, включающие холистический взгляд на психологические, медицинские и социальные потребности пациента. У больных, которым требуется сохранение фертильности, необходимо взвешивать пользу от назначения ЗГТ по поводу симптомов тестикулярной дисфункции и риск ухудшения сперматогенеза. В таких случаях можно использовать СМЭР (кломифен) или аналоги гонадотропинов (например, ХГЧ), хотя их применение в данной группе остается нерецептурным.

10.4.2.2. Микрокальцинаты яичка

При УЗИ микрокальцинаты в паренхиме яичка обнаруживаются у 0,6–9% мужчин [1737, 1738]. Хотя истинная распространенность микрокальцинатов в общей популяции неизвестна, считается, что они встречаются довольно редко. Ультразвуковые признаки микрокальцинатов яичка часто обнаруживаются у мужчин с ГОЯ, крипторхизмом, бесплодием, перекрутом и атрофией яичек, синдромом Клайнфельтера, гипогонадизмом, ложным мужским гермафродитизмом и варикоцеле [1685]. Микрокальцинаты чаще обнаруживаются при использовании высокочастотных ультразвуковых датчиков [1739]. Взаимосвязь микрокальцинатов яичка и мужского бесплодия неясна, но, возможно, она опосредована дисгенезией яичек, дегенерацией клеток, находящихся внутри закупоренных семенных канальцев, и безуспешным фагоцитозом детрита клетками Сертоли. В последующем на этой основе развиваются микрокальцинаты с гидроксипатитом, которые повышают риск развития опухолей. Частота микрокальцинатов у мужчин с ГОЯ составляет 6–46% [1740–1742]. В систематическом обзоре и метаанализе исследований типа «случай – контроль» показано, что у мужчин с бесплодием наличие микрокальцинатов связано с 16-кратным повышением риска рака яичка (объединенное ОШ 18,11, 95% ДИ 8,09–40,55; $p < 0,0001$) [1667].

Таким образом, микрокальцинаты следует рассматривать как предопухолевое изменение и информировать об этом пациентов. При биопсии яичка у мужчин с микрокальцинами чаще обнаруживаются очаги ВГННТ, особенно в случае двустороннего поражения [1743]. Тем не менее микрокальцинаты обычно диагностируются у мужчин с доброкачественными заболеваниями яичка, и сами по себе они не являются злокачественными. Связь микрокальцинатов яичка и ГОЯ остается противоречивой, и главной задачей является отбор мужчин с риском ВГННТ и последующего развития ГОЯ. Для изучения взаимосвязи между микрокальцинами и ВГННТ необходимо выполнить биопсию яичка у большой группы больных без признаков ГОЯ с или без факторов риска их развития. Однако врач и пациент должны быть уверены в том, что в большинстве случаев бессимптомных микрокальцинатов яичка рак яичка не разовьется [1720]. По данным литературы, только при выявлении микрокальцинатов на УЗИ и высоком риске ГОЯ показана биопсия яичка для исключения ВГННТ. Риск наличия или развития ВГННТ повышен у мужчин с бесплодием, атрофией яичек, крипторхизмом, ГОЯ в анамнезе и наличием микрокальцинатов в контралатеральном яичке, и им показана биопсия [1714, 1719]. В норме размер яичка составляет 12–30 см³, и объем до 12 см³ считается низким [1737]. Риск ВГННТ выше у пациентов с ГОЯ в анамнезе и микрокальцинами контралатерального яичка и мужчин со сниженной фертильностью [1720], хотя лишь в отдельных исследованиях показано повышение риска ВГННТ при наличии микрокальцинатов и крипторхизма в анамнезе [1714, 1738, 1744]. Разработан полезный алгоритм [1714] для стратификации пациентов с высоким риском ВГННТ, которым показана биопсия яичка. Проводя биопсию в таком случае, необходимо объяснять пациенту все риски и осложнения данной стратегии. При отсутствии результатов крупных когортных исследований следует с осторожностью соблюдать эти рекомендации, учитывая риск избыточного лечения (биопсии). Decastro и соавт. [1745] предположили, что рак яичка не развивается у большинства мужчин с микрокальцинами яичка (98,4%) в течение 5 лет наблюдения. По этой причине углубленный скрининг принесет пользу только пациентам группы высокого риска. В этой связи целесообразно рекомендовать пациентам с микрокальцинами яичка и факторами риска рака яичка проводить как

минимум регулярное самообследование. Считается, что в таких случаях необходимо проходить ежегодное физикальное исследование у уролога и УЗИ, хотя трудно соблюдать такую схему наблюдения у молодых мужчин [1685]. Поскольку атрофия яичка и бесплодие связаны с раком яичка, ряд авторов рекомендуют выполнять биопсию или ультразвуковой мониторинг при выявлении микрокальцинатов [1714]. При этом большинству пациентов с азооспермией будет выполнена терапевтическая биопсия (выделение сперматозоидов), которая позволит установить гистологический диагноз; кроме того, отсутствуют данные о повышении риска рака яичка у пациентов с микрокальцинами и атрофией яичка. У мужчин со случайно выявленными микрокальцинами риск ВГННТ низкий, и целесообразно рекомендовать им периодически проводить самообследование яичек.

10.4.2.3. Рекомендации по герминогенным опухолям яичка и микрокальцинам яичка

Рекомендации	СР
Очень важно обучить навыкам самообследования пациентов с микрокальцинами яичка, даже при отсутствии факторов риска, поскольку это поможет раннему выявлению ГОЯ	Слабая
Мужчинам с изолированными микрокальцинами яичка без сопутствующих факторов риска (бесплодие, крипторхизм, рак яичка, атрофия яичек) не показана биопсия, УЗИ органов мошонки в динамике, КТ малого таза и брюшной полости	Сильная
Биопсия яичка показана мужчинам с микрокальцинами, которые входят в одну из групп высокого риска: нарушение сперматогенеза (бесплодие), двусторонние микрокальцинаты, атрофия яичек (объем < 12 см ³), крипторхизм и ГОЯ в анамнезе	Слабая
При обнаружении или подозрении на опухолевые очаги при физикальном обследовании или УЗИ у пациентов с микрокальцинами и сопутствующими поражениями следует выполнять ревизию пахового канала с биопсией яичка или предлагать орхидэктомию после обсуждения с многопрофильной командой	Сильная
У мужчин с ГОЯ повышен риск развития гипогонадизма, сексуальной дисфункции и сердечно-сосудистого риска. Необходимо проводить лечение в специализированной клинике с привлечением многопрофильной команды и оценкой отдаленных последствий	Слабая
Перед плановой орхидэктомией необходимо выполнять криоконсервацию, поскольку при раке яичка могут определяться выраженные изменения эякулята (включая азооспермию)	Слабая
Пациентам с раком яичка и азооспермией или выраженными нарушениями эякулята можно предлагать онко-TESE во время радикальной орхидэктомии	Слабая

10.4.3. Варикоцеле

Варикоцеле – это распространенная патология, которая может быть связана со следующими андрологическими изменениями:

- субфертильность;
- нарушение роста и развития ипсилатерального яичка;
- симптомы: боль и дискомфорт;
- гипогонадизм.

10.4.3.1. Классификация

В клинической практике используется следующая классификация варикоцеле [1497]:

- субклиническая форма: вены семенного канатика не пальпируются, нет видимых изменений мошонки в покое и при пробе Вальсальвы, но они выявляются специальными методами исследования (УЗИ в режиме Доплера);
- I степень: пальпируется только при пробе Вальсальвы;
- II степень: пальпируется в покое, нет видимого расширения вен семенного канатика;
- III степень: расширение вен определяется и визуально, и пальпаторно.

В одном исследовании распространенность варикоцеле составила 48%. Из 224 пациентов одностороннее варикоцеле выявлено у 104, двустороннее – у 120; варикоцеле I степени – у 63 (13,6%), II степени – у 99 (21,1%), III степени – у 62 (13,3%) [1746]. Увеличение степени варикоцеле и возраст связаны с ухудшением параметров эякулята [1747, 1748].

10.4.3.2. Диагностика

Диагноз варикоцеле устанавливается при физикальном исследовании. УЗИ в режиме Доплера показано при неубедительных результатах физикального исследования или сохранении патоспермии после варикоцелэктомии с целью диагностики рецидива или персистенции варикоцеле [1497, 1749]. Максимальный размер вен более >3 мм в положении стоя и во время пробы Вальсальвы и рефлюкс в течение

>2 секунд коррелируют с наличием клинически значимого варикоцеле [1750, 1751]. Для определения объема яичка можно использовать формулу Ламберта ($V = L \times W \times H \times 0,71$), поскольку результат хорошо коррелирует с функцией яичка у пациентов с бесплодием и/или варикоцеле [1752]. Пациентам с изолированным правосторонним варикоцеле показано дообследование для исключения патологии и врожденных аномалий органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

10.4.3.3. Основные положения

10.4.3.3.1. Варикоцеле и бесплодие

Варикоцеле – это патология, которая определяется у 15% взрослых мужчин, 25% больных с патоспермией и 35–40% пациентов с бесплодием [1497, 1747, 1753, 1754]. Распространенность варикоцеле у мужчин с первичным бесплодием составляет 35–44%, а со вторичным бесплодием – 45–81% [1491, 1754].

Точная связь между снижением мужской фертильности и варикоцеле не доказана. Повышение температуры мошонки, гипоксия и рефлюкс токсических метаболитов могут приводить к тестикулярной дисфункции и бесплодию в результате усиления окислительного стресса и повреждения ДНК [1754].

В метаанализе показано улучшение параметров эякулята после хирургической варикоцелэктомии у пациентов с патоспермией [1755]. После варикоцелэктомии возможно восстановление повреждения ДНК и уменьшение окислительного стресса [1753, 1754].

10.4.3.3.2. Варикоцелэктомия

В течение нескольких десятилетий хирургическое лечение варикоцеле остается предметом дискуссии. В метаанализе рандомизированных и обсервационных исследований показано, что у мужчин с патоспермией после хирургической варикоцелэктомии улучшаются параметры эякулята, включая больных с НОА с гипосперматогенезом или блоком поздней фазы созревания (на уровне сперматид) при гистологическом исследовании [1753, 1756–1759]. Кроме того, у 48–90% пациентов после варикоцелэктомии проходит болевой синдром [1760]. В систематическом обзоре показано более выраженное улучшение у пациентов с варикоцеле высокой степени, что следует учитывать при консультировании [1761].

По данным РКИ, хирургическое лечение не увеличивает показатели наступления беременности при субклиническом варикоцеле [1762]. Кроме того, в РКИ, включавших мужчин с нормальными параметрами эякулята, не выявлено преимуществ оперативного лечения варикоцеле перед наблюдением. В Кокрейновском обзоре 2012 г. авторы пришли к выводу о повышении частоты наступления беременности после варикоцелэктомии у мужчин с необъяснимым бесплодием [1763]. В двух метаанализах РКИ, в которых сравнивали наблюдение у мужчин с клинически проявляющимся варикоцеле, олигозооспермией и необъяснимым бесплодием, отмечалась тенденция в пользу хирургического лечения с комбинированным ОШ 2,39–4,15 (95% ДИ 1,56–3,66) (95% ДИ 2,31–7,45) [1759, 1763]. Среднее время до улучшения параметров эякулята составляет около двух сперматогенных циклов [1764, 1765], а спонтанная беременность наступает в среднем через 6–12 месяцев после варикоцелэктомии [1766, 1767]. В метаанализе показано, что варикоцелэктомия улучшает результаты ВРТ у мужчин с олигозооспермией с ОШ 1,69 (95% ДИ 0,95–3,02) [1768].

10.4.3.3.3. Профилактическая варикоцелэктомия

У подростков с варикоцеле имеется значительный риск избыточного лечения, поскольку в большинстве случаев у них не возникает проблем с фертильностью [1769]. Профилактическая варикоцелэктомия рекомендуется только при подтверждении замедления роста яичка при клиническом наблюдении или УЗИ в режиме Доплера и/или нарушении параметров эякулята [1770, 1771].

Ниже представлены новые данные по варикоцелэктомии у пациентов с НОА, гипогонадизмом и повреждением ДНК.

Варикоцелэктомия и НОА

В ряде исследований показано, что у пациентов с азооспермией после варикоцелэктомии могут появляться сперматозоиды. По данным одного из этих исследований, микрохирургическая варикоцелэктомия у мужчин с НОА способствует появлению сперматозоидов и повышению вероятности зачатия естественным путем или с использованием ВРТ [1772]. Кроме того, хирургическое лечение оказывает положительное влияние на показатели выделения сперматозоидов и ИКСИ. Эти данные подтверждены в метаанализе; 468 больным с НОА и варикоцеле была выполнена варикоцелэктомия или чрескожная эмболизация. У пациентов после варикоцелэктомии показатели выделения сперматозоидов были выше, чем в группе наблюдения (ОШ 2,65; 95% ДИ 1,69–4,14; $p < 0,001$). В 43,9% случаев (диапазон 20,8–55,0%) после операции в эякуляте определялись сперматозоиды. Данные результаты свидетельствуют об улучшении показателей выделения сперматозоидов у мужчин с НОА

и клинически проявляющимся варикоцеле, а также о том, что в 44% случаев можно получить сперматозоиды естественным путем. Учитывая низкое качество данных, необходимо тщательно обсуждать с пациентами с НОА и клинически проявляющимся варикоцеле риски и пользу хирургического лечения перед планированием варикоцелэктомии [1757]. Кроме того, следует обследовать обоих партнеров в бесплодной паре и принимать во внимание время, необходимое для возможного выделения сперматозоидов, и исходные показатели партнерши (возраст, медицинский анамнез, уровень антимюллерова гормона = хороший овариальный резерв и т.д.).

Варикоцелэктомия и гипогонадизм

По данным различных исследований, варикоцелэктомия показана пациентам с клинически проявляющимся варикоцеле и гипогонадизмом. Опубликованы результаты метаанализа ($n = 712$), в котором оценивали эффективность хирургического лечения путем сравнения уровня тестостерона до и после операции. В комбинированном анализе 7 исследований показано, что средний уровень тестостерона увеличился на 34,3 нг/дл (95% ДИ 22,57–46,04, $p < 0,00001$, $I^2 = 0,0\%$). При сравнении операции и наблюдения выявлено, что у пациентов с гипогонадизмом средний уровень тестостерона увеличился на 105,65 нг/дл (95% ДИ 77,99–133,32), с преимуществом варикоцелэктомии [1773]. К этим результатам необходимо относиться с осторожностью, и для определения рисков и преимуществ хирургического лечения перед ЗГТ в данных условиях следует провести анализ экономической целесообразности. Хотя варикоцелэктомия может быть показана пациентам с гипогонадизмом и клинически проявляющимся варикоцеле, их следует информировать о том, что эффективность хирургического лечения не была изучена в проспективных РКИ.

10.4.3.3.4. Варикоцелэктомия для вспомогательных репродуктивных технологий и при повышении ФДС

Варикоцелэктомия позволяет улучшить целостность ДНК со средним различием $-3,37\%$ (95% ДИ $-2,65$ – $-4,09$) [1769]. Появляются данные о том, что после хирургического лечения варикоцеле уменьшается ФДС и улучшаются результаты ВРТ [1768, 1769]. В этой связи показания к операции могут быть расширены с включением пациентов с повышенной ФДС. При неэффективности ВРТ (неудача имплантации, эмбриогенеза или привычное невынашивание) и повышенной ФДС можно предлагать хирургическое лечение варикоцеле после тщательного консультирования [1774] и исключения других причин повреждения ДНК [1769, 1775]. Дилемма состоит в том, показано ли лечение пациентам с повышенной ФДС и нормальными показателями эякулята.

В метаанализ четырех ретроспективных исследований, проведенный Estevez и соавт., включены пациенты с бесплодием (без азооспермии) и клинически проявляющимся варикоцеле, которым проводилось ИКСИ (870 циклов; 438 после варикоцелэктомии, 432 в контрольной группе). В группе варикоцелэктомии была выше частота наступления клинической беременности (ОШ 1,59, 95% ДИ 1,19–2,12, $I^2 = 25\%$) и рождения живых детей (ОШ 2,17, 95% ДИ 1,55–3,06, $I^2 = 0\%$). В другом исследовании оценивали влияние варикоцелэктомии на беременность и частоту рождения живых детей в бесплодных парах в рамках ВРТ при наличии у мужчин олиго- или азооспермии и варикоцеле [1768]. В метаанализе ($n = 1241$) показано, что варикоцелэктомия повышает частоту рождения живых детей в группе мужчин с олигозооспермией (ОШ 1,699) и олиго- и азооспермией (ОШ 1,761). В группе азооспермии и олиго-/азооспермии была выше частота наступления беременности (ОШ 2,336 и 1,760 соответственно). Кроме того, варикоцелэктомия увеличивает показатели рождения живых детей после ВМИ (ОШ 8,360).

10.4.3.4. Лечение

Существует несколько вариантов лечения варикоцеле (табл. 41). По современным данным, из всех вариантов варикоцелэктомии самым эффективным является микрохирургический доступ [1769, 1776]. К сожалению, не проводилось крупных проспективных РКИ, в которых бы сравнивалась эффективность различных операций. Однако по данным серий наблюдений, микрохирургический доступ связан с более низкой частотой осложнений и рецидивов, чем другие методы [1777]. Данная операция требует опыта проведения микрохирургических вмешательств. Другие методы лечения также выглядят приемлемыми, хотя после них чаще развиваются рецидив и гидроцеле [1778].

Рентгенохирургические операции (склеротерапия и эмболизация) являются малоинвазивными и широкодоступными методами лечения, несмотря на более высокие показатели рецидива по сравнению с микрохирургической варикоцелэктомией (4–27%) [1754]. Робот-ассистированная варикоцелэктомия сопоставима по эффективности с микрохирургической, хотя для определения наиболее эффективного метода необходимо провести более крупные проспективные РКИ [1779–1781].

Таблица 41. Частота рецидивов и осложнений, связанных с лечением варикоцеле

Лечение	Ссылки	Частота рецидивов/персистенции, %	Общие осложнения	Специфические осложнения
Антеградная склеротерапия	[1782, 1783]	5–9	Гидроцеле (5,5%), гематома мошонки, инфекционные осложнения, боль в мошонке, атрофия яичка, эпидидимит	Техническая неудача (1–9%), эритема левой паховой области
Ретроградная склеротерапия	[1784, 1785]	6–9,8	Гидроцеле (3,3%), раневая инфекция, боль в мошонке	Техническая неудача (6–7,5%), нежелательные явления при введении контрастного вещества, боль в боку, персистирующий тромбофлебит, перфорация сосуда
Ретроградная эмболизация яичковой вены	[1784, 1786]	3–11	Гидроцеле (10%), раневая инфекция, боль в мошонке	Техническая неудача (7–27%), боль вследствие тромбофлебита, рентгенофлебографические осложнения (например, реакция на контрастное вещество), неправильная установка или миграция эмбола (например, в бедренную вену или правое предсердие), забрюшинное кровотечение, фиброз, обструкция мочеточника, перфорация вены
<i>Открытые операции</i>				
Мошоночный доступ		–	Атрофия яичек, повреждение артерии с риском нарушения кровоснабжения и гангрены яичка, гематома, гидроцеле	
Паховый доступ	[1787, 1788]	2,6–13	Гидроцеле (7,3%), атрофия яичка, эпидидимоорхит, раневая инфекция	Послеоперационная боль из-за рассечения фасции наружной косой мышцы, повреждения бедренно-полового нерва
Высокая перевязка яичковой вены	[1776, 1789]	15–29	Гидроцеле (5–10%), атрофия яичка, отек мошонки	Риск сохранения неперевязанных ветвей наружной яичковой вены
Микрохирургическая паховая или подпаховая перевязка яичковой вены	[1777, 1787, 1790, 1791]	0,4	Гидроцеле (0,44%), гематома мошонки	
Лапароскопическая перевязка яичковой вены	[1748, 1776, 1777, 1792, 1793]	3–6	Гидроцеле (7–43%), эпидидимит, раневая инфекция, атрофия яичка вследствие повреждения яичковой артерии, кровотечение	Риск пропуска ветвей наружной яичковой вены, повреждение тонкой кишки, сосудов, нервов; тромбоэмболия легочной артерии; пневмоторакс, перитонит; кровотечение; послеоперационная боль в правом плече (в связи с растяжением диафрагмы при наложении пневмоперитонеума)

10.4.3.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по варикоцеле

Резюме по данным литературы	УД
Наличие варикоцеле у некоторых мужчин, начиная с подросткового возраста, связано с прогрессирующим поражением яичек и последующим снижением фертильности	2a
Несмотря на то что лечение варикоцеле у подростков может быть эффективным, существует риск избыточного лечения: в большинстве случаев не наблюдается проблем с фертильностью	3
Лечение варикоцеле показано мужчинам с клинически проявляющимся варикоцеле, олигозооспермией и необъяснимым бесплодием	1a
Несмотря на отсутствие проспективных рандомизированных исследований, по данным метаанализа, после варикоцелэктомии в эякуляте пациентов с НОА могут появляться сперматозоиды	2
Микрохирургический паховый/подпаховый доступ имеет более низкую частоту рецидива и осложнений, чем остальные методы (операция забрюшинным и лапароскопическим доступом), хотя не проводилось рандомизированных исследований	2a
Варикоцеле связано с повышением ФДС, которая снижается после варикоцелэктомии	2a

Рекомендации	СР
Лечение варикоцеле показано подросткам с уменьшением объема яичка и прогрессирующим нарушением функции яичка.	Слабая
Мужчинам с бесплодием и нормальными показателями эякулята или пациентам с субклинической формой не показано лечение варикоцеле	Сильная
Лечение варикоцеле при бесплодии показано при клинически проявляющемся варикоцеле, олигозооспермии и необъяснимом бесплодии, если у женщины хороший овариальный резерв для восстановления фертильности	Сильная
Варикоцелэктомия показана пациентам с повышенным уровнем ФДС и необъяснимым бесплодием, если ВРТ неэффективны, например при привычном невынашивании, патологии эмбриогенеза и неудаче имплантации	Слабая

10.4.4. Инфекции мужских добавочных половых желез и бесплодие

10.4.4.1. Введение

Инфекции мочеполовой системы у мужчин относятся к числу потенциально излечимых причин мужского бесплодия [1794–1796]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, к инфекциям мужских добавочных половых желез относят уретрит, простатит, орхит и эпидидимит [1794]. Влияние симптоматических или бессимптомных инфекций на качество эякулята противоречиво [1797]. Из-за низкого качества опубликованных данных в систематическом обзоре не выявлено убедительной связи между инфекциями, передаваемыми половым путем, включая *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* и вирусные инфекции, и бесплодием [1798].

10.4.4.2. Диагностика

10.4.4.2.1. Спермограмма

Спермограмма (см. раздел 10.3.2) помогает диагностировать простатит, а также дает информацию о качестве эякулята. Кроме этого, уровень лейкоцитов в эякуляте позволяет дифференцировать воспалительную и невоспалительную форму синдрома хронической тазовой боли (СХТБ; NIN IIA и NIN IIIB).

10.4.4.2.2. Микробиологические данные

При исключении инфекций мочевыводящих путей (например, уретрита) наличие пероксидаз-положительных лейкоцитов в количестве $>10^6$ на 1 мл эякулята свидетельствует о воспалительном процессе. В таких случаях показан посев эякулята для выявления основных уропатогенов. Концентрация бактерий в количестве $>10^3$ КОЕ/мл рассматривается как значимая бактериоспермия [1799]. Материал необходимо доставлять в лабораторию в тот же день, поскольку время забора может влиять на частоту выявления бактерий и выделения различных штаммов [1800]. В настоящее время не создано идеального диагностического теста для *C. trachomatis* в эякуляте мужчин [1801], но самой высокой точностью обладает полимеразная цепная реакция [1802–1804].

Согласно классическим данным, *U. urealyticum* обладает патогенными свойствами только при высокой концентрации ($>10^3$ КОЕ/мл эякулята), выявляемой менее чем в 10% проанализированных образцов [1805]. Колонизация мочеиспускательного канала нормальной микрофлорой затрудняет диагностику микоплазменной инфекции при анализе эякулята [1806].

В метаанализе показано, что *Ureaplasma parvum* и *Mycoplasma genitalium* не связаны с мужским бесплодием, но имеется достоверная связь для *Ureaplasma urealyticum* (ОШ 3,03; 95% ДИ 1,02–8,99) и *Mycoplasma hominis* (ОШ 2,8; 95% ДИ 0,93–3,64) [1807].

В общей популяции частота выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) в эякуляте варьирует от 2 до 31%, и она выше у мужчин с необъяснимым бесплодием (10–35,7%) [1808, 1809]. В систематических обзорах описана связь между мужским бесплодием, неблагоприятными исходами беременности и выявлением ВПЧ [1810–1812]. Необходимо проспективно валидировать полученные данные, чтобы более точно определить клиническое значение ВПЧ в эякуляте. Кроме того, при наличии вируса простого герпеса (ВПГ) 2 типа в эякуляте у пациентов с бесплодием качество эякулята хуже, чем у ВПГ-отрицательных мужчин с бесплодием [1797]. При этом непонятно, улучшает ли фертильность противовирусная терапия.

10.4.4.2.3. Лейкоциты

Клиническое значение увеличения концентрации лейкоцитов в эякуляте противоречиво [1813]. Хотя лейкоспермия является признаком воспаления, она не всегда связана с бактериальной или вирусной инфекцией и поэтому не является достоверным показателем [1814]. В соответствии с классификацией ВОЗ, наличие $>1 \times 10^6$ лейкоцитов/мл определяется как лейкоспермия. Только в двух исследованиях проводился анализ количества лейкоцитов в эякуляте при подтвержденном простатите [1815, 1816]. Выраженность лейкоспермии при простатите выше, чем при отсутствии воспаления (СХТБ, тип NIN IIIB). Лейкоспермию необходимо подтверждать с помощью пероксидазного теста. В настоящее время отсутствуют данные об улучшении показателей оплодотворения после устранения лейкоспермии у пациентов, у которых не выделено возбудителя [1817].

10.4.4.2.4. Качество эякулята

В систематическом обзоре, включавшем исследования типа «случай – контроль», показано отрицательное влияние хронического простатита на количество, подвижность и морфологию сперматозоидов [1818]. *C. trachomatis* и штаммы *Ureaplasma* могут приводить к снижению плотности, подвижности, нарушению морфологии сперматозоидов и ФДС. Результаты ретроспективных срезовых исследований свидетельствуют о том, что *U. urealyticum* является самым частым патогеном, выявляемым в эякуляте бессимптомных мужчин с бесплодием; в одно- ($p < 0,001$) и многофакторном анализе ($p = 0,04$) показано, что положительный посев эякулята связан со снижением концентрации сперматозоидов [1819]. ВПЧ также вызывает снижение плотности и подвижности сперматозоидов и повреждение ДНК [1808, 1809]. Штаммы *Mycoplasma* связаны со снижением подвижности сперматозоидов и появлением антиспермальных антител [1797].

10.4.4.2.5. Изменения в семенной плазме

Эластаза в семенной плазме является биохимическим индикатором активности полиморфноядерных лейкоцитов в эякуляте [1796, 1820, 1821]. В процесс воспаления вовлечены различные цитокины, которые могут влиять на функции сперматозоидов. В ряде исследований не обнаружили корреляции между уровнем интерлейкинов (ИЛ), лейкоцитов и функцией сперматозоидов [1822–1824].

Следует отметить, что ПЖ является основным местом выработки ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме. Цитокины, особенно ИЛ-6, играют важную роль в процессах воспаления мужских половых желез [1825]. Увеличение уровня цитокинов напрямую не связано с количеством лейкоцитов в секрете ПЖ после массажа [1826].

10.4.4.2.6. Дисфункция секреции добавочных мужских половых желез

Секреторную функцию ПЖ оценивают путем измерения pH семенной плазмы, уровня лимонной кислоты или транспептидазы γ -глутамин. Хотя на концентрацию этих веществ в семенной плазме может влиять инфекция и воспаление, в настоящее время не рекомендуется их использовать в качестве диагностических маркеров инфекции добавочных мужских половых желез [1827].

10.4.4.2.7. Свободные радикалы кислорода

У пациентов с бессимптомной инфекцией *C. trachomatis* и *M. hominis* повышен уровень АФК, и он может снижаться на фоне антибактериальной терапии. При этом у мужчин с бесплодием и бес-

симптомной инфекцией *C. trachomatis* и *M. hominis* может определяться низкий уровень АФК, что не позволяет сделать окончательные выводы [1828]. Повышение числа лейкоцитов может наблюдаться при хронических мочеполовых инфекциях [1829], однако их биологическое значение при простатите остается неясным [1796].

10.4.4.2.8. Лечение

Лечение хронического простатита обычно направлено на устранение симптомов [1830, 1831]. Цели лечения:

- снижение или эрадикация патогенных микроорганизмов из секрета ПЖ или эякулята;
- нормализация лабораторных показателей воспаления (например, лейкоцитов) и секреторной функции;
- улучшение показателей эякулята, связанных с нарушением фертильности [1832].

Только антибиотикотерапия позволяет устранить симптомы, обеспечить эрадикацию патогенных микроорганизмов и снизить уровень клеточных и гуморальных факторов воспаления в секрете добавочных мужских желез при хроническом простатите (ХБП, NIN II). Хотя антибиотики могут улучшить качество эякулята [1832], не доказано, что лечение хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли увеличивает вероятность оплодотворения [1796, 1833].

Наличие бессимптомной *C. trachomatis* и *M. hominis* в эякуляте может коррелировать с нарушением качества эякулята, которое улучшается после антибактериальной терапии, однако для подтверждения этих данных требуются дальнейшие исследования [1828].

10.4.4.3. Эпидидимит

Воспаление придатка яичка обычно проявляется односторонней болью и отеком, обычно с острым началом. Среди сексуально активных мужчин младше 35 лет эпидидимит чаще всего вызывается *C. trachomatis* или *N. gonorrhoea* [1834, 1835]. Эпидидимит, связанный с ИППП, обычно сочетается с уретритом. Кроме того, эпидидимит может быть связан с инфекцией мочевыводящих путей, что, как правило, наблюдается у мужчин старше 35 лет [1836].

10.4.4.3.1. Диагностика

10.4.4.3.1.1. Анализ эякулята

В спермограмме, которую необходимо интерпретировать согласно руководству ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (6-е издание), могут определяться стойкие воспалительные изменения. В большинстве случаев наблюдается транзитное снижение числа сперматозоидов и их подвижности [1834, 1837, 1838]. Посев эякулята позволяет выявить патогенные микроорганизмы. Наиболее серьезные последствия двустороннего эпидидимита включают обструкцию протока придатка, снижение числа сперматозоидов и азооспермию (см. раздел 10.3.2).

10.4.4.3.1.2. Лечение

Лечение эпидидимита направлено:

- на эрадикацию возбудителя инфекции;
- устранение симптомов и признаков болезни;
- профилактику поражения яичек;
- профилактику передачи инфекции;
- снижение риска развития осложнений (например, бесплодия и хронической боли).

Если у пациента выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный *N. gonorrhoea* или *C. trachomatis*, необходимо рекомендовать обследование и лечение полового партнера [1839].

10.4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по инфекциям мужских половых желез

Резюме по данным литературы	УД
Связь инфекций мужских половых желез с бесплодием у мужчин не доказана	3
Антибактериальная терапия часто приводит только к эрадикации микроорганизмов, не оказывая положительного влияния на воспалительный процесс. Она не способствует обратному развитию возможных функциональных и анатомических нарушений	2а
Хотя антибактериальная терапия при инфекциях мужских половых желез может привести к улучшению качества эякулята, она не всегда увеличивает вероятность оплодотворения	2а

Рекомендации	СР
На фоне лечения инфекций добавочных мужских половых желез качество эякулята может улучшиться, хотя это не всегда приводит к увеличению вероятности наступления беременности	Слабая
К настоящему времени не получено убедительных данных о том, улучшают ли антибактериальные препараты и антиоксиданты фертильность у мужчин с бесплодием и лейкоспермией	Слабая
При подозрении или подтверждении ИППП у пациента с инфекцией добавочных мужских половых желез рекомендуется проводить обследование и лечение полового партнера	Сильная

10.5. Неинвазивное лечение мужского бесплодия

10.5.1. Идиопатическое мужское бесплодие и ОАТ-синдром

ОАТ-синдром проявляется снижением количества и подвижности, а также изменением морфологии сперматозоидов. ОАТ-синдром может быть связан с различными причинами, хотя во многих случаях не удается определить этиологию [96, 1665].

10.5.2. Эмпирическое лечение

10.5.2.1. Изменение образа жизни

Факторы окружающей среды и образа жизни могут вносить вклад в идиопатическое бесплодие, оказывая аддитивное действие при соответствующем генетическом фоне [96, 1665]. По этой причине изменение образа жизни может иметь положительное влияние на параметры эякулята (см. ниже).

10.5.2.1.1. Снижение веса

Ряд авторов изучали влияние снижения веса на фертильность мужчин. В исследованиях без контрольной группы показано улучшение параметров эякулята на фоне снижения веса [96, 1840, 1841]. При этом в РКИ получены более противоречивые данные. В частности, в метаанализе, включавшем 28 когортных исследований ($n = 1022$), не выявлено улучшения качества эякулята и функции сперматозоидов после бариатрических операций у мужчин с морбидным ожирением [1842]. Данные по ВРТ отсутствуют. Важно понимать, что снижение веса положительно влияет на вторичный гипогонадизм, связанный с ожирением, и может быть эффективно в парах, обращающихся по поводу бесплодия. Кроме того, это важно для общего здоровья мужчины [1840, 1842].

10.5.2.1.2. Физическая активность

ВОЗ рекомендует регулярную физическую активность для профилактики и снижения риска развития хронических заболеваний в долгосрочной перспективе [1843]. В метаанализе показано, что физическая активность умеренной (20–40 метаболических единиц в неделю) или даже высокой интенсивности (40–80 метаболических единиц в неделю) положительно влияет на параметры эякулята [1844]. Кроме того, аналогично снижению веса, наблюдается улучшение гормонального профиля [1840].

10.5.2.1.3. Курение

Согласно эпидемиологическим данным, около 1/3 мужчин репродуктивного возраста курят. В Европе зарегистрированы самые высокие показатели среди всех регионов, охваченных ВОЗ [1845]. В крупном метаанализе, включавшем 12 исследований ($n = 5865$), убедительно показана отрицательная связь между курением и параметрами эякулята [1845]. По данным экспериментальных исследований на крысах, никотин оказывает дозозависимое негативное влияние на сперматозоиды. При отказе от курения показатели спермограммы улучшаются [1846]. Хотя клинические результаты отсутствуют, в серии наблюдений показано улучшение показателей эякулята через три месяца после отказа от курения [1847]. Аналогичные данные получены в исследовании без контрольной группы, в котором наблюдалось улучшение результатов ВРТ после отказа мужчин от курения [1848].

10.5.2.1.4. Употребление алкоголя

В крупном метаанализе, включавшем 15 срезовых исследований ($n = 16\,395$), показано, что умеренное употребление алкоголя не ухудшает параметры эякулята, в отличие от чрезмерного, которое негативно сказывается на фертильности мужчин [1849]. Тяжелое хроническое злоупотребление этанолом (более двух напитков в сутки [1850]) приводит к снижению уровня тестостерона, который, как и при снижении веса, восстанавливается после отказа от алкоголя [1851].

10.5.2.2. *Терапия антиоксидантами*

Воспаление является положительной реакцией организма для преодоления влияния вредных стимулов. При этом хроническое воспаление может иметь отрицательные биохимические и метаболические эффекты, обуславливающие ряд заболеваний. Окислительный стресс считается одним из наиболее важных факторов в патогенезе идиопатического бесплодия. АФК как конечный продукт окислительного стресса могут нарушать функцию сперматозоидов, воздействуя на нескольких уровнях, включая перекисидацию липидов плазматической мембраны, и влиять на их подвижность, акросомальную реакцию и созревание хроматина, приводя к повышению ФДС [1852]. Уровень АФК в семенной плазме отрицательно связан с результатами ВРТ [1853]. Тем не менее в литературе представлены противоречивые данные по роли антиоксидантной терапии у мужчин с бесплодием. Авторы Кокрейновского метаанализа, включавшего 34 РКИ ($n = 2876$ пар), в котором использовали различные антиоксиданты, пришли к выводу о положительном влиянии на показатели рождения живых детей и наступления беременности в парах с субфертильностью при использовании ВРТ [1854]. Аналогичные результаты получены в метаанализе, включавшем 61 исследование (6264 мужчины с бесплодием в возрасте от 18 до 65 лет) [1855]. В исследовании Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) показано, что антиоксиданты не улучшают показатели эякулята или целостность ДНК по сравнению с плацебо у пациентов с мужским фактором бесплодия. Кроме того, кумулятивная частота рождения живых детей не отличалась в группе антиоксидантов и плацебо при длительности терапии 6 месяцев (15 и 24%) [1856]. Следует отметить важные ограничения всех вышеописанных исследований. В частности, РКИ имели низкое качество с высоким риском искажений из-за плохо описанной рандомизации, неполного описания клинических результатов, включая показатели рождения живых детей и наступления клинической беременности, высокой пропорции пациентов, не завершивших исследование, а также неточностей вследствие низкой частоты явлений и небольшого общего размера выборки [1855]. В заключение, нельзя дать убедительных рекомендаций по специфическим антиоксидантам и/или лечебным режимам для улучшения показателей эякулята и увеличения частоты наступления беременности [1855].

10.5.2.3. *Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов*

СМЭР предлагаются в качестве эмпирической терапии идиопатического бесплодия. Возможный механизм действия основан на блокировании эстрогеновых рецепторов на уровне гипоталамуса, что приводит к стимуляции секреции ГнРГ и увеличению пульсового выброса гонадотропинов. Это способствует стимулированию сперматогенеза и является основанием для назначения СРЭМ пациентам с олигозооспермией [1857]. В первом метаанализе ($n = 459$), включавшем семь РКИ, из которых только пять были плацебоконтролируемыми, авторы пришли к выводу, что СРЭМ не повышают частоту наступления беременности [1858]. Эти результаты подтверждены в Кокрейновском обзоре, опубликованном через год, с включением большего количества исследований ($n = 10$ и 738 мужчин), хотя отмечено положительное влияние на уровень гормонов. Позднее Chua и соавт. провели метаанализ данных 11 РКИ и показали, что СРЭМ повышают частоту наступления беременности [1859]. Кроме того, наблюдалось улучшение параметров эякулята и уровня гормонов. Аналогичные результаты получены в самом последнем обновлении метаанализа, включавшем 16 исследований [1857]. Необходимо отметить низкое качество включенных исследований и тот факт, что лишь в части из них был плацебо-контроль. В заключение, несмотря на положительные результаты применения СРЭМ у мужчин с идиопатическим бесплодием, из-за низкого качества публикаций нельзя сделать окончательные выводы. Более того, в литературе могут недооцениваться осложнения терапии СРЭМ.

10.5.2.4. *Ингибиторы ароматазы*

Ароматаза, фермент, входящий в состав цитохрома р450, присутствует в яичках, ПЖ, головном мозге, костях и жировой ткани у мужчин. Она превращает тестостерон и андростендион соответственно в эстрадиол и эстрон. Эстрадиол по механизму отрицательной обратной связи подавляет синтез гонадотропинов в гипоталамусе и гипофизе, тем самым угнетая сперматогенез. Ингибиторы ароматазы могут снижать выработку эстрогенов, обратимо блокируя изоферменты 2A6 и 2C19 комплекса ароматазы цитохрома р450, что приводит к более выраженному пульсовому выделению ГнРГ со стимуляцией гипофиза и повышением выработки ФСГ [1860–1863]. Ароматазная активность связана с мужским бесплодием, характеризующимся тестикулярной дисфункцией с низким уровнем тестостерона и/или отношением тестостерона к эстрадиолу. Ингибиторы ароматазы повышают выработку эндогенного тестостерона и улучшают сперматогенез у мужчин с бесплодием, хотя это применение нерецептурное [864]. Стероидные (тестостерон) и нестероидные (анастрозол и летрозол) ингибиторы улучшают гормональный фон и параметры эякулята у пациентов с бесплодием и имеют приемлемый профиль безопасности, хотя необходимо провести проспективные РКИ, чтобы точнее оценить эффективность ингибиторов ароматазы в данной группе [1862, 1864].

Рекомендации	СР
Изменения образа жизни, включая снижение веса и увеличение физической активности, отказ от курения и уменьшение потребления алкоголя, позволяют улучшить качество эякулята и увеличить вероятность наступления беременности для пациентов с идиопатическим ОАТ-синдромом	Слабая
В настоящее время нельзя дать убедительных рекомендаций по назначению антиоксидантов пациентам с идиопатическим бесплодием, хотя они позволяют улучшить параметры эякулята	Слабая
В настоящее время нельзя дать убедительных рекомендаций по назначению СМЭР пациентам с идиопатическим бесплодием	Слабая
В настоящее время нельзя дать убедительных рекомендаций по назначению стероидных (тестолактон) или нестероидных (анастрозол и летрозол) ингибиторов ароматазы пациентам с идиопатическим бесплодием, даже перед операциями на мошонке	Слабая

10.5.3. Гормональная терапия

10.5.3.1. Гонадотропины

ФСГ прежде всего отвечает за начало сперматогенеза и рост яичек в пубертатном возрасте. Роль ФСГ после пубертатного возраста до конца не изучена. ЛГ стимулирует выработку тестостерона в яичках, но из-за короткого периода полувыведения не подходит для клинического применения. ХГЧ действует аналогично ЛГ и может назначаться для стимуляции выработки тестостерона у мужчин с нарушением функции гипоталамо-гипофизарной оси. ХГЧ может стимулировать сперматогенез в достаточной степени у мужчин с гипопитуитаризмом, который развился после нормального пубертатного периода. Следовательно, лечение пациентов с вторичным гипогонадизмом зависит от того, появились ли нарушения гипоталамо-гипофизарной оси до или после пубертатного периода [5].

10.5.3.2. Вторичный гипогонадизм

10.5.3.2.1. Начало до пубертатного периода

При врожденных нарушениях, приводящих к низкому уровню гонадотропинов, размер яичек составляет $<4 \text{ см}^3$ и/или имеется крипторхизм. При отсутствии воздействия гонадотропинов размер яичек не превышает 4 см^3 . В таких случаях показана комбинированная терапия с подкожным введением ХГЧ и ФСГ или пульс-терапия ГнРГ с помощью подкожной помпы [1865]. Терапия ГнРГ должна иметь пульсовый характер, с этой целью применяются специальные устройства для внутривенного или подкожного введения, которые могут снижать комплаентность. Кроме того, терапия ГнРГ может применяться только у пациентов с сохранившейся гонадотропной активностью гипофиза [5].

Что касается терапии гонадотропинами, вначале обычно назначают ХГЧ с титрацией дозы для достижения нормального уровня тестостерона. Также можно начать терапию с ФСГ в режиме монотерапии или комбинации с ХГЧ [125]. ХГЧ вводится два раза в неделю. Пациентам с врожденным вторичным гипогонадизмом назначают высокие дозы, начиная с 1000 МЕ два раза в неделю. Уровень тестостерона необходимо оценивать каждые две недели с увеличением дозы ХГЧ до 2000, 3000, 4000 и 5000 МЕ два–три раза в неделю, пока не будут достигнуты средненормальные значения тестостерона [1866–1869]. Если на фоне высокой дозы ХГЧ не достигается нормальный уровень тестостерона, следует предположить первичную тестикулярную недостаточность, которая может быть связана с крипторхизмом или нарушением развития яичка. ХГЧ также применяется для стимуляции опущения яичка в мошонку у пациентов с крипторхизмом. После определения необходимой дозы ХГЧ и достижения нормального уровня тестостерона при условии, что он вырабатывается в яичках, ХГЧ вводят по 75–150 МЕ три раза в неделю подкожно. Мужчинам с объемом яичка $<4 \text{ см}^3$, как правило, требуется доза 150 МЕ три раза в неделю. Трофический ответ яичек на ФСГ может варьировать от отсутствия роста до достижения объема в 12–15 см^3 [1870]. Обычно он свидетельствует об усилении сперматогенеза. Начало сперматогенеза можно ожидать через три месяца терапии ФСГ, но в ряде случаев он появляется через 18 месяцев [1868–1870]. Низкая исходная концентрация сперматозоидов не является прогностическим фактором плохого ответа на терапию гонадотропинами [1871]. Анализ эякулята необходимо проводить каждые три месяца. В таких случаях пациенты могут быть фертильными при намного меньшем количестве сперматозоидов, чем 20 млн/мл, благодаря высокой пропорции подвижных клеток. Терапия ФСГ перед назначением ГнРГ также эффективна в стимулировании роста яичка и фертильности у мужчин с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом [1872]. Большой исходный объем яичка является наиболее точным прогностическим фактором индукции нормального сперматогенеза [1873].

10.5.3.2.2. Начало после пубертатного периода (вторичное)

Если вторичный гипогонадизм развивается после пубертатного возраста, для стимуляции сперматогенеза вначале проводится монотерапия ХГЧ. Дозы ХГЧ для подкожного введения ниже, чем у пациентов с дебютом в препубертатном периоде; предложена стартовая доза 250 МЕ два раза в неделю, а при достижении нормального уровня тестостерона дозу ХГЧ можно повысить до 2000 МЕ два раза в неделю, как при дебюте в препубертатном периоде. Если беременность не наступает, необходимо сдавать спермограмму каждые три месяца для оценки изменения показателей. При недостаточной стимуляции сперматогенеза следует добавить ФСГ (75 МЕ три раза в неделю, с увеличением до 150 МЕ три раза в неделю, если необходимо). Кроме того, можно с самого начала назначить комбинацию ФСГ и ХГЧ, которая более эффективна при вторичном гипогонадизме [125]. Высокоочищенный ФСГ, выделенный из мочи, сопоставим по эффективности с рекомбинантным ФСГ [125].

Большой исходный объем яичка является хорошим прогностическим фактором ответа на терапию гонадотропинами [1873]. Показано, что проводимая ранее терапия тестостероном отрицательно влияет на эффективность гонадотропинов у пациентов с вторичным гипогонадизмом [1873]. При этом в метаанализе не подтверждено отрицательное влияние ЗГТ на фертильность в этой группе пациентов [125].

Лечение гиперпролактинемии, подавляющей синтез гонадотропинов и вызывающей субфертильность, вне зависимости от этиологии (включая аденому гипофиза) включает агонисты дофамина или отмену препарата, к ней приводящего. К агонистам дофамина относят бромокриптин, каберголин и хинаголид.

10.5.3.3. Первичный гипогонадизм

В литературе не представлено убедительных данных по эффективности терапии гонадотропинами при классической тестикулярной недостаточности. Также отсутствуют данные по улучшению сперматогенеза у пациентов с первичным гипогонадизмом при использовании других гормональных препаратов (включая СРЭМ и ингибиторы ароматазы) [97, 1874].

10.5.3.4. Идиопатическое мужское бесплодие

В ряде публикаций показано, что терапия ФСГ улучшает показатели эякулята у мужчин с идиопатической олигозооспермией и нормальным уровнем ФСГ (от 1,5 до 8 мМЕ/мл) [1875]. Кроме того, ФСГ снижает уровень ФДС и нормализует уровень антимюллерова гормона и ингибина [1876–1879]. Для достижения тестикулярного ответа более эффективны высокие дозы ФСГ [1880]. По данным Кокрейновского систематического обзора, включавшего 6 РКИ (n = 456) с различными протоколами лечения и периодами наблюдения, терапия ФСГ повышает частоту рождения живых детей и наступления беременности по сравнению с плацебо и отсутствием лечения. Тем не менее между группами не выявлено различий при поправке на использование ИКСИ и ВМИ [1881]. В метаанализе 15 исследований (более 1200 пациентов) получены аналогичные данные по терапии ФСГ в отношении частоты наступления беременности при естественном зачатии и использовании ВРТ [1882]. При азооспермии терапия ФСГ позволяет повысить эффективность TESE–ИКСИ по частоте выделения сперматозоидов, оплодотворения и наступления беременности по сравнению с отсутствием лечения [1883]. Только в одном исследовании показано, что у пациентов с НОА комбинированная терапия ХГЧ и ФСГ повышает вероятность выделения сперматозоидов [1884]. Монотерапия ХГЧ перед TESE не способствует повышению частоты выделения сперматозоидов у мужчин с НОА [1885]. В целом можно прийти к выводу, что в литературе опубликовано недостаточно данных по применению гормональной терапии перед хирургическим выделением сперматозоидов, поэтому ее не рекомендуется проводить в рутинной клинической практике вне рамок исследований.

10.5.3.5. Прием анаболических стероидов

При развитии олигозооспермии или азооспермии на фоне приема анаболических стероидов их необходимо отменить. В настоящее время не получено убедительных данных по лечению данного состояния, поэтому рекомендации основаны на сериях наблюдений и клиническом опыте. Нормальное количество и качество сперматозоидов восстанавливается, как правило, через 6–12 месяцев. Если изменения сохраняются после этого периода, для стимуляции сперматогенеза можно использовать ХГЧ, в том числе в комбинации с ФСГ в качестве альтернативы кломифену [1886].

10.5.3.6. Рекомендации по гормональному лечению мужского бесплодия

Рекомендации	СР
Для стимуляции сперматогенеза при гипогонадотропном гипогонадизме (вторичном, включая врожденный) показана комбинированная терапия ХГЧ и ФСГ (рекомбинантный ФСГ; высокоочищенный ФСГ) или пульс-терапия ГнРГ с использованием помпы	Сильная
Для индукции сперматогенеза при гипогонадотропном гипогонадизме эффективна лекарственная терапия (ХГЧ, человеческие менопаузальные гонадотропины, рекомбинантный ФСГ, высокоочищенный ФСГ)	Сильная
При гипогонадотропном гипогонадизме терапия ГнРГ имеет более высокую стоимость и не превосходит по эффективности терапию гонадотропинами	Сильная
Терапия ФСГ может улучшить сперматогенез у пациентов с идиопатической олигозооспермией и нормальным уровнем ФСГ	Слабая
Нельзя дать убедительные рекомендации по применению высоких доз ФСГ у пациентов с идиопатическим бесплодием перед (микро-)TESE, поэтому его применение на рутинной основе не показано	Слабая
ЗГТ не проводится для лечения мужского бесплодия	Сильная
ЗГТ показана пациентам с симптомами первичного и вторичного гипогонадизма, которые не заинтересованы в репродуктивной функции	Сильная
Агонисты дофамина могут улучшить сперматогенез при наличии гиперпролактинемии	Слабая

10.6. Инвазивное лечение мужского бесплодия

10.6.1. Обструктивная азооспермия

ОА характеризуется отсутствием сперматозоидов в осадке центрифугированного эякулята вследствие обструкции [1794]. ОА встречается реже, чем НОА, и выявляется у 20–40% мужчин с азооспермией [1887, 1888]. У мужчин с ОА яички обычно нормальных размеров, уровень ФСГ в норме, но придатки яичек, как правило, увеличены [1889]. У пациентов с нарушением позднего созревания сперматозоидов может быть нормальный уровень гонадотропинов и размер яичек, и дифференцировать НОА от ОА можно только при хирургической ревизии. В ряде случаев могут отсутствовать семявыносящие протоки с одной или обеих сторон. Нарушение проходимости у мужчин с первичным бесплодием чаще всего выявляется на уровне придатка яичка.

10.6.1.1. Классификация обструктивной азооспермии

10.6.1.1.1. Интратестикулярная обструкция

Интратестикулярная обструкция составляет 15% всех случаев ОА [1890]. Врожденные формы встречаются реже, чем приобретенные (например, поствоспалительные или посттравматические) (табл. 43).

10.6.1.1.2. Обструкция на уровне придатка яичка

ОА чаще всего обусловлена обструкцией на уровне придатка яичка, которая наблюдается в 30–67% случаев [1890–1893]. Врожденная обструкция на уровне придатка яичка чаще всего манифестирует как ВДОСП, которое в 82% случаях связано как минимум с одной мутацией гена муковисцидоза [1893]. Другой причиной врожденной обструкции на уровне придатков яичек могут быть хронические синопульмональные инфекции (синдром Юнга) [1894]. Приобретенные формы ОА чаще всего развиваются вследствие инфекции, а именно острых (например, гонококкового) или субклинических форм эпидидимита (например, хламидийного) [1895, 1896]. Другими причинами могут быть травма или хирургическое вмешательство (см. табл. 43) [1897, 1898].

10.6.1.1.3. Обструкция на уровне семявыносящих протоков

Непроходимость на уровне семявыносящих протоков считается самой частой причиной приобретенной ОА после вазэктомии (табл. 42) [1895]. Приблизительно 2–6% мужчин после хирургической контрацепции обращаются за восстановлением проходимости семявыносящих протоков (см. рекомендации по мужскому бесплодию 2019 г.). Обструкция семявыносящего протока также может быть осложнением операций по поводу паховых грыж [1899, 1900]. Наиболее частая врожденная причина обструкции семявыносящих протоков – ВДОСП часто сопровождается муковисцидозом. Односторонняя агенезия или частичный дефект семявыносящего протока в 80 и 26% случаев связаны с аномалиями контралатерального протока или агенезией почек соответственно [1584].

10.6.1.1.4. Обструкция на уровне семявыбрасывающих протоков

Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока наблюдается приблизительно у 1–5% мужчин с ОА. Она может развиваться вследствие воспаления, камней одного или обоих протоков или сдавления кистой (табл. 42) [1724, 1901]. Обструкция из-за кист обычно носит врожденный характер (например, киста мюллерова протока или киста мочеполювого синуса/семявыбрасывающего протока). Кисты локализуются в средней части ПЖ. При аномалиях мочеполювого синуса один или оба семявыбрасывающих протока опорожняются в кисту [1902], тогда как при аномалиях мюллерова протока семявыбрасывающие протоки смещены латерально и сдавлены кистой [1903]. В редких случаях встречаются парамедианные или латеральные внутрипростатические кисты [1904]. Поствоспалительная обструкция семявыбрасывающих протоков, как правило, развивается вторично к уретропростатиту [1905]. Врожденная или приобретенная полная обструкция семявыбрасывающих протоков обычно проявляется небольшим объемом эякулята, уменьшением уровня или отсутствием фруктозы в эякуляте и кислым рН семенной плазмы. Семенные пузырьки, как правило, расширены (переднезадний диаметр >15 мм), так же как и семявыбрасывающие протоки [1901, 1905–1907].

10.6.1.1.4.1. Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков

Данная патология может быть связана с локальной нейрогенной дисфункцией [1908]. Это патологическое состояние часто ассоциируется с уродинамическими расстройствами. Нарушения проходимости могут быть идиопатическими или вызванными повреждением спинного мозга, рассеянным склерозом, забрюшинной лимфодиссекцией, операциями на органах малого таза, приемом СИОЗС, α -блокаторов и типичных нейролептиков [1909].

Таблица 43. Причины обструкции семенных путей

Придаток
Инфекция (острый/хронический эпидидимит)
Травма
Ятрогенная обструкция (микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA), пластика оболочек яичка, другие операции на мошонке)
Врожденная обструкция придатка (обычно проявляется как ВДОСП)
Другие врожденные формы обструкции придатка (синдром Юнга)
Семявыносящий проток
Вазэктомия
Вазотомия/вазография (при несоблюдении техники)
Ятрогенная обструкция (операции на мошонке; герниопластика)
Врожденное одно- или двустороннее отсутствие семявыносящих протоков
Семявыбрасывающие протоки
Кисты (мюллерова протока, маточки, ПЖ; семенных пузырьков)
Инфекция (острый/хронический эпидидимит)
Травма
Ятрогенная обструкция
Функциональная обструкция
Идиопатическая/приобретенная локальная нейрогенная дисфункция

10.6.1.2. Диагностика

10.6.1.2.1. Клинический анамнез

Сбор анамнеза проводится по тем же пунктам, что и при мужском бесплодии в целом (см. раздел 10.3). Факторы риска обструкции включают хирургическое лечение в анамнезе, ятрогенное повреждение при пластике паховой грыжи, орхипексии или пластике оболочек яичка.

10.6.1.2.2. Физикальное исследование

Физикальное исследование проводится аналогично общим принципам при мужском бесплодии. На ОА указывает объем по крайней мере одного яичка >15 см³, хотя яички могут быть уменьшены в следующих случаях:

- сочетание ОА и частичной тестикулярной недостаточности;
- увеличение и уплотнение придатка яичка;
- узелки в придатке яичка или семявыносящих протоках;
- отсутствие или частичная атрезия семявыносящего протока.

10.6.1.2.3. Анализ эякулята

Азооспермия подразумевает отсутствие сперматозоидов после центрифугирования при 400-кратном оптическом увеличении. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, необходимо выполнить по крайней мере два анализа эякулята (см. раздел 10.3) [1910, 1911]. При небольшом объеме эякулята рекомендуется провести анализ постэякуляторной мочи на наличие сперматозоидов. Отсутствие сперматозоидов и незрелых герминогенных клеток в эякуляте свидетельствует о полной обструкции на уровне семявыносящего протока.

10.6.1.2.4. Уровень гормонов

Уровень ФСГ и ингибина В в крови может быть нормальным, что не исключает тестикулярную природу азооспермии (например, НОА). Хотя уровень ингибина В является хорошим показателем интегральной функции клеток Сертоли, тесно связанной с состоянием сперматогенеза, его диагностическая точность не превышает показатели для ФСГ, поэтому его не рекомендуется широко применять в клинической практике [1912].

10.6.1.2.5. Генетическое тестирование

Отсутствие при пальпации семявыносящего протока с одной или обеих сторон должно настораживать в отношении мутации гена CFTR. Всем пациентам с одно- или двусторонним отсутствием семявыносящего протока или агенезией семенного пузырька можно предложить генетический анализ [1913].

10.6.1.2.6. Биопсия яичка

Биопсию яичка следует выполнять вместе с TESE с целью криоконсервации сперматозоидов. Хотя диагностическая биопсия яичка [1914] является наиболее важным прогностическим фактором сперматогенеза и выделения сперматозоидов, рабочая группа не рекомендует выполнять биопсию (включая тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ)) без одновременного забора сперматозоидов, чтобы избежать повторной инвазивной процедуры. Кроме того, даже у пациентов с выраженными нарушениями сперматогенеза (Сертоли-клеточный синдром) могут определяться очаговые зоны сперматогенеза [1915, 1916].

10.6.1.3. Лечение

Получение сперматозоидов

10.6.1.3.1. Интратестикулярная обструкция

Рекомендуется выполнять TESE, поскольку только она позволяет получить сперматозоиды у пациентов с ОА.

10.6.1.3.2. Обструкция на уровне придатка яичка

Пациентам с ВДОСП показана микрохирургическая (MESA) или чрескожная аспирация сперматозоидов из придатка (PESA) [1917]. К другим вариантам относятся TESE и чрескожные техники, например аспирация сперматозоидов из яичка (TESA) [1918]. Источник сперматозоидов, используемых при ИКСИ в случае ОА, и этиология обструкции не влияют на показатели оплодотворения, наступления беременности или невынашивания [1919]. Как правило, одна процедура MESA позволяет получить достаточное количество материала для нескольких циклов ИКСИ [1920] с высокой частотой оплодотворения и наступления беременности [1921]. Пациентам с ОА вследствие приобретенной обструкции на уровне придатка яичка при условии хорошего овариального резерва у партнерши рекомендуется выполнять микрохирургическую эпидидимовазостомию [1922]. Описаны различные методики, включая концевой анастомоз и инвагинацию [1923].

Анатомическая реканализация после операции может занимать от 3 до 18 месяцев. По данным систематического обзора, время до восстановления проходимости эпидидимовазостомы составляет 2,8–6,6 месяца. Показатели обструкции в отдаленном периоде варьируют от 1 до 50% [1924]. Перед микрохирургическим вмешательством (и во всех случаях, когда невозможна реканализация) необходимо интраоперационно аспирировать сперматозоиды из придатка яичка путем MESA для криоконсервации с целью последующего использования при ИКСИ [1905]. Проходимость восстанавливается в 65–85% случаев, а общая частота наступления беременностей составляет 21–44% [1898, 1925]. Успех реканализации может снижаться в зависимости от изменений, выявленных до или во время операции. Робот-ассистированная эпидидимовазостомия имеет сопоставимую эффективность, однако необходимо провести более крупные исследования [1779].

10.6.1.3.3. Обструкция семявыносящего протока после вазэктомии

В случае проксимальной обструкции семявыносящего протока после вазэктомии показано микрохирургическое восстановление проходимости. Средние взвешенные показатели проходимости и наступления беременности после операции составляют 90–97 и 52–73% соответственно [1898, 1925], а среднее время до восстановления проходимости – 1,7–4,3 месяца. Обструкция в отдаленном периоде встречается редко (0–12%) [1924]. Робот-ассистированная вазовазостомия имеет сопоставимую эффективность, но необходимо провести более крупные исследования, чтобы определить ее преимущества перед стандартными микрохирургическими операциями, включая экономической анализ [1779].

Если при интраоперационном исследовании жидкости из семявыносящего протока не обнаружено сперматозоидов, следует предположить вторичную обструкцию на уровне придатка яичка, особенно если семенная жидкость из проксимального отдела протока представлена тонкими нитями по типу «зубной пасты». В таких случаях показана микрохирургическая вазоэпидидимостомия [1926–1928]. Одновременно можно провести забор сперматозоидов для последующей криоконсервации и использования для ИКСИ. Необходимо консультировать пациентов соответствующим образом.

10.6.1.3.4. Обструкция дистальной части семявыносящего протока

Обычно невозможно исправить протяженные двусторонние дефекты семявыносящего протока, образующиеся при непреднамеренном пересечении/иссечении протока при герниопластике в раннем детстве или предшествующей орхипексии. В этих случаях показаны TESE/MESA/PESA или аспирация сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока [1929] для последующей криоконсервации сперматозоидов и ИКСИ. Необходимо консультировать по поводу криоконсервации пациентов с РПЖ, которые проявляют интерес к сохранению фертильности [1930, 1931].

10.6.1.3.5. Обструкция семявыбрасывающего протока

Лечение зависит от этиологии поражения. При поствоспалительных обструкциях, а также обструкции, вызванной кистой, показана трансуретральная резекция выходных отделов семявыбрасывающих протоков [1901, 1905]. Резекция может привести к удалению части семенного бугорка. В случаях обструкции, вызванной срединной интрапростатической кистой, ее можно рассечь, иссечь или аспирировать содержимое [1901, 1905].

Интраоперационное ТРУЗИ делает эту операцию безопаснее. При интраоперационной оценке дистальной части семявыбрасывающих протоков, введение метиленового синего (хромотубация) в семявыносящий проток позволяет подтвердить восстановление проходимости. Показатели наступления беременности после трансуретральной резекции семявыносящих протоков составляют 20–25% [1724, 1901, 1932]. Осложнения включают эпидидимит, инфекцию мочевыводящих путей, макрогематурию, гематоспермию, азооспермию (в случае частичной обструкции дистальной части семявыбрасывающего протока) и рефлюкс мочи в семявыбрасывающие протоки и семенные пузырьки [1901].

Другие варианты лечения обструкции семявыносящих протоков включают везикулоскопию для удаления детрита или камней, баллонную дилатацию и лазерную инцизию при кальцинатах, выявленных на УЗИ [1933]. Альтернативой резекции служат MESA, PESA, TESE, аспирация сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока или семенных пузырьков под контролем УЗИ.

10.6.1.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по ОА

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с азооспермией или тяжелой олигозооспермией при нормальном размере яичек и нормальном уровне гормонов часто встречается обструкция семенных путей	3

Рекомендации	СР
При азооспермии, вызванной обструкцией на уровне придатка яичка или семявыносящего протока, при условии хорошего овариального резерва у партнерши стандартными методами являются микрохирургическая вазовазостомия и эпидидимовазостомия	Сильная
Необходимо проводить забор сперматозоидов с помощью MESA, TESE, PESA или TESA в качестве дополнения к реконструктивной операции, при состояниях, когда хирургическое лечение невыполнимо или когда овариальный резерв партнерши ограничен или пациент отказывается от хирургической реконструкции и пара предпочитает напрямую перейти к ИКСИ	Сильная

10.6.2. Необструктивная азооспермия

НОА определяется как отсутствие сперматозоидов в спермограмме после центрифугирования, как правило, при нормальном объеме эякулята. Диагноз НОА необходимо подтверждать не менее чем в двух последовательных анализах [1522]. Тяжелые нарушения сперматогенеза, наблюдаемые при НОА, часто являются следствием первичной тестикулярной дисфункции или могут быть связаны с нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

10.6.2.1. Диагностика необструктивной азооспермии

Диагностика НОА основана на результатах двух последовательных анализов эякулята, в которых определяется азооспермия. Кроме того, необходимо исключить ОА. Пациентам с НОА показано тщательное обследование, направленное на выявление генетически передаваемых состояний, потенциально излечимых причин азооспермии и возможных сопутствующих заболеваний, важных для здоровья (рак яичка и гипогонадизм любого типа). В каждом случае необходимо изучать медицинский анамнез (например, крипторхизм, гонадотоксичная терапия по поводу рака) и социально-демографические факторы [1934] и исключать сопутствующие заболевания, часто связанные с азооспермией. Кроме того, следует проводить физикальное исследование для выявления состояний, потенциально приводящих к азооспермии. НОА может быть первым признаком опухоли гипофиза или ГОЯ [1935–1937]. У пациентов с НОА повышен риск выявления злокачественной опухоли [1938]. Кроме того, у мужчин с НОА чаще встречаются другие системные патологии, включая метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, остеопороз и ССЗ, по сравнению с больными с нормозооспермией [1939–1941]. У мужчин с азооспермией выше риск летального исхода [1942, 1943]. Таким образом, обследование мужчины с бесплодием позволяет оценить отдаленный риск других сопутствующих заболеваний [1944].

Пациентам с НОА рекомендуется проводить анализ для выявления генетических изменений. Как обсуждалось в разделе 10.3, с целью исключения сопутствующих мутаций и ВДОСП показан анализ кариотипа [1544, 1545], скрининг микроделций Y-хромосомы [1595, 1945] и гена, кодирующего CFTR [1579, 1580]. Пары должны пройти генетическое консультирование для выявления передаваемых по наследству и важных для здоровья генетических заболеваний.

Как описано выше, во всех случаях рекомендуется полное гормональное обследование для исключения сопутствующего гипогонадизма, который выявляется у 30% пациентов с НОА [389, 1946, 1947]. Правильное определение типа гипогонадизма (гипогонадотропный, гипергонадотропный, компенсированный гипогонадизм) имеет крайне важное значение для определения стратегии диагностики и лечения [1948].

На УЗИ органов мошонки могут определяться признаки тестикулярной дисгенезии (неоднородная структура и/или микрокальцинаты) и опухоли яичка. Объем яичка является прогностическим фактором сперматогенеза [1516] и обычно снижен у пациентов с НОА, но не во всех случаях. Ряд авторов предлагают определять параметры кровотока яичка на УЗИ в режиме Доплера, чтобы прогнозировать выделение сперматозоидов при TESE и выбирать зоны для биопсии [1949]; однако к настоящему времени не получено убедительных данных, чтобы рекомендовать данный подход на рутинной основе перед TESE. В многоцентровом исследовании, включавшем 806 пациентов, направленных на микроTESE, пороговый размер семяпродуцирующих канальцев, определенный на УЗИ, в 250 мкм был связан с показателями выделения сперматозоидов с чувствительностью и специфичностью 76,7 и 80,7% соответственно [1950].

10.6.2.2. Хирургическое лечение необструктивной азооспермии

Хирургическое лечение прежде всего направлено на выделение живых сперматозоидов напрямую из яичка (с одной или обеих сторон). Оно является стандартным этапом протоколов ВРТ, включая циклы ЭКО через ИКСИ. Ниже описывается техника и показания для выделения сперматозоидов у пациентов с НОА. Любой хирургический метод не должен рассматриваться в качестве рутинной и простой биопсии. Выполнение диагностической биопсии перед выделением сперматозоидов (любым способом) считается нецелесообразным, если не требуется по протоколу ВРТ.

10.6.2.3. Показания и техника выделения сперматозоидов

Поскольку сперматогенез в яичке может быть очаговым, сперматозоиды могут определяться в небольших и изолированных зонах. С учетом сильных различий в когортах и технике, частота выделения сперматозоидов у пациентов с НОА достигает 50% [1951, 1952]. В исследованиях изучались различные прогностические факторы успешного выделения сперматозоидов, но ни один из них не позволяет прогнозировать результат [1952].

Описана хорошая корреляция между результатами гистологического исследования биоптатов яичка и вероятностью выделения зрелых сперматозоидов из яичка [1914, 1953, 1954]. Наличие гипосперматогенеза при биопсии яичка имеет хорошую точность в прогнозировании выделе-

ния сперматозоидов после одной или нескольких процедур TESE или микро-TESE по сравнению с блоком дифференцировки или Сертоли-клеточным синдромом [1914, 1953, 1954]. По указанным выше причинам в таких случаях не рекомендуется проводить диагностическую биопсию.

Уровень гормонов, включая ФСГ, ЛГ, ингибин В, и антимюллерова гормона в различной степени коррелирует с успешным выделением сперматозоидов. В ретроспективных исследованиях получены противоречивые данные [1883, 1955–1960]. Аналогично, опубликованы неоднозначные результаты по объему яичка в качестве прогностического фактора успешного выделения сперматозоидов [1883, 1914, 1958]. Как следствие, в настоящее время нельзя использовать ни один из параметров в качестве прогностического фактора выделения сперматозоидов перед ВРТ [1952].

В случае полной микроделеции AZFa и AZFb вероятность выделения сперматозоидов равна нулю, поэтому TESE противопоказано [1600]. Напротив, у пациентов с синдромом Клайнфельтера [1562] или крипторхизмом в анамнезе вероятность выделения сперматозоидов выше [1958].

Исторически хирургические методы выделения сперматозоидов у мужчин с НОА включают TESA, одну или несколько стандартных TESE и микроTESE.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

Техника ТАБ с картированием предложена в качестве прогностической процедуры, целью которой является отбор пациентов с НОА на TESE и ИКСИ [1961]. Чрескожная аспирация иглой 23G выполняется в амбулаторных условиях под местной анестезией из нескольких зон, от 4 до 18 [1961]. Полученный материал направляют на цитологическое и морфологическое исследование для оценки наличия зрелых сперматозоидов и гистологической картины в яичке. Кроме того, учитывая, что у мужчин с НОА в яичках может определяться фокальный сперматогенез, ТАБ с картированием позволяет получить информацию по областям с наибольшей вероятностью выделения сперматозоидов и планировать последующие операции для ВРТ (ИКСИ). Turek и соавт. показали, что вероятность выделения сперматозоидов повышается с увеличением количества зон [1962, 1963]. В зависимости от результатов картирования определяется тип последующей процедуры: TESA или TESE можно выполнить при наличии множества участков со сперматозоидами, а в случае единичных очагов сперматогенеза показаны более точные и инвазивные методы, например микро-TESE [1961]. К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы сравнивали диагностическую точность ТАБ и микро-TESE. Кроме того, положительный результат ТАБ требует дополнительного вмешательства, связанного с риском повреждения яичка. Без проведения экономического анализа такой подход нецелесообразен. Ни в одном из исследований не оценивали эффективность микро-TESE после ТАБ-картирования, по причине чего оно не рекомендуется в качестве первичного метода у пациентов с НОА до получения результатов РКИ.

Аспирация сперматозоидов из яичка

Аспирация сперматозоидов из яичка (TESA) представляет собой малоинвазивную амбулаторную процедуру, при которой забор ткани проводится под местной анестезией с помощью биопсийной иглы. Показатели выделения сперматозоидов варьируют от 11 до 60% в зависимости от характеристик пациента и хирургической техники [1964–1967]. Более крупные иглы (18–21G) и несколько проходов иглы позволяют повысить частоту выделения сперматозоидов [1967]. Осложнения после TESA встречаются очень редко и преимущественно включают незначительное кровотечение с образованием гематомы мошонки и боль [1967].

Учитывая малоинвазивный характер и низкую стоимость, TESA предлагается в качестве первой линии перед направлением пациентов на более инвазивные вмешательства [1967]. К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы сравнивали эффективность TESA, TESE или микро-TESE. В метаанализе, включавшем исследования типа «случай – контроль», показано, что TESE позволяет выделить сперматозоиды в два раза чаще, чем TESA (95% ДИ 1,8–2,2) [1952]. Учитывая низкую эффективность по сравнению с TESE, в настоящее время не рекомендуется выполнять TESA пациентам с НОА.

Стандартная TESE

Пациентам с НОА для участия в программах ВРТ необходимо выделить сперматозоиды из яичка. Вначале данная процедура выполнялась посредством открытой биопсии из одного или нескольких доступов (стандартная TESE) мошоночным доступом. Показатели выделения сперматозоидов в исследованиях с одной группой составляют около 50% [1951]. По данным наблюдательных исследований, забор ткани из нескольких участков повышает вероятность выделения сперматозоидов [1951, 1969].

В 1999 г. Schlegel впервые выполнил микрохирургическое выделение сперматозоидов из яичка (микро-TESE), которая направлена на выявление отдельных очагов сперматогенеза в яичке посредством выполнения биопсии из зон, в которых при оптическом увеличении в 20–25 раз

определяются более крупные расширенные непрозрачные каналы [1968]. Целесообразность данной методики заключается в повышении частоты выделения сперматозоидов из небольшого объема ткани, что позволяет снизить риск осложнений.

Согласно результатам объединенного анализа исследований типа «случай – контроль», в которых сравнивали TESE и микро-TESE, нескорректированные показатели выделения сперматозоидов были ниже для TESE и составили 35% (95% ДИ 30–40%) по сравнению с 52% (95% ДИ 47–58%) [1952]. В метаанализе сравнительных исследований показано, что средняя частота выделения сперматозоидов у пациентов с НОА составляет 47% (95% ДИ 45–49%). При этом не выявлено различий между TESE (46% (43–49)) и микро-TESE (46% (42–49)) [1970].

По данным анализа метарегрессии, частота выделения сперматозоидов на цикл не зависит от возраста и гормонального фона на момент включения в исследования, но увеличивается пропорционально объему яичка. Частота рождения живых детей составляет до 28% на цикл ИКСИ [1912]. Различия между показателями выделения сперматозоидов в двух метаанализах можно объяснить характером изучаемых данных [1952]. В один метаанализ включены исследования типа «случай-контроль», а Corona и соавт. [1912] также проанализировали одно РКИ. Важно подчеркнуть, что во всех отдельных исследованиях показано преимущество микро-TESE перед TESE в частоте выделения сперматозоидов.

Частота выделения сперматозоидов при TESE зависит от гистологических изменений в яичке: в нерандомизированных исследованиях, в которых сравнивали TESE и микро-TESE, второй метод был эффективнее только у пациентов с Сертоли-клеточным синдромом (22,5–41 и 6,3–29% соответственно) [1971]. Напротив, у пациентов с гистологическими признаками нарушения созревания сперматозоидов не выявлено различий между двумя методами [1971]. Микро-TESE немного превосходит TESE при гипосперматогенезе [1972]. Ряд авторов рекомендуют TESE в качестве метода выбора для пациентов с гистологической картиной блока созревания сперматозоидов или гипосперматогенеза [1952, 1971].

Частота выделения сперматозоидов при микро-TESE в случае неэффективности TESE или TESA составляет 46,5% [1857]. В исследованиях, в которых описаны результаты микро-TESE после безуспешного выполнения TESA или методик без микрохирургического доступа показатель выделения сперматозоидов составил 39,1% (18,4–57,1%) [1973, 1974]. Кроме того, эффективность повторной микро-TESE в случае неэффективности первой процедуры варьирует от 18,4% до 42,8% [1975, 1976].

Частота осложнений TESE выше по сравнению с другими методами [1951]. По данным УЗИ, частота интратестикулярной гематомы через 3 месяца составляет 51,7%, а у 30% больных через 6 месяцев развивается фиброз яичка [1977].

В метаанализе оценивали риск развития гипогонадизма после TESE вследствие атрофии яичка [1978]. У пациентов с НОА уровень общего тестостерона через 6 месяцев после TESE снижается в среднем на 2,7 нмоль/л и восстанавливается до исходного уровня через 18–26 месяцев. Микро-TESE реже приводит к осложнениям, таким как гематома и фиброз, чем TESE [1971]. Вне зависимости от техники при длительном наблюдении уровень тестостерона восстанавливается до исходных показателей [1972, 1979].

Наблюдение после TESE

По сравнению с TESE микро-TESE реже вызывает осложнения и в меньшей степени оказывает негативное влияние на функцию яичка. В метаанализе по осложнениям TESE показано наиболее выраженное снижение уровня тестостерона через 6 месяцев у пациентов с синдромом Клайнфельтера и НОА (в среднем на 4,1 и 2,7 нмоль/л соответственно). Показатели восстанавливались до исходного уровня через 26 и 18 месяцев соответственно [1978, 1979]. По этой причине целесообразно проводить длительное наблюдение после любого типа TESE для выявления гипогонадизма, особенно у мужчин с синдромом Клайнфельтера. При отсутствии симптомов уровень тестостерона необходимо определять через 18 месяцев после TESE или в более ранние сроки при появлении признаков гипогонадизма [1980]. При временном прекращении терапии уровень тестостерона может восстановиться, после чего определяется необходимость в ЗГТ [1981]. Тщательно отобранным пациентам с гипогонадизмом для повышения интратестикулярного уровня тестостерона и уменьшения симптомов можно назначить ХГЧ или СРЭМ, если они планируют сохранить фертильность [1979].

В настоящее время основной проблемой является недостаток РКИ, посвященных сравнению TESE и микро-TESE. Несмотря на отсутствие различий в частоте выделения сперматозоидов между двумя методиками у пациентов с НОА по данным последнего метаанализа [1970], важно отметить, что во всех исследованиях по отдельности показано преимущество микро-TESE перед TESE. Кроме того, опубликованные результаты свидетельствуют о более низкой частоте осложнений для микро-TESE, в связи с чем рабочая группа достигла консенсуса в том, что данный метод выделения сперматозоидов является оптимальным. Тем не менее, данная позиция основана на данных низкого уровня доказательности, поэтому необходимо провести более крупные РКИ, посвященные оценке частоты выделения сперматозоидов, рисков и стоимости двух методов.

Гормональная терапия перед хирургическим выделением сперматозоидов

Стимуляция сперматогенеза путем оптимизации интратестикулярного уровня тестостерона позволяет увеличить вероятность выделения сперматозоидов у мужчин с НОА. Аналогично, можно стимулировать сперматогенез за счет повышения уровня ФСГ крови. Имеются данные, что терапия ХГЧ приводит к увеличению интратестикулярного уровня тестостерона [1878] и числа клеток Лейдига в яичках [1982]. Кроме того, при повышенном уровне гонадотропинов у пациентов с азооспермией введение ХГЧ и/или ФСГ может привести к так называемому гонадотропному сбросу со снижением уровня ФСГ крови и улучшением функции клеток Сертоли [1983]. Кломифена цитрат повышает активность гипофиза путем блокирования механизма отрицательной обратной связи эстрадиола, что сопровождается увеличением уровня ФСГ и ЛГ у пациентов с НОА [1984]. Хотя мужчинам с НОА требуется стимуляция сперматогенеза [389], к настоящему времени не проводилось РКИ, в которых было бы показано увеличение показателей выделения сперматозоидов при идиопатической НОА на фоне гормональной терапии [1985]. В крупном многоцентровом исследовании типа «случай – контроль» сравнивали 496 пациентов с идиопатической НОА, которые получали комбинацию кломифена, ХГЧ и человеческого менопаузального гонадотропина в зависимости от гормонального фона, и 116 пациентов контрольной группы, которым проводилось микро-TESE без предоперационного лечения [1884]. По завершении терапии у 11% мужчин определялись сперматозоиды в эякуляте; среди оставшихся пациентов частота выделения сперматозоидов составила 57 и 33% соответственно. По данным небольшого исследования типа «случай – контроль», включавшего 50 мужчин с идиопатической НОА, из которых 25 получали рекомбинантный ФСГ перед микро-TESE, частота выделения сперматозоидов составила 24 и 12% соответственно [1883]. Напротив, Gul и соавт. [1885] не показали эффективности предоперационного введения ХГЧ по сравнению с отсутствием лечения у 34 мужчин с НОА, которым планировалось микро-TESE.

Гормональная терапия повышает вероятность выделения сперматозоидов при неэффективности TESE или микро-TESE. В ретроспективных исследованиях показано, что после терапии ХГЧ и рекомбинантным ФСГ в 10–15% случаев можно выделить сперматозоиды при повторном микро-TESE [1878, 1986]. В небольшом исследовании типа «случай – контроль» сравнивали 28 пациентов с НОА, получавших ХГЧ с или без ФСГ в течение 4–5 месяцев до повторного микро-TESE, и 20 мужчин контрольной группы [1987]. Частота выделения сперматозоидов составила 21 и 0% соответственно. Гистологическая картина гипосперматогенеза является прогностическим фактором выделения сперматозоидов при повторной процедуре после гормонального лечения [1987]. Необходимо провести проспективные исследования для оценки влияния гормональной терапии у пациентов с НОА при неэффективности TESE или микро-TESE. При этом необходимо информировать пациентов с идиопатической НОА о недостаточно убедительных данных в пользу проведения гормональной стимуляции перед выделением сперматозоидов [1988]. В настоящее время не рекомендуется применять данный подход в рутинной клинической практике.

10.6.2.4. Рекомендации по необструктивной азооспермии

Рекомендации	СР
Пациентам с НОА показано тщательное обследование, включая сбор медицинского анамнеза, оценку гормонального профиля и генетические тесты для определения этиологии и выявления сопутствующих заболеваний. Парам с генетическими аномалиями перед вступлением в протокол ВРТ обязательно проводится генетическое консультирование	Сильная
При планировании ВРТ (например, ИКСИ) можно выделить сперматозоиды хирургическим путем. Пациентам с полной микроделецией AZFa и AZFb нельзя проводить хирургическое выделение, поскольку эффективность равна нулю	Сильная
ТАБ и TESA не показаны пациентам с НОА, учитывая низкую вероятность выделения сперматозоидов по сравнению с TESE и микро-TESE	Слабая
Пациентам с НОА не показана ТАБ на рутинной основе перед хирургическим выделением сперматозоидов (любого типа)	Слабая
TESE и микро-TESE являются методами выбора для выделения сперматозоидов у пациентов с НОА	Слабая
Ни один из предоперационных биохимических или клинических показателей не является достоверным прогностическим фактором выделения сперматозоидов у пациентов с НОА	Слабая
В настоящее время нельзя дать рекомендации по лекарственной терапии (рекомбинантный ФСГ, высокоочищенный ФСГ, ХГЧ, ингибиторы ароматазы или СМЭР) пациентам с НОА, поэтому она не показана на рутинной основе перед TESE	Слабая

10.7. Вспомогательные репродуктивные технологии

10.7.1. Типы

ВРТ включает процедуры, при которых проводятся манипуляции *in vitro* с ооцитом, сперматозоидом или эмбрионом с целью наступления беременности [1989, 1990].

Когда пара подготовлена к лечению, необходимо предпринять следующие шаги для запуска цикла ВРТ:

- 1) фармакологическая стимуляция роста нескольких фолликулов яичника на фоне препаратов, подавляющих естественный менструальный цикл и снижающих активность гипофиза;
- 2) тщательный мониторинг для оценки роста фолликулов;
- 3) стимуляция овуляции: когда фолликул достигает определенного размера, используют препараты, способствующие завершению созревания яйцеклетки;
- 4) забор яйцеклетки (как правило, под контролем трансвагинального УЗИ) и в ряде случаев хирургическое выделение сперматозоидов;
- 5) процесс оплодотворения, который обычно происходит с использованием ЭКО или ИКСИ;
- 6) лабораторные процедуры для культивирования эмбриона: культурная среда, концентрация кислорода, совместное культивирование, вспомогательный хэтчинг и т.д.;
- 7) перенос эмбрионов в полость матки. К важным вопросам относятся подготовка эндометрия, оптимальное время, количество эмбрионов для переноса, тип катетера, контроль УЗИ, необходимость постельного режима и т.д.;
- 8) лекарственная поддержка лютеиновой фазы, для которой используют несколько видов гормональной терапии.

Лечение бесплодия представляет собой сложный процесс, и каждый цикл состоит из нескольких этапов. При неправильном проведении одного из этапов оплодотворение может не произойти [1989]. Описано несколько методик ВРТ.

10.7.1.1. Внутриматочная инсеминация

ВМИ основана на введении подготовленного эякулята в полость матки в перiovуляторный период. ВМИ можно проводить в комбинации со стимуляцией яичников или в естественном цикле. Целью стимуляции является повышение числа фолликулов, доступных для оплодотворения, и увеличение периода времени для инсеминации по сравнению с естественным циклом [1991–1993].

ВМИ, как правило, показана женщинам младше 40 лет с регулярным овуляторным циклом (без гормональной стимуляции), если сохранена хотя бы одна маточная труба и при условии нормального анализа эякулята у партнера.

Общая частота наступления беременности и родов на цикл ВМИ при использовании спермы мужа составляет 12,0 и 8,0% соответственно, а при использовании донорской спермы – 17,0 и 12,3% соответственно [1994]. С возрастом показатели успешных попыток снижаются, а частота родов остается стабильной во всех возрастных группах. Самые высокие показатели рождения детей описаны у пациентов младше 38 лет (14 и 12% в возрасте младше 35 и 35–37 лет соответственно). При возрасте старше 42 лет эффективность лечения минимальна. Частота многоплодной беременности при ВМИ составляет около 8% [1992]. ВМИ не рекомендуется парам с идиопатическим бесплодием, мужским фактором или эндометриозом легкой степени, кроме случаев, когда у пары имеются религиозные, культурные или социальные предубеждения к ЭКО [1995].

ВМИ с гормональной стимуляцией яичников представляет собой безопасный, недорогой, удобный метод для пар с идиопатическим бесплодием при незначительных нарушениях в спермограмме, не уступающий по эффективности ЭКО [1991, 1992]. По данным РКИ, после ВМИ с гормональной стимуляцией реже развивается многоплодная беременность при сопоставимых показателях рождения живых детей по сравнению с ЭКО с переносом одного эмбриона [1996]. Кроме того, ВМИ экономически более целесообразна, чем ЭКО, для пар с необъяснимым бесплодием или незначительными нарушениями в спермограмме [1997].

10.7.1.2. Экстракорпоральное оплодотворение

ЭКО включает проведение контролируемой гиперстимуляции яичников для получения нескольких ооцитов от партнерши в течение каждого цикла. Развитие фолликула можно оценивать по УЗИ, и яйцеклетку забирают до овуляции путем аспирации под контролем УЗИ. Далее ооциты смешиваются с суспензией обработанных сперматозоидов. Развивающийся эмбрион инкубируют в течение двух-трех дней в культурной среде и затем вводят в полость матки трансцервикальным доступом.

Быстрое развитие методов криоконсервации позволило повысить перинатальные результаты переноса замороженно-размороженных эмбрионов и сделать его привлекательной альтернативой переносу свежих эмбрионов [1998, 1999]. Перенос замороженно-размороженных эмбрионов реже приводит к гестационным осложнениям, чем перенос свежих эмбрионов. В настоящее время необходимо балансировать применение обоих вариантов на индивидуальной основе [2000].

Клиническая беременность после переноса эмбрионов развивается только в 20–30% случаев. Общая частота наступления беременности и родов после проведения ЭКО при переносе собственных эмбрионов составляет 24,0 и 17,6% соответственно [1994].

В соответствии с рекомендациями NICE, ЭКО показано в случае необъяснимого бесплодия женщинам, у которых не наступает беременность в течение двух лет регулярной половой жизни без контрацепции [2001].

10.7.1.3. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИКСИ представляет собой процедуру, при которой один сперматозоид вводится напрямую в яйцеклетку с помощью стеклянной микропипетки.

Различие между ИКСИ и ЭКО состоит в методе, используемом для оплодотворения. При стандартном ЭКО ооциты инкубируют со сперматозоидами в чашке Петри и мужские гаметы оплодотворяют яйцеклетку естественным путем. При ИКСИ ооцит-кумулюсный комплекс проходит через процесс денудации, при котором яйценосный бугорок и клетки лучистого венца удаляются механически или путем ферментативного процесса. Этот этап необходим, чтобы провести микроскопическое исследование стадии созревания ооцита, поскольку ИКСИ проводится только на стадии метафазы II [2002]. Для иммобилизации и захвата морфологически правильных сперматозоидов используют тонкую стеклянную микропипетку (инъекционную иглу). Один сперматозоид аспирируют с хвоста в инъекционную иглу, которую вводят через блестящую оболочку в цитоплазму ооцита. Сперматозоид помещают в цитоплазму на достаточном расстоянии от первого полярного тела. Во время этого процесса ооцит удерживают стеклянной микропипеткой [2002].

При данной технике можно провести фертилизацию ооцитов вне зависимости от морфологии и/или подвижности вводимого сперматозоида.

В настоящее время ИКСИ является наиболее часто применяемой методикой ВРТ, на которую приходится 70–80% от всех циклов [2003].

Вначале ИКСИ использовали при неэффективности стандартного ЭКО или недостаточном количестве сперматозоидов. Наступление фертилизации вне зависимости от функционального качества сперматозоидов расширило применение ИКСИ при выделении незрелых сперматозоидов из придатка и яичка [2004]. ИКСИ является стандартным методом для пар с выраженным мужским фактором, но также применяется по другим показаниям, не связанным с мужским бесплодием (табл. 44) [2005].

Проведение денудации ооцитов позволяет оценить зрелость ядра. ИКСИ предпочтительно выполнять вместе с ПГД, и в последнее время метод применяется для лечения дискордантных по ВИЧ пар, когда необходимо минимизировать воздействие на ооцит большого количества сперматозоидов [2004].

Общая частота наступления беременности и родов на один цикл ИКСИ составляет 26,2 и 19,0% соответственно [1994]. Вне зависимости от возраста и типа сперматозоидов показатели оплодотворения после ИКСИ составляют 70–80%, а наступления клинической беременности – до 45% [2003, 2004].

По данным литературы, ИКСИ не превосходит по эффективности ЭКО в общей популяции, в которой нет преобладания мужского фактора, однако в парах с необъяснимым бесплодием ИКСИ уступает ЭКО по частоте оплодотворения [2005].

Показатели наступления беременности при выделении сперматозоидов из придатка и яичка сопоставимы. Кроме того, отсутствуют различия между свежими и замороженно-размороженными сперматозоидами, полученными из придатка яичка у пациентов с ОА [2006]. Следует отметить, что в этих исследованиях получены доказательства низкого уровня [2005].

Эффективность ИКСИ при использовании свежих или замороженно-размороженных сперматозоидов сравнивали в парах, в которых у мужчин выявлена НОА. В метаанализе 11 исследований (574 цикла ИКСИ) не выявлено различий между двумя группами по частоте оплодотворения (ОР 0,97; 95% ДИ 0,92–1,02) и наступления клинической беременности (ОР 1,00; 95% ДИ 0,75–1,33) [2007]. При этом в метаанализе не сравнивали частоту имплантации, невынашивания и рождения детей с низкой массой тела.

10.7.1.4. Выделение сперматозоидов из яичка у мужчин с повышенной фрагментацией ДНК эякулированных сперматозоидов

У пациентов с высокой ФДС результаты ИКСИ лучше при использовании сперматозоидов, выделенных из яичка, чем эякулированных сперматозоидов [1535, 2005]. Мужчинам с необъяснимым бесплодием и повышением ФДС при неэффективности ВРТ можно выполнить TESE, хотя их необходимо информировать, что получено недостаточно данных о показателях рождения живых детей, и следует взвешивать риски выполнения инвазивной процедуры у мужчин с нормозооспермией или необъяснимым бесплодием. В крупных РКИ не доказано преимущества сперматозоидов, выделенных из яичка, у пациентов с криптозооспермией [2008].

В клинической практике урологи могут предлагать пациентам с высокой ФДС выделение сперматозоидов из яичка. При этом следует информировать об отсутствии убедительных данных, поскольку доступны только результаты нерандомизированных исследований. Кроме того, сперматозоиды из яичка можно использовать только в ситуации, когда исключены основные причины окислительного стресса, включая варикоцеле, диетические факторы/факторы образа жизни и инфекции добавочных мужских желез.

Таблица 44. Методы оплодотворения при бесплодии, связанном и не связанном с мужским фактором (адаптировано из [2005])

	Метод фертилизации
Бесплодие, связанное с мужским фактором	
Сперматозоиды получены у мужчин с азооспермией	Обязательно ИКСИ
Тяжелый ОАТ-синдром	Настоятельно рекомендуется ИКСИ
Умеренный ОАТ-синдром	ИКСИ и ЭКО одинаково эффективны
Изолированная тератозооспермия	ИКСИ и ЭКО одинаково эффективны
Абсолютная тератозооспермия	Обязательно ИКСИ
Глобозооспермия	Обязательно ИКСИ
Антиспермальные антитела	ИКСИ и ЭКО одинаково эффективны
Повышенная ФДС	Рекомендуется ИКСИ
Бесплодие, не связанное с мужским фактором	
Необъяснимое бесплодие	Одинаково эффективны. Необходимо информировать пары о том, что вероятность оплодотворения после ИКСИ выше, чем после ЭКО, но при успешном оплодотворении показатели наступления беременности сопоставимы. Необходимо отметить, что при отсутствии мужского фактора не рекомендуется применять ИКСИ в первом цикле [1947]
Общая популяция без преобладания мужского фактора	Одинаково эффективны, ЭКО несколько предпочтительнее
Плохое качество ооцитов и зрелый возраст женщины	Одинаково эффективны, ЭКО несколько предпочтительнее
Предимплантационная генетическая диагностика	Настоятельно рекомендуется ИКСИ
Неудача предыдущих попыток	Одинаково эффективны, ЭКО несколько предпочтительнее
Перевязка маточных труб	Предпочтительно ЭКО
Серодискордантные пары	Одинаково эффективны

ИКСИ проводится с использованием живых сперматозоидов. Существуют различные методики подготовки эякулята с целью отбора оптимальной фракции сперматозоидов для ИКСИ. На протяжении более 20 лет стандартными методиками являются центрифугирование эякулята в градиенте плотности и процедура «swim-up» («поднятие со дна») [2010], однако они не позволяют отобрать фракцию с оптимальной целостностью ДНК и функциональными характеристиками. С целью оптимизации и отбора высококачественных сперматозоидов для ИКСИ разработаны более сложные методики [2011], которые основаны на поверхностном заряде сперматозоидов (электрофорез и дзета-потенциал), апоптозе (магнитно-активированная сортировка клеток (MACS) и фильтрация с по-

мощью стекловаты), зрелости мембраны (связывание гиалуроновой кислоты) или оценке ультраморфологии сперматозоидов [2012].

10.7.1.5. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида после селекции по морфологическим критериям

ИМСИ является модификацией ИКСИ, которую впервые выполнили в 2002 г. [2013]. Данная технология основана на исследовании сперматозоидов при оптическом увеличении более чем в 6000 раз с целью провести морфологическое исследование органелл подвижности (MSOME). Этот метод используют для отбора сперматозоидов с оптимальной морфологией в парах с тяжелой формой мужского фактора. Bartoov и соавт. показали, что у пациентов с неэффективной ИКСИ частота наступления беременности при использовании ИМСИ составляет 60% по сравнению с 30% в контрольной группе [2014]. Более того, после ЭКО-ИМСИ выше частота наступления беременности и ниже частота невынашивания, чем при стандартной процедуре ЭКО-ИКСИ (60,0 и 25,0%; 14 и 40% соответственно) [2015]. При этом в метаанализе 9 РКИ, включавших 2014 пар, авторы пришли к выводу об отсутствии убедительных данных в пользу ИМСИ [2016].

Поскольку ИМСИ имеет высокую стоимость, необходимо провести больше исследований для оценки ее роли, чтобы можно было рекомендовать ее использование в программах ВРТ.

10.7.1.6. Техника ПИКСИ: отбор на основе генетической зрелости сперматозоидов

Человеческая яйцеклетка окружена гиалуроновой кислотой, которая выступает в роли естественного отбора. Только зрелый сперматозоид, который экспрессирует специфические рецепторы к гиалуроновой кислоте, может достигнуть яйцеклетки и оплодотворить ее. Такие сперматозоиды должны иметь нормальную форму, низкую фрагментацию ДНК и частоту хромосомных анеуплоидий [2017]. В ряде исследований авторы пытались определить, влияет ли на результаты ЭКО отбор сперматозоидов на основании связывания с гиалуроновой кислотой. Проведен метаанализ, включавший шесть рандомизированных и одно ретроспективное исследование, в которых использовали отбор сперматозоидов по технике ПИКСИ (пластиковое блюдо с микроточками гидрогеля гиалуроновой кислоты на внутренней поверхности) или метод Sperm Slow (вязкая среда, содержащая гиалуроновую кислоту и замедляющая сперматозоиды). Хотя качество эмбрионов при технике ПИКСИ лучше, чем при стандартной ИКСИ, показатели оплодотворения и наступления беременности не отличаются [2017]. В крупном многоцентровом РКИ получены убедительные данные против использования ПИКСИ для ВРТ (частота рождения живых детей по сравнению с ИКСИ: ОШ 1,12; 95% ДИ 0,95–1,34) [2018]. При замедленной киносъемке не выявлено различий по динамике развития эмбриона при оплодотворении с помощью ПИКСИ по сравнению со стандартной ИКСИ [2019].

10.7.1.7. Магнитно-активированная сортировка клеток (MACS)

MACS представляет собой сложную технику отбора сперматозоидов, у которых нет признаков апоптоза и в которых, следовательно, должна быть ниже фрагментация ДНК [2011]. Использование MACS после центрифугирования эякулята в градиенте плотности позволяет выбрать сперматозоиды с более качественной морфологией, низкой ФДС и уровнем маркеров апоптоза, но при этом выделенные сперматозоиды имеют низкую подвижность [2011, 2012]. MACS не превосходит по эффективности центрифугирование эякулята в градиенте плотности или процедуру «swim-up», хотя в группе MACS частота наступления беременности несколько выше (ОР 1,5; 95% ДИ 1,14–1,98) по сравнению с контрольной группой [2020], несмотря на отсутствие различий в частоте имплантации и невынашивания (ОР 1,03; 95% ДИ 0,8–1,31 и ОР 2; 95% ДИ 0,19–20,9 соответственно).

Наконец, в РКИ, включавшем детей, рожденных после цикла ЭКО с донорской яйцеклеткой, не получено различий в акушерских или перинатальных показателях в группе MACS или техники «swim-up» [2021].

10.7.2. Безопасность

Наиболее серьезным осложнением программ ВРТ перед имплантацией является синдром гиперстимуляции яичников, который может представлять угрозу жизни. Его частота составляет от 0,6 до 5% [2022].

Другие проблемы включают риск многоплодной беременности из-за переноса более чем одного эмбриона и сопутствующие риски для матери и ребенка, например многоплодные и преждевременные роды. К самым частым осложнениям у матери относят преэклампсию, гестационный сахарный диабет, предлежание плаценты, разрыв плаценты, послеродовое кровотечение и преждевременные роды [1956, 2023, 2024]. С увеличением количества плодов повышается риск гибели

плода в третьем триместре, перинатальной смертности, преждевременных родов и низкой массы при рождении. У плода могут быть серьезные последствия преждевременных родов (церебральный паралич, ретинопатия и бронхолегочная дисплазия) и задержки внутриутробного развития (полицитемия, гипогликемия и некротизирующий энтероколит) [2025].

Среднее число перенесенных свежих собственных эмбрионов в программах ЭКО и ИКСИ в 2011 г. составило 1,91 по сравнению с 2,09 в 2008 г., 2,00 в 2009 г., 1,95 в 2010 г., что указывает на постепенное снижение показателей. Среднее число перенесенных замороженно-размороженных эмбрионов снизилось с 1,72 в 2008 г. до 1,65 в 2009 г., 1,60 в 2010 г. и 1,59 в 2011 г. [2026].

Общая частота многоплодных родов на один цикл переноса свежих эмбрионов уменьшилась с 21,5% в 2010 г. до 20,5% в 2011 г., а замороженно-размороженных эмбрионов – с 12,0 до 11,5% соответственно [1994].

В 2011 г. частота ранней потери беременности после переноса свежих эмбрионов составляла 20,1% по сравнению с 25,4% при переносе замороженно-размороженных эмбрионов. Оба показателя сильно варьируют в зависимости от региона [1994]. Частота многоплодных родов при переносе свежих собственных эмбрионов составляет 19,6% (двойни) и 0,9% (тройни и большее количество плодов), а при переносе замороженно-размороженных собственных эмбрионов – 11,1 и 0,4% соответственно [1994].

Частота преждевременных родов и перинатальной смертности ниже при переносе замороженно-размороженных эмбрионов, чем свежих. Общая частота преждевременных родов после переноса свежих собственных эмбрионов составила 19,1%, а замороженно-размороженных – 13,1%. Показатели перинатальной смертности на 1000 родов после переноса свежих собственных и замороженно-размороженных эмбрионов составляют 16,3 и 8,6 соответственно.

Кроме того, при проведении ИКСИ выше перинатальная заболеваемость, частота врожденных аномалий и акушерских осложнений, чем при естественном зачатии [2027–2029]. Следует также отметить более высокий риск эпигенетических изменений и нарушений нейроразвития [2005]. Вероятность рождения ребенка на 37-й неделе гестации с низкой массой при одноплодной беременности после ЭКО в 2,6 раза (95% ДИ 2,4–2,7) выше, чем в общей популяции (абсолютный риск составляет 2,5 и 6,5%) [1636].

Вероятность нехромосомных аномалий развития (в частности, желудочно-кишечного тракта и скелетно-мышечной системы) при одноплодной беременности после ЭКО на 39% выше (скорректированное ОР 1,39, 95% ДИ 1,21–1,59) по сравнению с естественной беременностью. Ни одна из технологий ВРТ (ИКСИ, перенос свежих или замороженно-размороженных эмбрионов) не приводит к значительному повышению риска аномалий развития.

Согласно анализу исследования Massachusetts Outcome Study of ART, риск аномалий у новорожденных после проведения ЭКО на 50% выше, чем при естественном зачатии (скорректированное отношение частоты 1,5; 95% ДИ 1,3–1,6) и на 30% выше у пар с субфертильностью по сравнению с естественным зачатием (скорректированное отношение частоты 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5) [2030–2032]. При этом не выявлено различий в риске онкологических заболеваний между детьми, рожденными при помощи ВРТ, и после естественного зачатия [2033].

В литературе не представлено убедительных данных по различиям в здоровье у детей, рожденных после проведения ИКСИ и ЭКО, а опубликованные результаты противоречивы. По данным ряда авторов, после ЭКО ниже риск аномалий развития, чем после ИКСИ [1639] (хотя в двух метаанализах не выявлено различий по врожденным аномалиям) [1642, 2034]. Также опубликовано недостаточно данных по подросткам и взрослым молодого возраста, рожденным при помощи ИКСИ и ЭКО, однако, по всей видимости, различий в показателях не будет. Необходимо провести дальнейшие исследования для оценки состояния здоровья в подростковом и взрослом возрасте, чтобы можно было сделать выводы по безопасности ИКСИ по сравнению с ЭКО в долгосрочной перспективе [2035].

10.8. Психосоциальные аспекты мужского бесплодия

Бесплодие оказывает комбинированное влияние на психологическое самочувствие мужчины, вызывая эмоциональный стресс и нарушая чувство идентичности. Такие факторы, как особенности личности, социокультурный фон и особенности лечения (например, повторные циклы ВРТ, побочные эффекты) могут влиять на адаптацию мужчин к своему состоянию [2036]. Это особенно выражено у социально изолированных лиц, которые не могут приспособиться психологически к своей проблеме [2037]. В этой связи следует уделять особое внимание психологической адаптации в случае неэффективности ВРТ. Хотя факторы риска эмоциональной дезадаптации включают в себя сложности в коммуникации в паре или избегание/религиозный путь преодоления со стороны жен-

щины, к защитным факторам относят поиск информации, переосмысление бесплодия с приданием ему положительного значения, получение поддержки со стороны общества и партнерши, а также открытое обсуждение вопросов бесплодия [2039]. При неэффективности лечения часто наблюдается длительная реакция горя, требующая психологической поддержки [2040]. В литературе описано важное значение оценки психологических потребностей мужчины, как одного из способов коррекции негативного влияния лечения бесплодия на всех этапах. По этой причине в команду специалистов по лечению должны входить психологи, занимающиеся различными методиками, начиная от психологического обучения и заканчивая более сложной психотерапевтической коррекцией [2041]. Кроме того, следует акцентировать больше внимания на превентивных стратегиях, поскольку мужчины, как и женщины, хотят стать родителями. Тем не менее, они имеют недостаточные знания по факторам риска бесплодия, включая неосведомленность о возрастном снижении фертильности, и как правило переоценивают вероятность спонтанного оплодотворения [2042, 2043].

11. Отдаленное влияние, пациенты, пережившие рак, и мужское здоровье

Рабочая группа ЕАУ по сексуальной функции и репродуктивному здоровью провела обширный анализ литературы, чтобы подготовить руководство по: i) отдаленному влиянию урологических заболеваний (развивающихся в детском и взрослом возрасте) на сексуальную функцию и репродуктивное здоровье; ii) отдаленному влиянию онкологических заболеваний на сексуальную функцию и репродуктивное здоровье; iii) будущим направлениям развития персонализированной медицины с целью повышения информированности мужчин о сексуальной функции и репродуктивном здоровье.

Рабочая группа провела систематический литературный поиск, включавший исследования на английском языке и обзорные статьи, опубликованные до декабря 2019 г. и далее до декабря 2020 г. в базах Pubmed и Google. Следует отметить небольшое количество публикаций по роли специалистов здравоохранения в поддержке мужчин с последствиями лечения онкологических заболеваний в отношении сексуальной функции и репродуктивного здоровья или концепциям программ мужского здоровья.

Несмотря на различные инициативы в области общественного здравоохранения в течение последних десятилетий, рабочая группа подчеркивает сохранение различия в ожидаемой продолжительности жизни у мужчин и женщин [2044]. Согласно последнему отчету ВОЗ, основной вклад в мужскую смертность в Европе вносят неинфекционные заболевания (а именно сердечно-сосудистые, онкологические, сахарный диабет и респираторные болезни) и травмы [1679], опровергая распространенную версию о том, что более ранняя смертность у мужчин является естественным феноменом [2044, 2045]. В условиях пандемии, связанной с COVID-19, показано, насколько фундаментальное значение имеет развитие стратегий, направленных на мужское здоровье [61].

В отчете ВОЗ также описываются мужская сексуальная функция и репродуктивное здоровье, которые считаются недооцененными, и подчеркивается связь мужского бесплодия как показателя общего состояния здоровья с серьезными заболеваниями у мужчин [1934, 1939, 1940, 2046–2048]. Эти данные свидетельствуют, что система здравоохранения должна переключить акцент на превентивные стратегии и в том числе уделять внимание наблюдению пациентов с нарушениями сексуальной функции и бесплодием [1942, 2049]. Недопустимо считать, что у мужчин с бесплодием выше риск летального исхода просто из-за неспособности стать отцом [1943]. Целью рабочей группы было разработать концепцию более рационального и холистического подхода к мужскому здоровью.

В рамках настоящих рекомендаций эксперты постарались направить врача за пределы патологий и рассмотреть возможную связь с другими заболеваниями; например, у мужчин с варикоцеле повышен риск заболеваний сердца, сахарного диабета и гиперлипидемии [2049]. Диагноз бесплодия оказывает тяжелое психологическое влияние на мужчину (и его партнершу), приводя к тревожности, грусти, гневу и чувству собственной неполноценности и мужской неудовлетворенности [2038]. Комбинация различных факторов, личности, социально-культурного фона и специфического лечения/профессиональной поддержки повлияет на то, как мужчина справится с этим диагнозом [2041].

В Европе РПЖ является самой распространенной злокачественной опухолью (за исключением немеланомного рака кожи) [399]. Благодаря новым подходам к лечению значительно повысилась выживаемость [2050], и, поскольку мужчины стали жить дольше, все большее значение приобретают качество жизни, связанное со здоровьем, и сексуальное самочувствие [389]. Сексуаль-

ная дисфункция является одним из наиболее частых осложнений [390, 2051–2053], вне зависимости от типа лечения [1692].

Кроме того, относительно мало известно о важности фертильности и стратегий ее сохранения у лиц, переживших рак [1931, 2054–2057]. При РПЖ показано, что психологические последствия сохраняются даже после полной ремиссии или излечения и восстановления эректильной функции [2058]. Кроме того, следует уделять особое внимание мужчинам-гомосексуалистам и бисексуалам, у которых развивается РПЖ, поскольку у них может быть особая обеспокоенность сексуальной функцией, связанная с гетеронормативностью, оказывающая негативное влияние на качество оказания помощи [2059]. По этой причине урологи, занимающиеся сексуальной дисфункцией и репродуктивным здоровьем, выступают в авангарде программ для мужчин, переживших рак.

Наконец, более чем два десятилетия назад убедительно доказана взаимосвязь между ЭД и заболеваниями сердца [315, 316, 318, 2060–2063]. ССЗ являются ведущей причиной смерти у мужчин в целом и преждевременной смерти [2064–2067]. Все основные факторы риска ССЗ, включая артериальную гипертензию, курение и повышенный уровень холестерина, чаще встречаются у мужчин, чем у женщин [2068–2074]. Учитывая, что ЭД является доказанным ранним маркером атеросклероза и достоверным независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых явлений [318], она дает урологам уникальную возможность для скрининга ССЗ, улучшения общего состояния здоровья и коррекции факторов риска, в то же время уделяя внимание основной жалобе (ЭД). В настоящее время в рекомендациях ЕАУ и Американской урологической ассоциации предлагается проводить скрининг факторов риска ССЗ у мужчин с ЭД и возрастным гипогонадизмом [2075–2077] (см. разделы 3.7.3 и 5.2).

Очевидна необходимость проспективного сбора данных по всем аспектам мужского здоровья, включая протоколы скрининга ССЗ, и оценки эффективности первичных и вторичных профилактических мероприятий. Целью рабочей группы ЕАУ по мужской сексуальной функции и репродуктивному здоровью является разработка долгосрочной стратегии улучшения мужского здоровья на глобальном уровне.

12. Литература

1. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
2. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
3. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/>
4. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
5. Salonia, A., et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*, 2019. 5: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147553/>
6. Nieschlag, E., et al., *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. 2010, Heidelberg.
https://www.academia.edu/30959932/Andrology_Male_Reproductive_Health_and_Dysfunction_3rd_ed
7. Khera, M., et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*, 2016. 13: 1787.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27914560/>
8. Wu, F.C., et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93: 2737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270261/>
9. Araujo, A.B., et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96: 3007.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816776/>
10. Wu, F.C., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*, 2010. 363: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20554979/>
11. Zarotsky, V., et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*, 2014. 2: 819.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25269643/>

12. Haring, R., et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J*, 2010. 31: 1494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164245/>
13. Ding, E.L., et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2006. 295: 1288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537739/>
14. Kapoor, D., et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*, 2007. 30: 911.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17392552/>
15. Bonomi, M., et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*, 2017. 40: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27644703/>
16. Kanakis, G.A., et al. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*, 2018. 86: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29382506/>
17. Aksglaede, L., et al. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013. 163c: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23345262/>
18. Bojesen, A., et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88: 622.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574191/>
19. Kelly, D.M., et al. Testosterone and obesity. *Obes Rev*, 2015. 16: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982085/>
20. Corona, G., et al. Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *J Sex Med*, 2016. 13: 317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944463/>
21. Saad, F., et al. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes (Lond)*, 2020. 44: 1264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060355/>
22. Muller, M., et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90: 2618.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15687322/>
23. Dhindsa, S., et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89: 5462.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531498/>
24. Jones, T.H., et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*, 2011. 34: 828.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21386088/>
25. Kalinchenko, S.Y., et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. 73: 602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20718771/>
26. Groti, K., et al. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male*, 2018. 21: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29708829/>
27. Hackett, G., et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med*, 2014. 11: 840.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24308723/>
28. Yassin, A., et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study. *Diabetes Care*, 2019. 42: 1104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30862651/>
29. Kapoor, D., et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154: 899.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728551/>
30. Wittert, G., et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021. 9: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33338415/>

31. Hackett, G., et al. Long-term testosterone therapy in type 2 diabetes is associated with reduced mortality without improvement in conventional cardiovascular risk factors. *BJU Int*, 2019. 123: 519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216622/>
32. Muraleedharan, V., et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2013. 169: 725.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999642/>
33. Hackett, G., et al. Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study. *BJU Int*, 2016. 118: 804.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27124889/>
34. Haider, K.S., et al. Remission of type 2 diabetes following long-term treatment with injectable testosterone undecanoate in patients with hypogonadism and type 2 diabetes: 11-year data from a real-world registry study. *Diabetes Obes Metab*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558149/>
35. Miller, W.L., et al. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*, 2011. 32: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051590/>
36. Santi, D., et al., Primary and Secondary Hypogonadism, In: *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction*, M. Simoni & I.T. Huhtaniemi, Editors. 2017, Springer International Publishing: Cham.
37. Morelli, A., et al. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? *J Endocrinol Invest*, 2007. 30: 880.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18075293/>
38. Oesterling, J.E., et al. The inability of adrenal androgens to stimulate the adult human prostate: an autopsy evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism. *J Urol*, 1986. 136: 1030.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2945933/>
39. Young, J., et al. Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82: 2578.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9253337/>
40. Rochira, V., et al. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nat Rev Endocrinol*, 2009. 5: 559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19707181/>
41. Rosner, W., et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 4542.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926540/>
42. Stanworth, R.D., et al. Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009. 32: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114614/>
43. Skowron, K.J., et al. Steroid receptor/coactivator binding inhibitors: An update. *Mol Cell Endocrinol*, 2019. 493: 110471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163202/>
44. Francomano, D., et al. CAG repeat testing of androgen receptor polymorphism: is this necessary for the best clinical management of hypogonadism? *J Sex Med*, 2013. 10: 2373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23844628/>
45. Zitzmann, M. Pharmacogenetics of testosterone replacement therapy. *Pharmacogenomics*, 2009. 10: 1341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19663677/>
46. Stanworth, R.D., et al. The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 sub-study. *Eur J Endocrinol*, 2014. 170: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165020/>
47. She, Z.Y., et al. Sry and SoxE genes: How they participate in mammalian sex determination and gonadal development? *Semin Cell Dev Biol*, 2017. 63: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27481580/>
48. Birnbaum, W., et al. Sex hormone replacement in disorders of sex development. *Endocr Dev*, 2014. 27: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25247652/>
49. Richmond, E.J., et al. Male pubertal development and the role of androgen therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007. 3: 338.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377616/>
50. Rochira, V., et al. The endocrine role of estrogens on human male skeleton. *Int J Endocrinol*, 2015. 2015: 165215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873947/>

51. Rastrelli, G., et al. How to define hypogonadism? Results from a population of men consulting for sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest*, 2016. 39: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26733213/>
52. Tobiansky, D.J., et al. Androgen Regulation of the Mesocorticolimbic System and Executive Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018. 9: 279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922228/>
53. Isidori, A.M., et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 65: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24050791/>
54. Vignozzi, L., et al. Estrogen mediates metabolic syndrome-induced erectile dysfunction: a study in the rabbit. *J Sex Med*, 2014. 11: 2890.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25243860/>
55. Corona, G., et al. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol*, 2012. 9: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22869001/>
56. Giannetta, E., et al. Subclinical male hypogonadism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012. 26: 539.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863395/>
57. Tajar, A., et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 1810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173018/>
58. Corona, G., et al. Subclinical male hypogonadism. *Minerva Endocrinol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969626/>
59. Grossmann, M., et al. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102: 1067.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359097/>
60. Corona, G., et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021. 22: 275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616801/>
61. Salonia, A., et al. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. *Andrology*, 2021. 9: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369678/>
62. Pivonello, R., et al. Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? *Neuroendocrinology*, 2021. 111: 1066.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242856/>
63. Rastrelli, G., et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*, 2021. 9: 88.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32436355/>
64. Salciccia, S., et al. Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission. *Endocrine*, 2020. 70: 206.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33030665/>
65. Cinisloglu, A.E., et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34288536/>
66. Kadihasanoglu, M., et al. SARS-CoV-2 Pneumonia Affects Male Reproductive Hormone Levels: A Prospective, Cohort Study. *J Sex Med*, 2021. 18: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33468445/>
67. Salonia, A., et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology*, 2021. 9: 1043.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635589/>
68. Dhindsa, S., et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*, 2021. 4: e2111398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34032853/>
69. Lanser, L., et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021. 12: 694083.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226825/>
70. Nie, X., et al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. *Cell*, 2021. 184: 775.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503446/>
71. Gianzo, M., et al. Angiotensin II type 2 receptor is expressed in human sperm cells and is involved in sperm motility. *Fertil Steril*, 2016. 105: 608.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26616438/>

72. Aitken, R.J. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*, 2021. 9: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649023/>
73. Turner, H.E., et al. Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997. 47: 379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9404435/>
74. Corona, G., et al. Is late-onset hypogonadotropic hypogonadism a specific age-dependent disease, or merely an epiphenomenon caused by accumulating disease-burden? *Minerva Endocrinol*, 2016. 41: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26883937/>
75. Corona, G., et al. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med*, 2018. 15: 1260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145097/>
76. Temiz, M.Z., et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia*, 2021. 53: e13912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33244788/>
77. Salonia, A., et al. Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34409772/>
78. Mohr, B.A., et al. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 62: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15638872/>
79. Guay, A., et al. Does early morning versus late morning draw time influence apparent testosterone concentration in men aged > or =45 years? Data from the Hypogonadism In Males study. *Int J Impot Res*, 2008. 20: 162.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17637790/>
80. Travison, T.G., et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102: 1161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324103/>
81. Gagliano-Juca, T., et al. Oral glucose load and mixed meal feeding lowers testosterone levels in healthy eugonadal men. *Endocrine*, 2019. 63: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191441/>
82. Huhtaniemi, I.T., et al. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *Eur J Endocrinol*, 2012. 166: 983.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22423144/>
83. Vermeulen, A., et al. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84: 3666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10523012/>
84. Corona, G., et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*, 2016. 174: R99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26537862/>
85. Corona, G., et al. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol*, 2017. 72: 1000.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434676/>
86. Boeri, L., et al. Does Calculated Free Testosterone Overcome Total Testosterone in Protecting From Sexual Symptom Impairment? Findings of a Cross-Sectional Study. *J Sex Med*, 2017. 14: 1549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198510/>
87. Bhasin, S., et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. 103: 1715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562364/>
88. Isidori, A.M., et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest*, 2015. 38: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384570/>
89. Dalvi, M., et al. The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016. 84: 858.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26733239/>
90. Molitch, M.E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*, 2017. 317: 516.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28170483/>

91. ayan, S., et al. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. *Aging Male*, 2020: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32883151/>
92. Millar, A.C., et al. Predicting low testosterone in aging men: a systematic review. *Cmaj*, 2016. 188: E321.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325129/>
93. Rastrelli, G., et al. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803920/>
94. Corona, G., et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med*, 2017. 65: 964.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495861/>
95. Gagnon, D.R., et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J*, 1994. 127: 674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8122618/>
96. Colpi, G.M., et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-asthenoteratozoospermia. *Andrology*, 2018. 6: 513.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134082/>
97. Corona, G., et al. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523084/>
98. Mirone, V., et al. European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. *Eur Urol*, 2017. 72: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249799/>
99. Nieschlag, E. Late-onset hypogonadism (LOH): a concept comes of age. *Andrology*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639279/>
100. Huo, S., et al. Treatment of Men for "Low Testosterone": A Systematic Review. *PLoS One*, 2016. 11: e0162480.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27655114/>
101. Rastrelli, G., et al. Testosterone Replacement Therapy for Sexual Symptoms. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 464.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803919/>
102. Elliott, J., et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network metaanalysis. *BMJ Open*, 2017. 7: e015284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150464/>
103. Rosen, R.C., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 1997. 49: 822.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187685/>
104. Snyder, P.J., et al. Lessons From the Testosterone Trials. *Endocr Rev*, 2018. 39: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522088/>
105. Cunningham, G.R., et al. Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101: 3096.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355400/>
106. Corona, G., et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*, 2016. 39: 967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241317/>
107. Traish, A.M. Testosterone and weight loss: the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014. 21: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25105998/>
108. Saad, F., et al. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes (Lond)*, 2016. 40: 162.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26219417/>
109. Rosen, R.C., et al. Quality of Life and Sexual Function Benefits of Long-Term Testosterone Treatment: Longitudinal Results From the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *J Sex Med*, 2017. 14: 1104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781213/>
110. Smith, J.B., et al. Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism. *Sex Med Rev*, 2018. 6: 69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128270/>
111. Walther, A., et al. Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psych*, 2019. 76: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427999/>

112. Nian, Y., et al. Testosterone replacement therapy improves health-related quality of life for patients with late-onset hypogonadism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Andrologia*, 2017. 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27389320/>
113. Rochira, V., et al. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology*, 2018. 6: 272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499097/>
114. Isidori, A.M., et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 63: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16117815/>
115. Tracz, M.J., et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91: 2011.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720668/>
116. Ng Tang Fui, M., et al. Effect of Testosterone Treatment on Bone Microarchitecture and Bone Mineral Density in Men: A 2-Year RCT. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021. 106: e3143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33693907/>
117. Nieschlag, E., et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol*, 2015. 173: R47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25805894/>
118. Steeves, J.A., et al. Cross-sectional association between physical activity and serum testosterone levels in US men: results from NHANES 1999-2004. *Andrology*, 2016. 4: 465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991734/>
119. Grossmann, M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018. 89: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29683196/>
120. Corona, G., et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 2013. 168: 829.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23482592/>
121. Corona G, et al. Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution. *World J Mens Health*, 2019. 38: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496147/>
122. Pasquali R, et al. ESE Clinical Practice Guideline on Endocrine Work-up in Obesity. *Eur J Endocrinol* 2019. 182: G1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855556/>
123. Rastrelli, G., et al. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018. 11: 439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505313/>
124. Ohlander, S.J., et al. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev*, 2018. 6: 77.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526632/>
125. Rastrelli, G., et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*, 2014. 2: 794.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271205/>
126. Rambhatla, A. The role of estrogen modulators in male hypogonadism and infertility. *Rev Urol*, 2016. 18: 66.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601965/>
127. Fentiman, I.S. The endocrinology of male breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2018. 25: R365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752333/>
128. Traish, A.M., et al. Impact of Testosterone Deficiency and Testosterone Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Metabolic Syndrome. *World J Mens Health*, 2018. 36: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30079638/>
129. Okada, K. Improved Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Testosterone Replacement Therapy in Japanese Men With Late-Onset Hypogonadism. *Am J Mens Health*, 2018: 1403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256990/>
130. Permpongkosol, S. Effects of 8-Year Treatment of Long-Acting Testosterone Undecanoate on Metabolic Parameters, Urinary Symptoms, Bone Mineral Density, and Sexual Function in Men With Late-Onset Hypogonadism. *J Sex Med*, 2016: 1199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436076/>
131. Debruyne, F.M., et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU Int*, 2017. 119: 216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27409523/>

132. Rastrelli, G., et al. Predictors and clinical consequences of starting androgen therapy in men with low testosterone: results from the SIAMO-NOI registry. *J Endocrinol Invest*, 2016. 39: 695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037688/>
133. Calof, O.M., et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. 60: 1451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339333/>
134. Boyle, P., et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int*, 2016. 118: 731.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779889/>
135. Cui, Y., et al. The effect of androgen-replacement therapy on prostate growth: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2013. 64: 811.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567065/>
136. Cui, Y., et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014. 17: 132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445948/>
137. Fernandez-Balsells, M.M., et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 2560.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525906/>
138. Guo, C., et al. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med*, 2016. 11: 853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26998003/>
139. Kang, D.Y., et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94: e410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25621688/>
140. Lopez, D.S. Endogenous and exogenous testosterone and prostate cancer: decreased-, increased or null-risk? *Transl Androl Urol*, 2017: 566.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28725600/>
141. Watts, E.L. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol*, 2018: 585.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077399/>
142. Haider, A. Incidence of Prostate Cancer in Hypogonadal Men Receiving Testosterone Therapy: Observations from 5-Year Median Followup of 3 Registries. *J Urol*, 2015: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980615/>
143. Wallis, C.J., et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. 4: 498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165609/>
144. Gray, H. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. *Am J Health-Syst Pharm*, 2015: 536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788507/>
145. Teeling, F., et al. Testosterone Therapy for High-risk Prostate Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2019. 126: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30244116/>
146. Kardoust Parizi, M., et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2019. 37: 637.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296421/>
147. Malkin, C.J., et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart*, 2010. 96: 1821.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20959649/>
148. Khaw, K.T., et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*, 2007. 116: 2694.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18040028/>
149. Laughlin, G.A., et al. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93: 68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911176/>
150. Shores, M.M., et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med*, 2006. 166: 1660.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908801/>

151. Vikan, T., et al. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol*, 2009. 161: 435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542243/>
152. Corona, G., et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*, 2011. 165: 687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852391/>
153. Keating, N.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 4448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983113/>
154. Ohlsson, C., et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58: 1674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21982312/>
155. Soisson, V., et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas*, 2013. 75: 282.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23706278/>
156. Snyder, P.J., et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*, 2016. 374: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886521/>
157. Srinivas-Shankar, U., et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 639.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20061435/>
158. English, K.M., et al. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*, 2000. 102: 1906.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11034937/>
159. Malkin, C.J., et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*, 2006. 27: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093267/>
160. Mathur, A., et al. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol*, 2009. 161: 443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542238/>
161. Shores, M.M., et al. Association Between Testosterone Treatment and Risk of Incident Cardiovascular Events Among US Male Veterans With Low Testosterone Levels and Multiple Medical Comorbidities. *J Am Heart Assoc*, 2021. 10: e020562.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34423650/>
162. EMA. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. 2014.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/no-consistent-evidence-increased-risk-heart-problemstestosterone-medicines-fda>
163. Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee Meeting. Briefing Information for the September 17, 2014.
<https://www.fdanews.com/ext/resources/files/06-15/06-02-15-thursdaymeetingmaterials.pdf?1433255493>
164. Alexander, G.C., et al. Cardiovascular Risks of Exogenous Testosterone Use Among Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*, 2017. 130: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751897/>
165. Corona, G., et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*, 2014. 13: 1327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139126/>
166. Corona, G., et al. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Sex Med*, 2018. 15: 820.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803351/>
167. Basaria, S., et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015. 314: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262795/>
168. Budoff, M.J., et al. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA*, 2017. 317: 708.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241355/>

169. Caminiti, G., et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54: 919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19712802/>
170. Pugh, P.J., et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*, 2004. 90: 446.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15020527/>
171. Sharma, R., et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*, 2015. 36: 2706.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248567/>
172. Brown, D.W., et al. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *Am Heart J*, 2001. 142: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11579356/>
173. Puddu, P.E., et al. Red blood cell count in short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. *Acta Cardiol*, 2002. 57: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12088175/>
174. Boffetta, P., et al. A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, 2013. 42: 601.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569195/>
175. Baillargeon, J., et al. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clin Proc*, 2015. 90: 1038.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205547/>
176. Sharma, R., et al. Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism: A Retrospective Cohort Study of the Veterans Administration Database. *Chest*, 2016. 150: 563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179907/>
177. Martinez, C., et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ*, 2016. 355: i5968.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903495/>
178. Holmegard, H.N., et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost*, 2014. 12: 297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24329981/>
179. Glueck, C.J., et al. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism*, 2014. 63: 989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24930993/>
180. Smith, A.M., et al. Testosterone does not adversely affect fibrinogen or tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in 46 men with chronic stable angina. *Eur J Endocrinol*, 2005. 152: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15745938/>
181. Ayele, H.T., et al. Testosterone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res*, 2021. 199: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486321/>
182. Madaeva, I.M., et al. [Obstructive sleep apnea syndrome and age-related hypohonadism]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017. 117: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28777369/>
183. Hoyos, C.M., et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*, 2012. 167: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848006/>
184. Mottet, N., et al. Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard. *Eur Urol*, 2017: S0302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103760/>
185. Eardley, I. The Incidence, Prevalence, and Natural History of Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*, 2013. 1: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784558/>
186. Feldman, H.A., et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994. 151: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8254833/>
187. Braun, M., et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res*, 2000. 12: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11416833/>

188. Johannes, C.B., et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol*, 2000. 163: 460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647654/>
189. Schouten, B.W., et al. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res*, 2005. 17: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15510192/>
190. Capogrosso, P., et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man-- worrisome picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med*, 2013. 10: 1833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23651423/>
191. Saitz, T.R., et al. The epidemiology of premature ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652213/>
192. Waldinger, M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol*, 2002. 168: 2359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441918/>
193. Althof, S.E., et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med*, 2010. 7: 2947.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21050394/>
194. Hatzimouratidis, K., et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*, 2010. 57: 804.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20189712/>
195. McMahon, C.G., et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med*, 2008. 5: 1590.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466262/>
196. Carson, C., et al. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res*, 2006. 18 Suppl 1: S5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953247/>
197. Laumann, E.O., et al. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*, 1999. 281: 537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022110/>
198. Porst, H., et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol*, 2007. 51: 816.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16934919/>
199. Serefoglu, E.C., et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med*, 2011. 8: 540.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054799/>
200. Gao, J., et al. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China. *J Sex Med*, 2013. 10: 1874.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23651451/>
201. Waldinger, M.D., et al. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med*, 2008. 5: 1079.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18331260/>
202. Serefoglu, E.C., et al. The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. *J Sex Med*, 2011. 8: 1177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21269396/>
203. Serefoglu, E.C., et al. The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. *J Sex Med*, 2010. 7: 810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912501/>
204. Zhang, X., et al. Distribution and factors associated with four premature ejaculation syndromes in outpatients complaining of ejaculating prematurely. *J Sex Med*, 2013. 10: 1603.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23534914/>
205. Althof, S.E., et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med*, 2014. 11: 1392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24848686/>
206. Perelman, M. Retarded Ejaculation. *Curr Sex Hlth Rep*, 2004. 1: 95.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11930-004-0023-2>

207. Simons, J.S., et al. Prevalence of sexual dysfunctions: results from a decade of research. *Arch Sex Behav*, 2001. 30: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11329727/>
208. Mercer, C.H., et al. Who reports sexual function problems? Empirical evidence from Britain's 2000 National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles. *Sex Transm Infect*, 2005. 81: 394.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16199738/>
209. Laumann, E.O., et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res*, 2005. 17: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15215881/>
210. Lindau, S.T., et al. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med*, 2007. 357: 762.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17715410/>
211. Perelman, M.A. Regarding ejaculation: delayed and otherwise [letter to the editor]. *J Androl.*, 2003. 24: 496.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826687/>
212. Perelman, M.A., et al., Evaluation and Treatment of Ejaculatory Disorders, In: *Atlas of Male Sexual Dysfunction*, T.F. Lue, Editor. 2004, Current Medicine LLC: Philadelphia.
213. Perelman, M.A., et al. Retarded ejaculation. *World J Urol*, 2006. 24: 645.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17082938/>
214. Verma, K.K., et al. The frequency of sexual dysfunctions in patients attending a sex therapy clinic in north India. *Arch Sex Behav*, 1998. 27: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9604119/>
215. Nazareth, I., et al. Problems with sexual function in people attending London general practitioners: cross sectional study. *BMJ*, 2003. 327: 423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12933729/>
216. DSM, V., American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. 2013, Arlington, VA [access date: 1 June 2013].
https://www.hakjisa.co.kr/common_file/bbs_DSM-5_Update_October2018_NewMaster.pdf
217. Di Sante, S., et al. Epidemiology of delayed ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652226/>
218. Kinsey, A.C., et al. Sexual behavior in the human male. 1948. *Am J Public Health*, 2003. 93: 894.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12773346/>
219. Chehensse, C., et al. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and metaanalysis of anejaculation in spinal cord injured patients. *Hum Reprod Update*, 2013. 19: 507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820516/>
220. Jefferys, A., et al. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. *Fertil Steril*, 2012. 97: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177462/>
221. Gandhi, J., et al. The Role of Diabetes Mellitus in Sexual and Reproductive Health: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management. *Curr Diabetes Rev*, 2017. 13: 573.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875946/>
222. Yavetz, H., et al. Retrograde ejaculation. *Hum Reprod*, 1994. 9: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8006123/>
223. Fedder, J., et al. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Andrology*, 2013. 1: 602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23606485/>
224. Hylmarova, S., et al. The impact of type 1 diabetes mellitus on male sexual functions and sex hormone levels. *Endocr J*, 2020. 67: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31619592/>
225. Emberton, M., et al. The effect of prostatectomy on symptom severity and quality of life. *Br J Urol*, 1996. 77: 233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8800892/>
226. Woo, H.H., et al. Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med*, 2012. 9: 568.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172161/>
227. Talab, S.S., et al. V403: The impact of Ejaculation-Preserving Photo-selective Vaporization of the Prostate (EP-PVP) on lower urinary tract symptoms and ejaculatory function: results of a multicenter study. *J Urol*, 2013.
<https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2013.02.1792>

228. Liu, Y., et al. Impact on Sexual Function of Endoscopic Enucleation vs Transurethral Resection of the Prostate for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol*, 2020. 34: 1064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242462/>
229. Suarez-Ibarrola, R., et al. Efficacy and safety of aquablation of the prostate for patients with symptomatic benign prostatic enlargement: a systematic review. *World J Urol*, 2020. 38: 1147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31559476/>
230. Bebi, C., et al. Sexual and ejaculatory function after holmium laser enucleation of the prostate and bipolar transurethral enucleation of the prostate: a single-center experience. *Int J Impot Res*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082545/>
231. Lindal, E., et al. The lifetime prevalence of psychosexual dysfunction among 55 to 57-year-olds in Iceland. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 1993. 28: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8511669/>
232. Blanker, M.H., et al. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. *Urology*, 2001. 57: 763.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11306400/>
233. Roberts, R.O., et al. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. *J Urol*, 2002. 168: 2467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441942/>
234. Sonmez, N.C., et al. Sexual dysfunction in type III chronic prostatitis (CP) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS) observed in Turkish patients. *Int Urol Nephrol*, 2011. 43: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20680450/>
235. Nickel, J.C., et al. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. *BJU Int*, 2005. 95: 571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705082/>
236. Mo, M.Q., et al. Sexual dysfunctions and psychological disorders associated with type IIIa chronic prostatitis: a clinical survey in China. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 2255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158893/>
237. Wagenlehner, F.M., et al. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol*, 2013. 63: 953.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141933/>
238. Shoskes, D.A., et al. Impact of post-ejaculatory pain in men with category III chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, 2004. 172: 542.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247725/>
239. Ng, Y.H., et al. Haemospermia as a presenting symptom: outcomes of investigation in 300 men. *Surgeon*, 2013. 11: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682581/>
240. Mulhall, J.P., et al. Hemospermia: diagnosis and management. *Urology*, 1995. 46: 463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7571212/>
241. Han, M., et al. Association of hemospermia with prostate cancer. *J Urol*, 2004. 172: 2189.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538229/>
242. Fugl-Meyer, A., et al. Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year old Swedes. *Scand J Sexol*, 1999. 2: 79.
<https://www.researchgate.net/publication/10980828>
243. Quinta Gomes, A.L., et al. Prevalence of sexual problems in Portugal: results of a population-based study using a stratified sample of men aged 18 to 70 years. *J Sex Res*, 2014. 51: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23573897/>
244. Martin, S., et al. Clinical and biopsychosocial determinants of sexual dysfunction in middle-aged and older Australian men. *J Sex Med*, 2012. 9: 2093.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759388/>
245. Hirshfield, S., et al. Sexual Dysfunction in an Internet Sample of U.S. Men Who Have Sex with Men. *J Sex Med*, 2010. 7: 3104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19968773/>
246. Peixoto, M.M., et al. Prevalence of sexual problems and associated distress among gay and heterosexual men. *Sex Relat Ther*, 2015. 30: 211.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14681994.2014.986084>
247. Najman, J.M., et al. Sexual dysfunction in the Australian population. *Aust Fam Physician*, 2003. 32: 951.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14650796/>

248. Traeen, B., et al. Sexual problems in 18-67-year-old Norwegians. *Scand J Public Health*, 2010. 38: 445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494944/>
249. Solstad, K., et al. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. *Arch Sex Behav*, 1993. 22: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8435039/>
250. Panser, L.A., et al. Sexual function of men ages 40 to 79 years: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *J Am Geriatr Soc*, 1995. 43: 1107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560700/>
251. Helgason, A.R., et al. Sexual desire, erection, orgasm and ejaculatory functions and their importance to elderly Swedish men: a population-based study. *Age Ageing*, 1996. 25: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8831873/>
252. Macfarlane, G.J., et al. The relationship between sexual life and urinary condition in the French community. *J Clin Epidemiol*, 1996. 49: 1171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8826998/>
253. Pinnock, C.B., et al. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *Med J Aust*, 1999. 171: 353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10590723/>
254. Moreira, E.D., Jr., et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology*, 2001. 58: 583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11597544/>
255. Meuleman, E.J., et al. [Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life; Boxmeer study]. *Ned Tijdschr Geneeskde*, 2001. 145: 576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11293998/>
256. Blanker, M.H., et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. *J Am Geriatr Soc*, 2001. 49: 436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11347788/>
257. Martin-Morales, A., et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol*, 2001. 166: 569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11458070/>
258. Moreira, E.D., Jr., et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil. *Sao Paulo Med J*, 2002. 120: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11994773/>
259. Morillo, L.E., et al. Prevalence of erectile dysfunction in Colombia, Ecuador, and Venezuela: a population-based study (DENSEA). *Int J Impot Res*, 2002. 14 Suppl 2: S10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12161763/>
260. Richters, J., et al. Sex in Australia: sexual difficulties in a representative sample of adults. *Aust N Z J Public Health*, 2003. 27: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14696707/>
261. Rosen, R., et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*, 2003. 44: 637.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644114/>
262. Rosen, R.C., et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin*, 2004. 20: 607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15171225/>
263. Shiri, R., et al. Prevalence and severity of erectile dysfunction in 50 to 75-year-old Finnish men. *J Urol*, 2003. 170: 2342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634411/>
264. Moreira, E.D., Jr., et al. A population survey of sexual activity, sexual dysfunction and associated help-seeking behavior in middle-aged and older adults in Germany. *Eur J Med Res*, 2005. 10: 434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16287605/>
265. Moreira Junior, E.D., et al. Prevalence of sexual problems and related help-seeking behaviors among mature adults in Brazil: data from the global study of sexual attitudes and behaviors. *Sao Paulo Med J*, 2005. 123: 234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16358099/>
266. Brock, G., et al. Sexual disorders and associated help-seeking behaviors in Canada. *Can J Urol*, 2006. 13: 2953.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16515749/>
267. De Almeida Claro, J., et al. Could a rural lifestyle decrease the prevalence of erectile dysfunction? *BJU Int*, 2007. 99: 127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17034491/>

268. Ahn, T.Y., et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Korean men: results of an epidemiological study. *J Sex Med*, 2007. 4: 1269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17635695/>
269. Moreira, E.D., et al. Sexual difficulties and help-seeking among mature adults in Australia: results from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours. *Sex Health*, 2008. 5: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18771637/>
270. Chew, K.K., et al. Male erectile dysfunction: its prevalence in Western australia and associated sociodemographic factors. *J Sex Med*, 2008. 5: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17645447/>
271. Teles, A.G., et al. Prevalence, severity, and risk factors for erectile dysfunction in a representative sample of 3,548 portuguese men aged 40 to 69 years attending primary healthcare centers: results of the Portuguese erectile dysfunction study. *J Sex Med*, 2008. 5: 1317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18194181/>
272. Moreira, E.D., et al. Sexual problems and help-seeking behaviour in adults in the United Kingdom and continental Europe. *BJU Int*, 2008. 101: 1005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261155/>
273. Laumann, E.O., et al. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the United States of America. *Int J Impot Res*, 2009. 21: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19242482/>
274. Buvat, J., et al. Sexual problems and associated help-seeking behavior patterns: results of a population-based survey in France. *Int J Urol*, 2009. 16: 632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19456984/>
275. Corona, G., et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med*, 2010. 7: 1362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19929914/>
276. Oyelade, B.O., et al. Prevalence of erectile dysfunction and possible risk factors among men of South-Western Nigeria: a population based study. *Pan Afr Med J*, 2016. 24: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27642462/>
277. Cayan, S., et al. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. *Turk J Urol*, 2017. 43: 122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28717533/>
278. Quilter, M., et al. Male Sexual Function in New Zealand: A Population-Based Cross-Sectional Survey of the Prevalence of Erectile Dysfunction in Men Aged 40-70 Years. *J Sex Med*, 2017. 14: 928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673435/>
279. Calzo, J.P., et al. Erectile Dysfunction in a Sample of Sexually Active Young Adult Men from a US Cohort: Demographic, Metabolic, and Mental Health Correlates. *J Urol*, 2020: 101097ju0000000000001367.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935616/>
280. Goldstein, I., et al. Epidemiology Update of Erectile Dysfunction in Eight Countries with High Burden. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416758/>
281. Molina-Vega, M., et al. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in young nondiabetic obese men: results from a regional study. *Asian J Androl*, 2020. 22: 372.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603141/>
282. Dunn, K.M., et al. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract*, 1998. 15: 519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10078790/>
283. Fugl-Meyer, K., et al. Sexual disabilities are not singularities. *Int J Impot Res*, 2002. 14: 487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12494283/>
284. Rowland, D., et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med*, 2004. 1: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16429622/>
285. Nolasco, C., et al. Prevalence of sexual dysfunctions in Argentina. *Int J Impot Res*, 2004. 16: 69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14963474/>
286. Basile Fasolo, C., et al. Premature ejaculation: prevalence and associated conditions in a sample of 12,558 men attending the andrology prevention week 2001--a study of the Italian Society of Andrology (SIA). *J Sex Med*, 2005. 2: 376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422869/>

287. Stulhofer, A., et al. Prevalence of erectile and ejaculatory difficulties among men in Croatia. *Croat Med J*, 2006. 47: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16489704/>
288. Shindel, A.W., et al. Premature ejaculation in infertile couples: prevalence and correlates. *J Sex Med*, 2008. 5: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086172/>
289. Brock, G.B., et al. Canadian male sexual health council survey to assess prevalence and treatment of premature ejaculation in Canada. *J Sex Med*, 2009. 6: 2115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19572961/>
290. Son, H., et al. Self-reported premature ejaculation prevalence and characteristics in Korean young males: community-based data from an internet survey. *J Androl*, 2010. 31: 540.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671139/>
291. Amidu, N., et al. Prevalence of male sexual dysfunction among Ghanaian populace: myth or reality? *Int J Impot Res*, 2010. 22: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927122/>
292. Liang, C.Z., et al. Prevalence of premature ejaculation and its correlation with chronic prostatitis in Chinese men. *Urology*, 2010. 76: 962.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381832/>
293. Park, H.J., et al. Prevalence of premature ejaculation in young and middle-aged men in Korea: a multicenter internet-based survey from the Korean Andrological Society. *Asian J Androl*, 2010. 12: 880.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20676115/>
294. Vakalopoulos, I., et al. Prevalence of ejaculatory disorders in urban men: results of a random-sample survey. *Andrologia*, 2011. 43: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21729128/>
295. Christensen, B.S., et al. Sexual dysfunctions and difficulties in denmark: prevalence and associated sociodemographic factors. *Arch Sex Behav*, 2011. 40: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20169469/>
296. Son, H., et al. Relationship between premature ejaculation and depression in Korean males. *J Sex Med*, 2011. 8: 2062.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21235722/>
297. Tang, W.S., et al. Prevalence and correlates of premature ejaculation in a primary care setting: a preliminary cross-sectional study. *J Sex Med*, 2011. 8: 2071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21492404/>
298. Mialon, A., et al. Sexual dysfunctions among young men: prevalence and associated factors. *J Adolesc Health*, 2012. 51: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22727073/>
299. Shaeer, O., et al. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): ejaculatory function, penile anatomy, and contraceptive usage among Arabic-speaking Internet users in the Middle East. *J Sex Med*, 2012. 9: 425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21676184/>
300. Shindel, A.W., et al. Erectile dysfunction and premature ejaculation in men who have sex with men. *J Sex Med*, 2012. 9: 576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214402/>
301. McMahon, C.G., et al. Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the Asia-Pacific region. *J Sex Med*, 2012. 9: 454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023395/>
302. Lotti, F., et al. Clinical correlates of erectile dysfunction and premature ejaculation in men with couple infertility. *J Sex Med*, 2012. 9: 2698.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22897716/>
303. Zhang, H., et al. Sexual dysfunction among Chinese married men aged 30-60 years: a populationbased study in Hong Kong. *Urology*, 2013. 81: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374796/>
304. Lee, S.W., et al. The prevalence of premature ejaculation and its clinical characteristics in Korean men according to different definitions. *Int J Impot Res*, 2013. 25: 12.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931761/>
305. Hwang, I., et al. Self-Reported Prevalence of and Attitudes toward Premature Ejaculation in a Community-Based Study of Married Couples. *World J Mens Health*, 2013. 31: 70.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658869/>
306. Vansintean, J., et al. The Gay Men Sex Studies: prevalence of sexual dysfunctions in Belgian HIV(+) gay men. *HIV AIDS (Auckl)*, 2013. 5: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671398/>

307. Shaeer, O. The global online sexuality survey (GOSS): The United States of America in 2011 Chapter III-- Premature ejaculation among English-speaking male Internet users. *J Sex Med*, 2013. 10: 1882.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23668379/>
308. Karabakan, M., et al. The prevalence of premature ejaculation in young Turkish men. *Andrologia*, 2016. 48: 895.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803992/>
309. Gao, J., et al. Prevalence and Associated Factors of Premature Ejaculation in the Anhui Male Population in China: Evidence-Based Unified Definition of Lifelong and Acquired Premature Ejaculation. *Sex Med*, 2017. 5: e37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041923/>
310. Gratzke, C., et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010. 7: 445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092448/>
311. NIH, C.D.P.o.I. NIH Consensus Conference. Impotence. *JAMA*, 1993. 270: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8510302/>
312. Fisher, W.A., et al. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED. *J Sex Med*, 2009. 6: 2746.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694926/>
313. Salonia, A., et al. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain. *J Sex Med*, 2012. 9: 2708.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22897643/>
314. Corona, G., et al. Assessment of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: the concept of couple sexual dysfunction. *J Androl*, 2006. 27: 795.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809271/>
315. Vlachopoulos, C.V., et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013. 6: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300267/>
316. Dong, J.Y., et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58: 1378.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21920268/>
317. Gandaglia, G., et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol*, 2014. 65: 968.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011423/>
318. Zhao, B., et al. Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events as an Independent Risk Factor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2019. 16: 1005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104857/>
319. Pozzi, E., et al. Longitudinal Risk of Developing Cardiovascular Diseases in Patients With Erectile Dysfunction-Which Patients Deserve More Attention? *J Sex Med*, 2020. 17: 1489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340919/>
320. Pastuszak, A.W., et al. Erectile dysfunction as a marker for cardiovascular disease diagnosis and intervention: a cost analysis. *J Sex Med*, 2015. 12: 975.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728904/>
321. Besiroglu, H., et al. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J Sex Med*, 2015. 12: 1309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25872648/>
322. Jackson, G., et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med*, 2010. 7: 1608.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20388161/>
323. Cao, S., et al. Association of quantity and duration of smoking with erectile dysfunction: a doseresponse meta-analysis. *J Sex Med*, 2014. 11: 2376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052869/>
324. Binmoammar, T.A., et al. The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *JRSM Open*, 2016. 7: 2054270415622602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26981254/>
325. Glina, F.P.A., et al. What Is the Impact of Bariatric Surgery on Erectile Function? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med Rev*, 2017. 5: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526630/>
326. Sansone, A., et al. Serum Homocysteine Levels in Men with and without Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*, 2018. 2018: 7424792.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158975/>

327. Corona, G., et al. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. *J Sex Med*, 2014. 11: 2065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25041930/>
328. Pizzol, D., et al. Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and META-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020. 21: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32002782/>
329. Sivaratnam, L., et al. Behavior-Related Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta- Analysis. *J Sex Med*, 2021. 18: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223424/>
330. Alberti, L., et al. Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. *Andrology*, 2013. 1: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23339018/>
331. Baumhake, M., et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function--a systematic analysis. *Int J Clin Pract*, 2011. 65: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21314866/>
332. Trinchieri, M., et al. Erectile and Ejaculatory Dysfunction Associated with Use of Psychotropic Drugs: A Systematic Review. *J Sex Med*, 2021. 18: 1354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247952/>
333. Lin, W.Y., et al. Atrial fibrillation is associated with increased risk of erectile dysfunction: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*, 2015. 190: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918058/>
334. Farag, Y.M., et al. Vitamin D deficiency is independently associated with greater prevalence of erectile dysfunction: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2004. *Atherosclerosis*, 2016. 252: 61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27505344/>
335. Caretta, N., et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Endocrine*, 2016. 53: 831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758995/>
336. Salem, S., et al. Serum uric acid as a risk predictor for erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2014. 11: 1118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621054/>
337. Zhang, Y., et al. Serum Folic Acid and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med*, 2021. 9: 100356.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051538/>
338. Liu, Q., et al. Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2018. 15: 1073.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960891/>
339. Velurajah, R., et al. Erectile dysfunction in patients with anxiety disorders: a systematic review. *Int J Impot Res*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603242/>
340. Perez-Garcia, L.F., et al. Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 2020. 50: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165034/>
341. Zhao, S., et al. Significant Increase of Erectile Dysfunction in Men With Post-stroke: A Comprehensive Review. *Front Neurol*, 2021. 12: 671738.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34393971/>
342. Luo, L., et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263249/>
343. Xu, J., et al. Risk of osteoporosis in patients with erectile dysfunction: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2021. 100: e26326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128874/>
344. Pyrgidis, N., et al. Renal Transplantation Improves Erectile Function in Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 1009.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33320719/>
345. Rahman, I.A., et al. Effects of renal transplantation on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34103695/>
346. Hsu, C.Y., et al. Gout is associated with organic and psychogenic erectile dysfunction. *Eur J Intern Med*, 2015. 26: 691.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26089189/>

347. Kellesarian, S.V., et al. Association between obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*, 2018. 30: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29795528/>
348. Molina Leyva, A., et al. Sexual dysfunction in psoriasis: a systematic review. [Review]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. 29: 649.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424331/>
349. Ji, S., et al. Erectile dysfunction in patients with plaque psoriasis: the relation of depression and cardiovascular factors. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 96.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865100/>
350. Egeberg, A., et al. Erectile Dysfunction in Male Adults With Atopic Dermatitis and Psoriasis. *J Sex Med*, 2017. 14: 380.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109691/>
351. Fan, D., et al. Male sexual dysfunction and ankylosing spondylitis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*, 2015. 42: 252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448789/>
352. Duman, D.G., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated with Erectile Dysfunction: A Prospective Pilot Study. *J Sex Med*, 2016. 13: 383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26853046/>
353. Kim, M., et al. Erectile dysfunction in patients with liver disease related to chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*, 2015. 21: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26770923/>
354. Liu, L.H., et al. Chronic periodontitis and the risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*, 2017. 29: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27829669/>
355. Law, G., et al. Correlation in Severity Between Glaucoma and Erectile Dysfunction. *J Glaucoma*, 2016. 25: 716.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27552506/>
356. Kao, C.C., et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Erectile Dysfunction: A Nationwide Population-Based Study. *Inflamm Bowel Dis*, 2016. 22: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26863266/>
357. Chao, C.H., et al. Increased risk of organic erectile dysfunction in patients with chronic fatigue syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Andrology*, 2015. 3: 666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198797/>
358. Su, V.Y., et al. Allergic rhinitis and risk of erectile dysfunction--a nationwide population-based study. *Allergy*, 2013. 68: 440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23346992/>
359. Hughes, T.L., et al. Sexual Function and Dysfunction in Individuals with Spina Bifida: A Systematic Review. *Urology*, 2021. 156: 308.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930458/>
360. Duran, M.B., et al. Variations in the Number of Patients Presenting with Andrological Problems During the COVID-19 Pandemic and the Possible Reasons for These Variations: A Multi-Center Study. *Sex Med*, 2020: 100292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33318798/>
361. Sansone, A., et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest*, 2020: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661947/>
362. Gan, Z.S., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Cycling and Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*, 2021. 9: 304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147498/>
363. Rovere, G., et al. Epidemiology and aetiology of male and female sexual dysfunctions related to pelvic ring injuries: a systematic review. *Int Orthop*, 2021. 45: 2687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378143/>
364. Schmid, F.A., et al. Erectile dysfunction and penile rehabilitation after pelvic fracture: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2021. 11: e045117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049910/>
365. Chew, P.Y., et al. The Association Between Female Sexual Dysfunction and Sexual Dysfunction in the Male Partner: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2021. 18: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303390/>

366. Seftel, A.D., et al. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract*, 2013. 67: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23082930/>
367. Light, A., et al. Erectile Function Following Surgery for Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*, 2021. 80: 174.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34127315/>
368. Verze, P., et al. The impact of surgery for lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement on both erectile and ejaculatory function: a systematic review. *Int J Impot Res*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996268/>
369. Li, H.J., et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis. *World J Urol*, 2016. 34: 1009.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26546073/>
370. Chung, S.D., et al. A nationwide population-based study on bladder pain syndrome/interstitial cystitis and ED. *Int J Impot Res*, 2013. 25: 224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23552579/>
371. Corona, G., et al. Interplay Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2015. 12: 2291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552599/>
372. Fainberg, J., et al. Erectile Dysfunction is a Transient Complication of Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 664.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026920/>
373. Murray, K.S., et al. A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU Int*, 2015. 116: 190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25430505/>
374. Feng, C., et al. The relationship between erectile dysfunction and open urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2013. 10: 2060.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23656595/>
375. Redmond, E., et al. Comprehensive Prospective Assessment of Patient-reported Outcomes Following Urethroplasty. *Urology*, 2020. 141: 162.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283167/>
376. D'Hulst, P., et al. Patient-reported outcomes after buccal mucosal graft urethroplasty for bulbar urethral strictures: results of a prospective single-centre cohort study. *BJU Int*, 2020. 126: 684.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512634/>
377. Gupta, B.P., et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2011. 171: 1797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21911624/>
378. Gerbild, H., et al. Physical Activity to Improve Erectile Function: A Systematic Review of Intervention Studies. *Sex Med*, 2018. 6: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661646/>
379. Collins, C.E., et al. Improvement in erectile function following weight loss in obese men: the SHEDIT randomized controlled trial. *Obes Res Clin Pract*, 2013. 7: e450.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24459689/>
380. Glina, S., et al. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2013. 10: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22971247/>
381. Vlachopoulos, C., et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J*, 2013. 34: 2034.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23616415/>
382. Cui, Y., et al. The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2014. 11: 1367.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628781/>
383. Cai, X., et al. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*, 2014. 16: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556747/>
384. Rasmussen, L., et al. Cardiovascular drugs and erectile dysfunction - a symmetry analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2015. 80: 1219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094913/>
385. Emanu, J.C., et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016. 10: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808052/>

386. Modh, R.A., et al. Sexual dysfunction after cystectomy and urinary diversion. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980191/>
387. Celentano, V., et al. Sexual dysfunction following rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*, 2017. 32: 1523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497404/>
388. Walz, J., et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*, 2016. 70: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850969/>
389. Capogrosso, P., et al. Erectile Recovery After Radical Pelvic Surgery: Methodological Challenges and Recommendations for Data Reporting. *J Sex Med*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668729/>
390. Salonia, A., et al. Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer-Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*, 2017. 14: 297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262100/>
391. Hunt, A.A., et al. Risk of erectile dysfunction after modern radiotherapy for intact prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647352/>
392. Nols e, A.B., et al. Neglected side effects to curative prostate cancer treatments. *Int J Impot Res*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33318637/>
393. Maggi, M., et al. Psychological impact of different primary treatments for prostate cancer: A critical analysis. *Andrologia*, 2019. 51: e13157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30281167/>
394. Fenton, J.J., et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 2018. 319: 1914.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801018/>
395. Lardas, M., et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 869.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757301/>
396. Donovan, J.L., et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626365/>
397. Volz-Sidiropoulou, E., et al. Factor Analysis of the Expanded Prostate Cancer Index Composite in a Patient Group after Primary (External Beam Radiotherapy and Permanent Iodine-125 Brachytherapy) and Postoperative Radiotherapy for Prostate Cancer. *Curr Urol*, 2008. 2: 122.
<https://www.researchgate.net/publication/232422608>
398. Szymanski, K.M., et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology*, 2010. 76: 1245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350762/>
399. Mottet, N., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568654/>
400. Salonia, A., et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol*, 2012. 62: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575909/>
401. Boyle, H.J., et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*, 2019. 116: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195356/>
402. Sanda, M.G., et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*, 2008. 358: 1250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18354103/>
403. Tal, R., et al. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. *J Sex Med*, 2009. 6: 2538.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515209/>
404. Schauer, I., et al. Have rates of erectile dysfunction improved within the past 17 years after radical prostatectomy? A systematic analysis of the control arms of prospective randomized trials on penile rehabilitation. *Andrology*, 2015. 3: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198796/>

405. Capogrosso, P., et al. Are We Improving Erectile Function Recovery After Radical Prostatectomy? Analysis of Patients Treated over the Last Decade. *Eur Urol*, 2019. 75: 221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237021/>
406. Khoder, W.Y., et al. Do we need the nerve sparing radical prostatectomy techniques (intrafascial vs. interfascial) in men with erectile dysfunction? Results of a single-centre study. *World J Urol*, 2015. 33: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752607/>
407. Ju, I.E., et al. Surgeon Experience and Erectile Function After Radical Prostatectomy: A Systematic Review. *Sex Med Rev*, 2021. 9: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34219004/>
408. Glickman, L., et al. Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy. *J Urol*, 2009. 181: 731.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091349/>
409. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robotassisted radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749850/>
410. Stolzenburg, J.U., et al. Effect of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: An evaluation utilising data from a randomised, double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. *BJU International*, 2015. 116: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25560809/>
411. Haglind, E., et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction after Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*, 2015. 68: 216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770484/>
412. Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*, 2016. 388: 1057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474375/>
413. Isgoren, A., et al. Erectile function outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: is it superior to open retropubic or laparoscopic approach? *Sex Med Rev*, 2014. 2: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784540/>
414. Sember, D.S., et al. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*, 2012. 11: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22330103/>
415. Gaither, T.W., et al. The Natural History of Erectile Dysfunction After Prostatic Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2017. 14: 1071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859870/>
416. Loi, M., et al. Sexual Function in Patients Treated With Stereotactic Radiotherapy For Prostate Cancer: A Systematic Review of the Current Evidence. *J Sex Med*, 2019. 16: 1409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303575/>
417. Fallara, G., et al. Erectile function after focal therapy for localized prostate cancer: a systematic review. *Int J Impot Res*, 2021. 33: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32999435/>
418. Valerio, M., et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 71: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595377/>
419. van der Poel, H.G., et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol*, 2018. 74: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373215/>
420. Hatzichristou, D., et al. Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires. *J Sex Med*, 2016. 13: 1166.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436074/>
421. The Process of Care Consensus Panel. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1999. 11: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10356665/>
422. Althof, S.E., et al. Standard operating procedures for taking a sexual history. *J Sex Med*, 2013. 10: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970717/>
423. Petrone, L., et al. Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2003. 15: 210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12904808/>

424. Mulhall, J.P., et al. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med*, 2007. 4: 1626.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888069/>
425. Beck, A.T., et al., Manual for the Beck depression inventory-II. 1996, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
<https://www.nctsn.org/measures/beck-depression-inventory-second-edition>
426. Davis-Joseph, B., et al. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology*, 1995. 45: 498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7879338/>
427. Ghanem, H.M., et al. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2013. 10: 108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524416/>
428. Buvat, J., et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*, 2010. 7: 1627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20388162/>
429. Bhasin, S., et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 2536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525905/>
430. O'Connor, D.B., et al. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96: E1577.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849522/>
431. Heidenreich, A., et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*, 2014. 65: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24207135/>
432. Maggi, M., et al. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *J Sex Med*, 2013. 10: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524444/>
433. Miner, M., et al. Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. *J Sex Med*, 2012. 9: 641.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372651/>
434. Gazzaruso, C., et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine*, 2011. 40: 273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21861245/>
435. Turek, S.J., et al. Sexual dysfunction as a marker of cardiovascular disease in males with 50 or more years of type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2013. 36: 3222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23780949/>
436. Tanaka, Y., et al. Association of Erectile Dysfunction with Incident Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Med*, 2020. 133: 613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743659/>
437. Vlachopoulos, C., et al. Prediction of cardiovascular events with aortic stiffness in patients with erectile dysfunction. *Hypertension*, 2014. 64: 672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980671/>
438. Omland, T., et al. Relation of Erectile Dysfunction to Subclinical Myocardial Injury. *Am J Cardiol*, 2016. 118: 1821.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780552/>
439. Fang, S.C., et al. Changes in erectile dysfunction over time in relation to Framingham cardiovascular risk in the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *J Sex Med*, 2015. 12-1.
<https://www.researchgate.net/publication/266621050>
440. Nehra, A., et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*, 2012. 87: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22862865/>
441. DeBusk, R., et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol*, 2000. 86: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10913479/>
442. Kostis, J.B., et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol*, 2005. 96: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16018863/>
443. Zou, Z., et al. The Role of Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity (NPTR) Monitoring in the Diagnosis of Psychogenic Erectile Dysfunction: A Review. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612976/>

444. Qin, F., et al. Advantages and limitations of sleep-related erection and rigidity monitoring: a review. *Int J Impot Res*, 2018. 30: 192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855552/>
445. Hatzichristou, D.G., et al. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol*, 1999. 36: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10364657/>
446. Sikka, S.C., et al. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med*, 2013. 10: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970798/>
447. Pathak, R.A., et al. Novel Evidence-Based Classification of Cavernous Venous Occlusive Disease. *J Urol*, 2016. 196: 1223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27164516/>
448. Capogrosso, P., et al. Low-Intensity Shock Wave Therapy in Sexual Medicine-Clinical Recommendations from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*, 2019. 16: 1490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447380/>
449. Glina, S., et al. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). *J Sex Med*, 2013. 10: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22971225/>
450. Wang, T.D., et al. Clinical and Imaging Outcomes up to 1 Year Following Balloon Angioplasty for Isolated Penile Artery Stenoses in Patients With Erectile Dysfunction: The PERFECT-2 Study. *J Endovasc Ther*, 2016. 23: 867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27629440/>
451. Li, K., et al. The Relationships of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Erectile Function and General Psychological Health. *Sex Med*, 2021. 9: 100386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273785/>
452. Nguyen, H.M.T., et al. Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors. *Sex Med Rev*, 2017. 5: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642047/>
453. Carvalho, J., et al. The Relationship Between COVID-19 Confinement, Psychological Adjustment, and Sexual Functioning, in a Sample of Portuguese Men and Women. *J Sex Med*, 2021. 18: 1191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116985/>
454. McCabe, M.P., et al. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? *J Sex Med*, 2014. 11: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251371/>
455. Rosen, R.C., et al. Men with Sexual Problems and Their Partners: Findings from the International Survey of Relationships. *Arch Sex Behav*, 2016. 45: 159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26228991/>
456. Walther, A., et al. Psychobiological Protective Factors Modifying the Association Between Age and Sexual Health in Men: Findings From the Men's Health 40+ Study. *Am J Mens Health*, 2017. 11: 737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413941/>
457. Tavares, I.M., et al. The Role of Cognitive Processing Factors in Sexual Function and Dysfunction in Women and Men: A Systematic Review. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402763/>
458. Ejder Apay, S., et al. The Sexual Beliefs of Turkish Men: Comparing the Beliefs of Men With and Without Erectile Dysfunction. *J Sex Marital Ther*, 2015. 41: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25256444/>
459. Rowland, D.L., et al. Self-efficacy as a relevant construct in understanding sexual response and dysfunction. *J Sex Marital Ther*, 2015. 41: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24328698/>
460. Brotto, L., et al. Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med*, 2016. 13: 538.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045257/>
461. Giuri, S., et al. Cognitive Attentional Syndrome and Metacognitive Beliefs in Male Sexual Dysfunction: An Exploratory Study. *Am J Mens Health*, 2017. 11: 592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283433/>
462. Derogatis, L.R., et al. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med*, 1983. 13: 595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6622612/>

463. Nobre, P.J., et al. Dysfunctional sexual beliefs as vulnerability factors to sexual dysfunction. *J Sex Res*, 2006. 43: 68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16817069/>
464. Nobre, P.J., et al. Sexual modes questionnaire: measure to assess the interaction among cognitions, emotions, and sexual response. *J Sex Res*, 2003. 40: 368.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14735411/>
465. Parent, M.C., et al. Heterosexual Self-Presentation, Identity Management, and Sexual Functioning Among Men Who Have Sex with Men. *Arch Sex Behav*, 2021. 50: 3155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34462841/>
466. Fruhauf, S., et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Sex Behav*, 2013. 42: 915.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23559141/>
467. Montorsi, F., et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*, 2010. 7: 3572.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040491/>
468. Hatzichristou, D., et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. *J Sex Med*, 2010. 7: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092443/>
469. Hatzimouratidis, K., et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*, 2016. 13: 465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045254/>
470. Moyad, M.A., et al. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15123406/>
471. Williams, P., et al. Men's beliefs about treatment for erectile dysfunction-what influences treatment use? A systematic review. *Int J Impot Res*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32231275/>
472. Yuan, J., et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*, 2013. 63: 902.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23395275/>
473. Salonia, A., et al. Sildenafil in erectile dysfunction: a critical review. *Curr Med Res Opin*, 2003. 19: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12841917/>
474. Lue, T.F. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 2000. 342: 1802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10853004/>
475. Goldstein, I., et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 338: 1397.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9580646/>
476. Moncada, I., et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol*, 2004. 46: 357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306108/>
477. Giuliano, E., et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract*, 2010. 64: 240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19900167/>
478. Tsertsvadze, A., et al. Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. *Urology*, 2009. 74: 831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19592078/>
479. Goldstein, I., et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol*, 2002. 167: 1197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11905901/>
480. Goldstein, I., et al. Efficacy and Safety of Sildenafil by Age in Men With Erectile Dysfunction. *J Sex Med*, 2016. 13: 852.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114196/>
481. Curran, M., et al. Tadalafil. *Drugs*, 2003. 63: 2203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14498756/>
482. Bella, A.J., et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Curr Urol Rep*, 2003. 4: 472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14622501/>
483. Ventimiglia, E., et al. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Saf*, 2016. 15: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26752541/>

484. Chen, L., et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: A trade-off network meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817916/>
485. Zhou, Z., et al. Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared With Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction. *Sexual medicine*, 2019. 7: 282.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307951/>
486. Paduch, D.A., et al. Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies. *BJU Int*, 2013. 111: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23356749/>
487. Wang, Y., et al. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms*, 2018. 10: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341503/>
488. Gacci, M., et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*, 2016. 70: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806655/>
489. Roehrborn, C.G., et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) combined responders to tadalafil after 12 weeks of treatment. *BJU Int*, 2016. 118: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765325/>
490. Keating, G.M., et al. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs*, 2003. 63: 2673.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14636086/>
491. Capogrosso, P., et al. Time of onset of vardenafil orodispersible tablet in a real-life setting - looking beyond randomized clinical trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017. 10: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129714/>
492. Chung, E., et al. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin Pharmacother*, 2011. 12: 1341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21548725/>
493. Sanford, M. Vardenafil orodispersible tablet. *Drugs*, 2012. 72: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22191797/>
494. Debruyne, F.M., et al. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. *J Sex Med*, 2011. 8: 2912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883954/>
495. Gittelman, M., et al. The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*, 2010. 64: 594.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456213/>
496. Sperling, H., et al. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010. 7: 1497.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20233275/>
497. Wang, R., et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med*, 2012. 9: 2122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759639/>
498. Kyle, J.A., et al. Avanafil for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother*, 2013. 47: 1312.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24259695/>
499. Goldstein, I., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2012. 9: 1122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22248153/>
500. Hellstrom, W.J., et al. Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *J Urol*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25591992/>
501. Wang, H., et al. The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2014. 30: 1565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24701971/>
502. Corona, G., et al. The safety and efficacy of Avanafil, a new 2nd generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2016. 15: 237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26646748/>
503. Mulhall, J.P., et al. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol*, 2013. 189: 2229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219537/>

504. Madeira, C.R., et al. Efficacy and safety of oral phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction: a network meta-analysis and multicriteria decision analysis. *World J Urol*, 2021. 39: 953.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388784/>
505. Burns, P.R., et al. Treatment satisfaction of men and partners following switch from on-demand phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy to tadalafil 5mg once daily. *J Sex Med*, 2015. 12: 720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25615445>
506. Behr-Roussel, D., et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol*, 2005. 47: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15582254/>
507. Ferrini, M.G., et al. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology*, 2006. 68: 429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904479/>
508. Ferrini, M.G., et al. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. *Biol Reprod*, 2007. 76: 915.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287493/>
509. Kovanecz, I., et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int*, 2008. 101: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888043/>
510. Vignozzi, L., et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. *J Sex Med*, 2006. 3: 419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16681467/>
511. Brock, G., et al. Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil On Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. *J Sex Med*, 2016. 13: 860.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114197/>
512. Porst, H., et al. Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. *Eur Urol*, 2014. 65: 455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119319/>
513. Buvat, J., et al. Continuation and effectiveness of tadalafil once daily during a 6-month observational study in erectile dysfunction: the EDAT study. *Int J Clin Pract*, 2014. 68: 1087.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123817/>
514. Kloner, R.A., et al. Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. *Sex Med Rev*, 2018. 6: 583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960874/>
515. Swearingen, D., et al. Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. *Drugs Context*, 2013. 2013: 212248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24432037/>
516. Gur, S., et al. Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as firstline therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Curr Drug Metab*, 2013. 14: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140258/>
517. Corona, G., et al. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest*, 2008. 31: 799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18997493/>
518. Kloner, R.A. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. *Clin Cardiol*, 2004. 27: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15115192/>
519. Pickering, T.G., et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens*, 2004. 17: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15607620/>
520. Satake, N., et al. Potentiating effect of nicorandil, an antianginal agent, on relaxation induced by isoproterenol in isolated rat aorta: involvement of cyclic GMP-inhibitable cyclic AMP phosphodiesterase. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995. 25: 489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7769818/>
521. Adamou, C., et al. The hemodynamic interactions of combination therapy with α -blockers and phosphodiesterase-5 inhibitors compared to monotherapy with α -blockers: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2020. 52: 1407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240459/>

522. McCullough, A.R., et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology*, 2002. 60: 28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12414331/>
523. Hatzichristou, D., et al. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and followup: a study on 100 non-responders. *Eur Urol*, 2005. 47: 518.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774252/>
524. Forgue, S.T., et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2006. 61: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487221/>
525. Nichols, D.J., et al. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol*, 2002. 53 Suppl 1: 5S.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11879254/>
526. Rosen, R.C., et al. Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. *J Sex Med*, 2004. 1: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422974/>
527. Montorsi, F., et al. Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med*, 2004. 1: 168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422971/>
528. Padma-Nathan, H., et al. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*, 2003. 62: 400.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12946731/>
529. Rajagopalan, P., et al. Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol*, 2003. 43: 260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12638394/>
530. Gruenewald, I., et al. Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. *Eur Urol*, 2006. 50: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16527391/>
531. Hatzimouratidis, K., et al. Treatment strategy for “non-responders” to tadalafil and vardenafil: a reallife study. *Eur Urol*, 2006. 50: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16564127/>
532. Park, N.C., et al. Treatment Strategy for Non-Responders to PDE5 Inhibitors. *World J Mens Health*, 2013. 31: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658863/>
533. Porst, H., et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2013. 10: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23343170/>
534. Mostafa, T., et al. Effect of Genetic Polymorphism on the Response to PDE5 Inhibitors in Patients With Erectile Dysfunction: A Systematic Review and a Critical Appraisal. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 573.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32636154/>
535. Marchal Escalona, C., et al. PDE5A Polymorphisms Influence on Sildenafil Treatment Success. *J Sex Med*, 2016. 13: 1104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27235284/>
536. Azevedo, A.M.M., et al. Relationship between asymmetric dimethylarginine, nitrite and genetic polymorphisms: Impact on erectile dysfunction therapy. *Nitric Oxide*, 2017. 71: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074293/>
537. Lacchini, R., et al. Influence of arginase polymorphisms and arginase levels/activity on the response to erectile dysfunction therapy with sildenafil. *Pharmacogenomics J*, 2018. 18: 238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374859/>
538. Mulhall, J.P., et al. The 2018 Revision to the Process of Care Model for Management of Erectile Dysfunction. *J Sex Med*, 2018. 15: 1434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057278/>
539. Corona, G., et al. First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis. *Andrology*, 2016. 4: 1002.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27636710/>
540. Corona, G., et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med*, 2014. 11: 1577.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24697970/>

541. Eardley, I., et al. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. *BJU Int*, 2007. 100: 122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17552960/>
542. Hatzimouratidis, K., et al. Psychosocial outcomes after initial treatment of erectile dysfunction with tadalafil once daily, tadalafil on demand or sildenafil citrate on demand: results from a randomized, open-label study. *Int J Impot Res*, 2014. 26: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24784894/>
543. Liao, X., et al. Comparative efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction in diabetic men: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol*, 2019. 37: 1061.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523399/>
544. Mykoniatis, I., et al. Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2021. 4: e2036337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599772/>
545. Cui, H., et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia*, 2015. 47: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24387078/>
546. Anaissie, J., et al. Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review. *Res Rep Urol*, 2016. 8: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27536559/>
547. Rooney, M., et al. Long-term, multicenter study of the safety and efficacy of topical alprostadil cream in male patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2009. 6: 520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138370/>
548. Padma-Nathan, H., et al. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. *Urology*, 2006. 68: 386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904458/>
549. Cai, T., et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical trial. *Int J Impot Res*, 2019. 31: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30323234/>
550. Padma-Nathan, H., et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med*, 1997. 336: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8970933/>
551. Costa, P., et al. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs*, 2012. 72: 2243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23170913/>
552. Mulhall, J.P., et al. Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. *Urology*, 2001. 58: 262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11489714/>
553. Shabsigh, R., et al. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology*, 2000. 55: 109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654905/>
554. Chung, E., et al. Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open-label single-arm prospective clinical trial. *BJU international*, 2015. 5: 46.
555. Gruenwald, I., et al. Shockwave treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*, 2013. 5: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23554844/>
556. Gruenwald, I., et al. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med*, 2012. 9: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008059/>
557. Olsen, A.B., et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scandinavian J Urol*, 2015. 49: 329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470423/>
558. Vardi, Y., et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol*, 2010. 58: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451317/>

559. Kitrey, N.D., et al. Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. *J Urol*, 2016. 195: 1550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694904/>
560. Hisasue, S., et al. Impact of aging and comorbidity on the efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction. *Int J Urol*, 2016. 23: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501992/>
561. Fode, M., et al. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough? *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741629/>
562. Sokolakis, I., et al. Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Impot Res*, 2019. 31: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664671/>
563. Porst, H. Review of the Current Status of Low Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (Li-ESWT) in Erectile Dysfunction (ED), Peyronie's Disease (PD), and Sexual Rehabilitation After Radical Prostatectomy With Special Focus on Technical Aspects of the Different Marketed ESWT Devices Including Personal Experiences in 350 Patients. *Sex Med Rev*, 2021. 9: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499189/>
564. Kalyvianakis, D., et al. Low-intensity shockwave therapy (LiST) for erectile dysfunction: a randomized clinical trial assessing the impact of energy flux density (EFD) and frequency of sessions. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474753/>
565. Kalyvianakis, D., et al. Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. *J Sex Med*, 2017. 14: 891.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673433/>
566. Bechara, A., et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction in Patients Who Do Not Respond to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Sex Med*, 2016. 4: e225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444215/>
567. Vinay, J., et al. Penile low intensity shock wave treatment for PDE5I refractory erectile dysfunction: a randomized double-blind sham-controlled clinical trial. *World J Urol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696128/>
568. Lu, Z., et al. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321373/>
569. Chung, E., et al. Evaluation of Long-Term Clinical Outcomes and Patient Satisfaction Rate Following Low Intensity Shock Wave Therapy in Men With Erectile Dysfunction: A Minimum 5-Year Follow-Up on a Prospective Open-Label Single-Arm Clinical Study. *Sex Med*, 2021. 9: 100384.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34126432/>
570. Baccaglini, W., et al. The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial. *J Sex Med*, 2020. 17: 688.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007430/>
571. Ladegaard, P.B.J., et al. Erectile Dysfunction A Prospective Randomized Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (LI-ESWT) in Men With Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy. *Sex Med*, 2021. 9: 100338.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789173/>
572. Fojecki, G.L., et al. Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction-A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Sex Med*, 2017. 14: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27938990/>
573. Campbell, J.D., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials that assess the efficacy of low-intensity shockwave therapy for the treatment of erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*, 2019. 11: 1756287219838364.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956690/>
574. Dewitte, M., et al. A Psychosocial Approach to Erectile Dysfunction: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *Sexual Medicine*, 2021. 9: 100434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34626919/>
575. Bossio, J.A., et al. Mindfulness-Based Group Therapy for Men With Situational Erectile Dysfunction: A Mixed-Methods Feasibility Analysis and Pilot Study. *J Sex Med*, 2018. 15: 1478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297094/>

576. Tajar, A., et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97: 1508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419720/>
577. Rizk, P.J., et al. Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. *Curr Opin Urol*, 2017. 27: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816715/>
578. Levine, L.A., et al. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 2001. 28: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402585/>
579. Yuan, J., et al. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. *Int J Impot Res*, 2010. 22: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410903/>
580. Cookson, M.S., et al. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol*, 1993. 149: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8426404/>
581. Lewis, R.W., et al. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol*, 1997. 15: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9066099/>
582. Trost, L.W., et al. External Mechanical Devices and Vascular Surgery for Erectile Dysfunction. *J Sex Med*, 2016. 13: 1579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27770853/>
583. Pajovic, B., et al. Vacuum erection device in treatment of organic erectile dysfunction and penile vascular differences between patients with DM type I and DM type II. *Aging Male*, 2017. 20: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27690728/>
584. Eardley, I., et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010. 7: 524.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092451/>
585. Coombs, P.G., et al. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int*, 2012. 110: 1787.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564343/>
586. Kattan, S., et al. Double-blind, cross-over study comparing prostaglandin E1 and papaverine in patients with vasculogenic impotence. *Urology*, 1991. 37: 516.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2038782/>
587. Lakin, M.M., et al. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol*, 1990. 143: 1138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2342174/>
588. Moriel, E.Z., et al. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol*, 1993. 149: 1299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8386779/>
589. Gupta, R., et al. Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. *J Urol*, 1997. 157: 1681.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112505/>
590. Sundaram, C.P., et al. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology*, 1997. 49: 932.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187703/>
591. Seyam, R., et al. A prospective randomized study to optimize the dosage of trimix ingredients and compare its efficacy and safety with prostaglandin E1. *Int J Impot Res*, 2005. 17: 346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772683/>
592. Vardi, Y., et al. Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. *J Urol*, 2000. 163: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647656/>
593. Porst, H., et al. Intracavernous Alprostadil Alfadex--an effective and well tolerated treatment for erectile dysfunction. Results of a long-term European study. *Int J Impot Res*, 1998. 10: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9884918/>
594. Duncan, C., et al. Erectile dysfunction: a global review of intracavernosal injectables. *World J Urol*, 2019. 37: 1007.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895359/>
595. Buvat, J., et al. Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol*, 1998. 159: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400450/>

596. Mulhall, J.P., et al. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. *J Urol*, 1997. 158: 1752.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9334594/>
597. Bechara, A., et al. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *J Urol*, 1997. 157: 2132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146599/>
598. McMahon CG, et al. A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence. *J Urol*, 1999. 162.
<https://www.karger.com/Article/Pdf/475407>
599. Dinsmore, W.W., et al. Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. *BJU Int*, 2008. 102: 933.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485029/>
600. McMahon, C.G., et al. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol*, 1999. 162: 1992.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569554/>
601. Kim, J.H., et al. Mesenchymal stem cell-based gene therapy for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26888355/>
602. Patel, D.P., et al. Emerging Treatments for Erectile Dysfunction: a Review of Novel, Non-surgical Options. *Curr Urol Rep*, 2019. 20: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31214818/>
603. Matz, E.L., et al. Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 321.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631980/>
604. Yu, B., et al. Advances in Gene Therapy for Erectile Dysfunction: Promises and Challenges. *Curr Gene Ther*, 2018. 18: 351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30289066/>
605. Scott, S., et al. Platelet-Rich Plasma and Treatment of Erectile Dysfunction: Critical Review of Literature and Global Trends in Platelet-Rich Plasma Clinics. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833169/>
606. Epifanova, M.V., et al. Platelet-Rich Plasma Therapy for Male Sexual Dysfunction: Myth or Reality? *Sex Med Rev*, 2020. 8: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898594/>
607. Lokeshwar, S.D., et al. A Systematic Review of Human Trials Using Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640911/>
608. Towe, M., et al. The use of combination regenerative therapies for erectile dysfunction: rationale and current status. *Int J Impot Res*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253869/>
609. Epifanova M, et al. Combined therapy for treating erectile dysfunction: First results on the use of low intensity extracorporeal shock wave therapy and platelet-rich plasma. *BJU Int*, 2019. 123: (Suppl. 3) 25.
<https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.14730>
610. Banno JJ, et al. The efficacy of platelet-rich plasma (PRP) as a supplemental therapy for the treatment of erectile dysfunction (ED): Initial outcomes. *J Sex Med*, 2017. 14.
[https://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095\(16\)31017-7/fulltext](https://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095(16)31017-7/fulltext)
611. Chalyj, M.E., et al. [The effectiveness of intracavernous autologous platelet-rich plasma in the treatment of erectile dysfunction]. *Urologia*, 2015: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26665770/>
612. Ruffo, A., et al. Effectiveness and safety of Platelet rich Plasma (PrP) cavernosal injections plus external shock wave treatment for penile erectile dysfunction: First results from a prospective, randomized, controlled, interventional study. *Eur Urol Supplements*, 2019. 18: e1622.
<https://www.researchgate.net/publication/331786056>
613. Matz, E.L., et al. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. *Investig Clin Urol*, 2018. 59: 61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333517/>
614. Alkhayal, S., et al. PO-01-091 Platelet rich plasma penile rejuvenation as a treatment for erectile dysfunction: An update. *J Sex Med*, 2019. 16: S71.
<https://www.pollockclinics.com/wp-content/uploads/2019/12/8-pollock-jl-sex-med-2019-plateletrich-plasma-penile.pdf>

615. Poullos, E., et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med*, 2021. 18: 926.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33906807/>
616. Oudelaar, B.W., et al. Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *Am J Sports Med*, 2019. 47: 479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337592/>
617. Alkandari, M.H., et al. Platelet-Rich Plasma Injections for Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease: A Systematic Review of Evidence. *Sex Med Rev*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34219010/>
618. Mazzucco, L., et al. Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateletex and one manual procedure. *Vox Sang*, 2009. 97: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19392780/>
619. Lee, H.W., et al. Ginseng for Erectile Dysfunction: A Cochrane Systematic Review. *World J Mens Health*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34169686/>
620. Xu, J., et al. Association between folic acid, homocysteine, vitamin B12 and erectile dysfunction-A cross-sectional study. *Andrologia*, 2021. 53: e14234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34498733/>
621. Jo, J.K., et al. Effect of Starting Penile Rehabilitation with Sildenafil Immediately after Robot- Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy on Erectile Function Recovery: A Prospective Randomized Trial. *J Urol*, 2018. 199: 1600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307683/>
622. Montorsi, F., et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2008. 54: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640769/>
623. Montorsi, F., et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). *Eur Urol*, 2014. 65: 587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169081/>
624. Montorsi, F., et al. Exploratory Decision-Tree Modeling of Data from the Randomized REACTT Trial of Tadalafil Versus Placebo to Predict Recovery of Erectile Function After Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2016. 70: 529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947602/>
625. Montorsi, F., et al. Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data. *J Sex Med*, 2005. 2: 658.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422824/>
626. Schwartz, E.J., et al. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 2004. 171: 771.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713808/>
627. Padma-Nathan, H., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res*, 2008. 20: 479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650827/>
628. Kim, D.J., et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile function. *Andrology*, 2016. 4: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663669/>
629. Montorsi, F., et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2004. 172: 1036.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311032/>
630. Patel, H.R., et al. Effects of tadalafil treatment after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: quality of life, psychosocial outcomes, and treatment satisfaction results from a randomized, placebo-controlled phase IV study. *BMC Urol*, 2015. 15: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879460/>
631. Brock, G., et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 2003. 170: 1278.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501741/>
632. Nehra, A., et al. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 2067.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879836/>

633. Philippou, Y.A., et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 10: Cd012414.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352488/>
634. Montorsi, F., et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol*, 1997. 158: 1408.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302132/>
635. Raina, R., et al. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU Int*, 2007. 100: 1317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17850385/>
636. Raina, R., et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *Int J Impot Res*, 2006. 18: 77.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16107868/>
637. Nason, G.J., et al. Efficacy of vacuum erectile devices (VEDs) after radical prostatectomy: the initial Irish experience of a dedicated VED clinic. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27225711/>
638. Hellstrom, W.J., et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010. 7: 501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092450/>
639. Tal, R., et al. Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: analysis of the SEERMedicare database. *J Sex Med*, 2011. 8: 1797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21426495/>
640. Sridhar, A.N., et al. Recovery of Baseline Erectile Function in Men Following Radical Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: A Prospective Analysis Using Validated Measures. *J Sex Med*, 2016. 13: 435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944466/>
641. Qin, F., et al. The Early Use of Vacuum Therapy for Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Mens Health*, 2018. 12: 2136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182794/>
642. Sari Motlagh, R., et al. Penile Rehabilitation Strategy after Nerve Sparing Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Urol*, 2021. 205: 1018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443457/>
643. Feng, D., et al. Generating comprehensive comparative evidence on various interventions for penile rehabilitation in patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Androl Urol*, 2021. 10: 109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532301/>
644. Wong, C., et al. A Systematic Review of Pelvic Floor Muscle Training for Erectile Dysfunction After Prostatectomy and Recommendations to Guide Further Research. *J Sex Med*, 2020. 17: 737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029399/>
645. Sohn, M., et al. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med*, 2013. 10: 172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23171072/>
646. Antonini, G., et al. Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: Evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. *Int J Impot Res*. 2016. 28: 4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26657316/>
647. Bajic, P., et al. Etiology of Erectile Dysfunction and Duration of Symptoms in Patients Undergoing Penile Prosthesis: A Systematic Review. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278064/>
648. Muneer, A., et al. UK practice for penile prosthesis surgery: baseline analysis of the British Association of Urological Surgeons (BAUS) Penile Prosthesis Audit. *BJU Int*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869902/>
649. Martinez-Salamanca, J.L., et al. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med*, 2011. 8: 1880.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21492405/>
650. Montague, D.K. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 2011. 38: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621088/>

651. Casabe, A.R., et al. Satisfaction assessment with malleable prosthetic implant of Spectra (AMS) and Genesis (Coloplast) models. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557609/>
652. Mulcahy, J.J., et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2004. 1: 98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422990/>
653. Montague, D.K., et al. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am*, 2001. 28: 355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402587/>
654. Palmisano, F., et al. Comparison of Infrapubic vs Penoscrotal Approaches for 3-Piece Inflatable Penile Prosthesis Placement: Do We Have a Winner? *Sex Med Rev*, 2018. 6: 631.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730314/>
655. Bettocchi, C., et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. *J Sex Med*, 2010. 7: 304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758282/>
656. Chung, E., et al. Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. *World J Urol*, 2013. 31: 591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457032/>
657. Falcone, M., et al. Prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. *Urology*, 2013. 82: 373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791218/>
658. Henry, G.D., et al. A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. *J Sex Med*, 2012. 9: 1715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22568579/>
659. Kim, D.S., et al. AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at longterm follow-up. *J Sex Med*, 2010. 7: 2602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20384938/>
660. Lux, M., et al. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J Urol*, 2007. 177: 262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17162061/>
661. Natali, A., et al. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med*, 2008. 5: 1503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18410306/>
662. Otero, J.R., et al. Comparison of the patient and partner satisfaction with 700CX and Titan penile prostheses. *Asian J Androl*, 2017. 19: 321.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806085/>
663. Chierigo, F., et al. Long-Term Follow-Up After Penile Prosthesis Implantation-Survival and Quality of Life Outcomes. *J Sex Med*, 2019. 16: 1827.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501062/>
664. Lee, D., et al. Simultaneous penile prosthesis and male sling/artificial urinary sphincter. *Asian J Androl*, 2013. 15: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23202702/>
665. Lee, D., et al. Combination surgery for erectile dysfunction and male incontinence. *Curr Urol Rep*, 2011. 12: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21956147/>
666. Segal, R.L., et al. Combined inflatable penile prosthesis-artificial urinary sphincter implantation: no increased risk of adverse events compared to single or staged device implantation. *J Urol*, 2013. 190: 2183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23831315/>
667. Pisano, F., et al. The importance of psychosexual counselling in the re-establishment of organic and erotic functions after penile prosthesis implantation. *Int J Impot Res*, 2015. 27: 197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268774/>
668. Carson, C.C., et al. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. *J Urol*, 2000. 164: 376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893589/>
669. Wilson, S.K., et al. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol*, 1999. 162: 715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458350/>
670. Mandava, S.H., et al. Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2012. 188: 1855.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999690/>

671. Trost, L.W., et al. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices*, 2013. 10: 353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23668707/>
672. Chung, E., et al. A Worldwide Survey on Peyronie's Disease Surgical Practice Patterns Among Surgeons. *The J Sex Med*, 2018. 15: 568.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550462/>
673. Mahon, J., et al. Infectious Adverse Events Following the Placement of a Penile Prosthesis: A Systematic Review. *Sexual medicine reviews*, 2019: S2050.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519461/>
674. Carson, C.C., 3rd, et al. Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of followup. *J Urol*, 2011. 185: 614.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168870/>
675. Darouiche, R.O., et al. North American consensus document on infection of penile prostheses. *Urology*, 2013. 82: 937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958508/>
676. Serefoglu, E.C., et al. Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. *J Sex Med*, 2012. 9: 2182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759917/>
677. Zargaroff, S., et al. National trends in the treatment of penile prosthesis infections by explantation alone vs. immediate salvage and reimplantation. *J Sex Med*, 2014. 11: 1078.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628707/>
678. Pineda, M., et al. Penile Prosthesis Infections-A Review of Risk Factors, Prevention, and Treatment. *Sex Med Rev*, 2016. 4: 389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27872031/>
679. Dropkin, B.M., et al. Antibiotics and Inflatable Penile Prosthesis Insertion: A Literature Review. *Sex Med Rev*, 2021. 9: 174.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631811/>
680. Bode, L.G., et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*, 2010. 362: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20054045/>
681. Christodoulidou, M., et al. Infection of Penile Prostheses in Patients with Diabetes Mellitus. *Surg Infect (Larchmt)*, 2016. 17: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426099/>
682. Hatzimouratidis, K., et al. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol*, 2012. 62: 543.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658761/>
683. Henry, G.D., et al. An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. *J Sex Med*, 2012. 9: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22082149/>
684. Levine, L.A., et al. Standard operating procedures for Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2013. 10: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23211057/>
685. Lipsky, M.J., et al. Diabetes Is a Risk Factor for Inflatable Penile Prosthesis Infection: Analysis of a Large Statewide Database. *Sex Med*, 2019. 7: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674445/>
686. Canguven, O., et al. Is HbA1c level of diabetic patients associated with penile prosthesis implantation infections? *Aging Male*, 2018: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523037/>
687. Towe, M., et al. Impact of Antimicrobial Dipping Solutions on Postoperative Infection Rates in Patients With Diabetes Undergoing Primary Insertion of a Coloplast Titan Inflatable Penile Prosthesis. *J Sex Med*, 2020. 17: 2077.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807707/>
688. Cihan, A., et al. The relationship between premature ejaculation and hyperthyroidism. *J Urol*, 2009. 181: 1273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185321/>
689. Mulcahy, J.J. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol*, 2000. 163: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647660/>
690. Gross, M.S., et al. The Malleable Implant Salvage Technique: Infection Outcomes after Mulcahy Salvage Procedure and Replacement of Infected Inflatable Penile Prosthesis with Malleable Prosthesis. *J Urol*, 2016. 195: 694.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343986/>

691. Habous, M., et al. Conservative Therapy is an Effective Option in Patients With Localized Infection After Penile Implant Surgery. *J Sex Med*, 2016. 13: 972.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27162191/>
692. Levine, L.A., et al. Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations From the International Consultation on Sexual Medicine. *J Sex Med*, 2016. 13: 489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045255/>
693. Scherzer, N.D., et al. Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. *Sexual medicine reviews*, 2019. 7: 349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033128/>
694. Hebert, K., et al. Acute Post-Inflatable Penile Prosthesis Glans Ischemia: Review of Incidence, Pathophysiology, and Management Recommendations. *The J Sex Med*, 2019. 16: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509507/>
695. Akakpo, W., et al. Critical Analysis of Satisfaction Assessment After Penile Prosthesis Surgery. *Sex Med Rev*, 2017. 5: 244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143706/>
696. Atri, E., et al. A Comparison Between AMS 700 and Coloplast Titan: A Systematic Literature Review. *Cureus*, 2020. 12: e11350.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304685/>
697. Althof, S.E., et al. Contemporary Management of Disorders of Male Orgasm and Ejaculation. *Urology*, 2016. 93: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921646/>
698. Gao, J., et al. The impact of intravaginal ejaculatory latency time and erectile function on anxiety and depression in the four types of premature ejaculation: A large cross-sectional study in a chinese population. *J Sex Med*, 2014. 11: 521.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24274171/>
699. Kempeneers, P., et al. Sexual Cognitions, Trait Anxiety, Sexual Anxiety, and Distress in Men With Different Subtypes of Premature Ejaculation and in Their Partners. *J Sex Marital Ther*, 2018. 44: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29161211/>
700. Rajkumar, R.P., et al. The association of anxiety with the subtypes of premature ejaculation: A chart review. *rim Care Companion CNS Disord*, 2014. 16: 10.4088.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25664211/>
701. Ventus, D., et al. No Evidence for Long-Term Causal Associations Between Symptoms of Premature Ejaculation and Symptoms of Anxiety, Depression, and Sexual Distress in a Large, Population- Based Longitudinal Sample. *J Sex Res*, 2017. 54: 264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27982691/>
702. Yang, Y., et al. Correlations and stratification analysis between premature ejaculation and psychological disorders. *Andrologia*, 2019: e13315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090231/>
703. Wiggins, A., et al. The Penile Sensitivity Ratio: A Novel Application of Biothesiometry to Assess Changes in Penile Sensitivity. *J Sex Med*, 2019. 16: 447.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773499/>
704. Chen, X., et al. Penile sensory thresholds in subtypes of premature ejaculation: implications of comorbid erectile dysfunction. *Asian J Androl*, 2018. 20: 330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405168/>
705. Guo, L., et al. Significance of penile hypersensitivity in premature ejaculation. *Sci Rep*, 2017. 7: 10441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874780/>
706. Xia, J.D., et al. A reassessment of penile sensory pathways and effects of prilocaine-lidocaine cream in primary premature ejaculation. *Int J Impot Res*, 2014. 26: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24572995/>
707. Salonia, A., et al. Quantitative sensory testing of peripheral thresholds in patients with lifelong premature ejaculation: a case-controlled study. *J Sex Med*, 2009. 6: 1755.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19453912/>
708. Xin, Z.C., et al. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol*, 1997. 158: 451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224321/>
709. Xin, Z.C., et al. Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol*, 1996. 156: 979.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8709378/>

710. Khan, H.L., et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotypes and trinucleotide repeats of androgen receptor exert a combinatorial effect on hormonal milieu in patients with lifelong premature ejaculation. *Andrology*, 2018. 6: 916.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30019487/>
711. Roaiah, M.F., et al. Study of the prevalence of 5 HT-2C receptor gene polymorphisms in Egyptian patients with lifelong premature ejaculation. *Andrologia*, 2018. 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730747/>
712. Janssen, P.K., et al. The 5-HT2C receptor gene Cys23Ser polymorphism influences the intravaginal ejaculation latency time in Dutch Caucasian men with lifelong premature ejaculation. *Asian J Androl*, 2014. 16: 607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799636/>
713. Janssen, P.K., et al. The 5-HT(1)A receptor C(1019)G polymorphism influences the intravaginal ejaculation latency time in Dutch Caucasian men with lifelong premature ejaculation. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014. 121: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440118/>
714. Hsieh, J.T., et al. The activation of peripheral 5-HT1A receptors can inhibit seminal vesicle contraction: an in vivo animal study. *Urology*, 2011. 78: 376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21676447/>
715. Janssen, P.K., et al. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med*, 2009. 6: 276.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19170855/>
716. Waldinger, M.D., et al. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I--validity of DSM-IV-TR. *J Sex Med*, 2006. 3: 682.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839325/>
717. Waldinger, M.D., et al. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II--proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med*, 2006. 3: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839326/>
718. Waldinger, M.D., et al. Method and design of drug treatment research of subjective premature ejaculation in men differs from that of lifelong premature ejaculation in males: proposal for a new objective measure (part 1). *Int J Impot Res*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30647430/>
719. Waldinger, M.D. The pathophysiology of lifelong premature ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652215/>
720. Carani, C., et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90: 6472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16204360/>
721. Corona, G., et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol*, 2004. 46: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15474272/>
722. McMahon, C.G., et al. The pathophysiology of acquired premature ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652216/>
723. Symonds, T., et al. Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. *Int J Impot Res*, 2007. 19: 521.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17568761/>
724. Verze, P., et al. Premature Ejaculation Among Italian Men: Prevalence and Clinical Correlates From an Observational, Non-Interventional, Cross-Sectional, Epidemiological Study (IPER). *Sexual medicine*, 2018. 6: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803639/>
725. Sihotang, R.C., et al. Premature ejaculation in patients with lower urinary tract symptoms: a systematic review. *Int J Impot Res*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393845/>
726. Richardson, D., et al. Premature ejaculation--does country of origin tell us anything about etiology? *J Sex Med*, 2005. 2: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422845/>
727. Waldinger, M.D., et al. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet*, 1998. 8: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9564687/>

728. Janssen, P.K., et al. Measurement errors in polymerase chain reaction are a confounding factor for a correct interpretation of 5-HTTLPR polymorphism effects on lifelong premature ejaculation: a critical analysis of a previously published meta-analysis of six studies. *PLoS One*, 2014. 9: e88031.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595335/>
729. Jern, P., et al. A reassessment of the possible effects of the serotonin transporter gene linked polymorphism 5-HTTLPR on premature ejaculation. *Arch Sex Behav*, 2013. 42: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22810993/>
730. Jern, P., et al. Preliminary Evidence for an Association Between Variants of the Catechol-OMethyltransferase (COMT) Gene and Premature Ejaculation. *J Sex Med*, 2017. 14: 1558.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198511/>
731. Screponi, E., et al. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology*, 2001. 58: 198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11489699/>
732. Shamloul, R., et al. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med*, 2006. 3: 150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16409229/>
733. Chierigo, F., et al. Lower urinary tract symptoms and depressive symptoms among patients presenting for distressing early ejaculation. *Int J Impot Res*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024115/>
734. Culha, M.G., et al. Frequency of etiological factors among patients with acquired premature ejaculation: prospective, observational, single-center study. *Int J Impot Res*, 2019: 10.1038/s41443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31477853/>
735. Corona, G., et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med*, 2009. 6: 1457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19210705/>
736. Corona, G., et al. Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. *Int J Androl*, 2011. 34: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20345874/>
737. Kadihasanoglu, M., et al. Relation between blood vitamin B12 levels with premature ejaculation: case-control study. *Andrologia*, 2017. 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681841/>
738. Abd El Aal, A.M., et al. Serum vitamin D level may be a novel potential risk factor for premature ejaculation: a comparative study. *Int Urol Nephrol*, 2018. 50: 1975.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30155606/>
739. Majzoub, A., et al. Premature ejaculation in type II diabetes mellitus patients: Association with glycemic control. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141454/>
740. Bellastella, G., et al. Premature ejaculation is associated with glycemic control in Type 1 diabetes. *J Sex Med*, 2015. 12: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424355/>
741. Jeh, S.U., et al. Metabolic Syndrome Is an Independent Risk Factor for Acquired Premature Ejaculation. *World J Mens Health*, 2019. 37: 226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588783/>
742. Bolat, D., et al. The relationship between acquired premature ejaculation and metabolic syndrome: a prospective, comparative study. *Int J Impot Res*, 2017. 29: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179637/>
743. Ventus, D., et al. Lifestyle Factors and Premature Ejaculation: Are Physical Exercise, Alcohol Consumption, and Body Mass Index Associated With Premature Ejaculation and Comorbid Erectile Problems? *J Sex Med*, 2016. 13: 1482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590186/>
744. Dunn, K.M., et al. Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. *J Epidemiol Community Health*, 1999. 53: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10396490/>
745. Xia, Y., et al. Relationship between premature ejaculation and depression: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e4620.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583879/>
746. El-Nashaar, A., et al. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med*, 2007. 4: 491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17367444/>

747. Rowland, D.L., et al. The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol*, 2007. 177: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296413/>
748. Hanafy, S., et al. Prevalence of premature ejaculation and its impact on the quality of life: Results from a sample of Egyptian patients. *Andrologia*, 2019: e13298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31025424/>
749. Abdo, C.H. The impact of ejaculatory dysfunction upon the sufferer and his partner. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652218/>
750. Burri, A., et al. Female partner's perception of premature ejaculation and its impact on relationship breakups, relationship quality, and sexual satisfaction. *J Sex Med*, 2014. 11: 2243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774717/>
751. Byers, E.S., et al. Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav*, 2003. 32: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12807298/>
752. Canat, L., et al. The relationship between female sexual function index domains and premature ejaculation. *Int Urol Nephrol*, 2018. 50: 633.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497891/>
753. Limoncin, E., et al. Premature ejaculation results in female sexual distress: standardization and validation of a new diagnostic tool for sexual distress. *J Urol*, 2013. 189: 1830.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23142691/>
754. Solursh, D.S., et al. The human sexuality education of physicians in North American medical schools. *Int J Impot Res*, 2003. 15 Suppl 5: S41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14551576/>
755. Sotomayor, M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med*, 2005. 2 Suppl 2: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422797/>
756. Parnham, A., et al. Classification and definition of premature ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 416.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652214/>
757. W.H.O. International Classification of Diseases 11th Revision for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11-MMS). The global standard for diagnostic health information. 2018.
<https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
758. Serefoglu, E.C., et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *J Sex Med*, 2014. 11: 1423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24848805/>
759. Waldinger, M.D., et al. Differences between ICD-11 MMS and DSM-5 definition of premature ejaculation: a continuation of historical inadequacies and a source of serious misinterpretation by some European Regulatory Agencies (PART 2). *Int J Impot Res*, 2019. 31: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659291/>
760. Shabsigh, R. Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med*, 2006. 3 Suppl 4: 318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16939476/>
761. Sharlip, I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *J Sex Med*, 2005. 2 Suppl 2: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422796/>
762. Rowland, D.L., et al. Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. *Annu Rev Sex Res*, 1997. 8: 224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10051895/>
763. Althof, S.E. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol*, 2006. 175: 842.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469562/>
764. Althof, S.E., et al. Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17983898/>
765. Waldinger, M.D., et al. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res*, 2004. 16: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14961051/>
766. Waldinger, M.D. Towards evidence-based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. *Int J Impot Res*, 2003. 15: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14562129/>

767. Giuliano, F., et al. Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. *Eur Urol*, 2008. 53: 1048.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950985/>
768. Patrick, D.L., et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med*, 2005. 2: 358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422867/>
769. Kempeneers, P., et al. Functional and psychological characteristics of belgian men with premature ejaculation and their partners. *Arch Sex Behav*, 2013. 42: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695640/>
770. Rosen, R.C., et al. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *J Urol*, 2007. 177: 1059.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296411/>
771. Lee, W.K., et al. Can estimated intravaginal ejaculatory latency time be used interchangeably with stopwatch-measured intravaginal ejaculatory latency time for the diagnosis of lifelong premature ejaculation? *Urology*, 2015. 85: 375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623693/>
772. Waldinger, M.D., et al. Geometric mean IELT and premature ejaculation: appropriate statistics to avoid overestimation of treatment efficacy. *J Sex Med*, 2008. 5: 492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18179458/>
773. Symonds, T., et al. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol*, 2007. 52: 565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275165/>
774. Arafa, M., et al. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). *J Sex Med*, 2007. 4: 1750.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17970977/>
775. Pryor, J.L., et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*, 2006. 368: 929.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16962882/>
776. Rosen, R.C., et al. Development and validation of four-item version of Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. *Urology*, 2007. 69: 805.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482908/>
777. Althof, S.E. Psychosexual therapy for premature ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652220/>
778. Cormio, L., et al. The Combination of Dapoxetine and Behavioral Treatment Provides Better Results than Dapoxetine Alone in the Management of Patients with Lifelong Premature Ejaculation. *J Sex Med*, 2015. 12: 1609.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077706/>
779. Pavone, C., et al. Premature ejaculation: Pharmacotherapy vs group psychotherapy alone or in combination. *Arch Ital Urol Androl*, 2017. 89: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679182/>
780. Melnik, T., et al. Psychosocial interventions for premature ejaculation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: Cd008195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21833964/>
781. Porst, H., et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. *The J Sex Med*, 2010. 7: 2231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20412423/>
782. EMA. Fortacin: Summary of product characteristics. 2014.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fortacin>
783. Qin, Z., et al. Safety and efficacy characteristics of oral drugs in patients with premature ejaculation: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Impot Res*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024113/>
784. Jian, Z., et al. Pharmacotherapy of premature ejaculation: a systematic review and network metaanalysis. *Int Urol Nephrol*, 2018. 50: 1939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225547/>
785. Sridharan, K., et al. Pharmacological interventions for premature ejaculation: a mixed-treatment comparison network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Impot Res*, 2018. 30: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921893/>

786. Castiglione, F., et al. Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 69: 904.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26749092/>
787. Lue, T.F., et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*, 2004. 1: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422979/>
788. Rowland, D.L., et al. Attribution Patterns in Men Who Ejaculate Before They Desire: An Internet Survey. *J Sex Marital Ther*, 2016. 42: 462.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26168349/>
789. Rowland, D.L., et al. Sex Differences in Attributions to Positive and Negative Sexual Scenarios in Men and Women With and Without Sexual Problems: Reconsidering Stereotypes. *Arch Sex Behav*, 2019. 48: 855.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980902/>
790. Gao, P., et al. Temperament-Character Traits and Attitudes Toward Premature Ejaculation in 4 Types of Premature Ejaculation. *J Sex Med*, 2021. 18: 72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339761/>
791. Kaya, C., et al. Is sexual function in female partners of men with premature ejaculation compromised? *J Sex Marital Ther*, 2015. 41: 379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24779361/>
792. Jern, P., et al. Do women's Relationship Satisfaction and Sexual Functioning Vary as a Function of Their Male Partners' Premature Ejaculation Symptoms? *J Sex Marital Ther*, 2020. 46: 630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410522/>
793. Rowland, D., et al. Practical tips for sexual counseling and psychotherapy in premature ejaculation. *J Sex Med*, 2011. 8 Suppl 4: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21699672/>
794. Martin-Tuite, P., et al. Management Options for Premature Ejaculation and Delayed Ejaculation in Men. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668585/>
795. Ventus, D., et al. Vibrator-Assisted Start-Stop Exercises Improve Premature Ejaculation Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Arch Sex Behav*, 2020. 49: 1559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741252/>
796. Stephenson, K.R., et al. Statistical Mediators of the Association Between Mindfulness and Sexual Experiences in Men with Impaired Sexual Function. *Arch Sex Behav*, 2020. 49: 1545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31713094/>
797. Optale, G., et al. Smartphone-Based Therapeutic Exercises for Men Affected by Premature Ejaculation: A Pilot Study. *Sex Med*, 2020. 8: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32565067/>
798. Modi, N.B., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol*, 2006. 46: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490806/>
799. McMahon, C.G. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol*, 2012. 4: 233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024705/>
800. McMahon, C.G., et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med*, 2011. 8: 524.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059176/>
801. Li, J., et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Ann Saudi Med*, 2018. 38: 366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284992/>
802. McMahon, C., et al. The Asia-Pacific Flexible Dose Study of Dapoxetine and Patient Satisfaction in Premature Ejaculation Therapy: The PASSION Study. *Sex Med*, 2016. 4: e18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944775/>
803. Yue, F.G., et al. Efficacy of Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials on Intravaginal Ejaculatory Latency Time, Patient-reported Outcomes, and Adverse Events. *Urology*, 2015. 85: 856.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817107/>
804. Peng, J., et al. Safety and Effectiveness of Dapoxetine On Demand in Chinese Men With Premature Ejaculation: Results of a Multicenter, Prospective, Open-Label Phase IV Study. *Sex Med*, 2021. 9: 100296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529810/>

805. Buvat, J., et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol*, 2009. 55: 957.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19195772/>
806. Verze, P., et al. Comparison of Treatment of Emergent Adverse Events in Men With Premature Ejaculation Treated With Dapoxetine and Alternate Oral Treatments: Results From a Large Multinational Observational Trial. *J Sex Med*, 2016. 13: 194.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26805941/>
807. Kowey, P.R., et al. Cardiovascular safety profile of dapoxetine during the premarketing evaluation. *Drugs R D*, 2011. 11: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410293/>
808. EMA. Priligy - Article 29 referral - Annex III - Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet. 2012.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/priligy>
809. EMA. Priligy - Article 29 referral - Assessment Report for Priligy and Associated Names. 2012.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/priligy-article-29-referral-assessment-report_](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/priligy-article-29-referral-assessment-report_en.pdf)
810. en.pdf 810. Mirone, V., et al. Results from a prospective observational study of men with premature ejaculation treated with dapoxetine or alternative care: the PAUSE study. *Eur Urol*, 2014. 65: 733.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23993257/>
811. Dresser, M.J., et al. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res*, 2006. 18: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16307008/>
812. McMahon, C.G., et al. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med*, 2013. 10: 2312.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23845016/>
813. Abu El-Hamd, M., et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Andrologia*, 2018. 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497478/>
814. Tuken, M., et al. Efficacy and safety of dapoxetine/sildenafil combination tablets in the treatment of men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction-DAP-SPEED Study. *Int J Impot Res*, 2019. 31: 92.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30705437/>
815. Park, H.J., et al. Discontinuation of Dapoxetine Treatment in Patients With Premature Ejaculation: A 2-Year Prospective Observational Study. *Sex Med*, 2017. 5: e99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395997/>
816. Jern, P., et al. Antidepressant treatment of premature ejaculation: discontinuation rates and prevalence of side effects for dapoxetine and paroxetine in a naturalistic setting. *Int J Impot Res*, 2015. 27: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410962/>
817. Peng, J., et al. Efficacy of dapoxetine treatment in Chinese patients with premature ejaculation and possible factors affecting efficacy in the real-world practice. *BMC Urol*, 2020. 20: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32013958/>
818. Borgdorff, A.J., et al. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol*, 2008. 54: 449.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18394782/>
819. Truitt, W.A., et al. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science*, 2002. 297: 1566.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12202834/>
820. Giuliano, F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci*, 2007. 30: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17169440/>
821. Waldinger, M.D., et al. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 1994. 151: 1377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8067497/>
822. Olivier, B., et al. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol*, 1998. 13 Suppl 6: S9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728669/>
823. Zhang, D., et al. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. *BMC Urol*, 2019. 19: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606186/>

824. Waldinger, M.D. Emerging drugs for premature ejaculation. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2006. 11: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16503829/>
825. Migliorini, F., et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Study to Evaluate the Effect of a Single Oral Dose of 5-HT1A Antagonist GSK958108 on Ejaculation Latency Time in Male Patients Suffering From Premature Ejaculation. *J Sex Med*, 2021. 18: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223426/>
826. Waldinger, M.D. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs*, 2007. 67: 547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17352514/>
827. Goodman, R.E. An assessment of clomipramine (Anafranil) in the treatment of premature ejaculation. *J Int Med Res*, 1980. 8 Suppl 3: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7193614/>
828. Choi, J.B., et al. Efficacy and Safety of On Demand Clomipramine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial. *J Urol*, 2019. 201: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086277/>
829. Kim, S.W., et al. Tolerability and adequate therapeutic dosage of oral clomipramine for the treatment of premature ejaculation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, parallelgrouped clinical study. *Int J Impot Res*, 2018. 30: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203842/>
830. Waldinger, M.D., et al. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol*, 1998. 18: 274.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690692/>
831. Waldinger, M.D., et al. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol*, 2001. 21: 556.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11763001/>
832. Tanrikut, C., et al. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology*, 2007. 69: 185. e5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17270655/>
833. Tanrikut, C., et al. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril*, 2010. 94: 1021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515367/>
834. Koyuncu, H., et al. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. *Int J Impot Res*, 2011. 23: 257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21776003/>
835. Koyuncu, H., et al. Deleterious effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on semen parameters in patients with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res*, 2012. 24: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22573230/>
836. Morales, A., et al. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int*, 2007. 100: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17608824/>
837. Sachs, B.D., et al. Maintenance of erection of penile glans, but not penile body, after transection of rat cavernous nerves. *J Urol*, 1991. 146: 900.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1875517/>
838. Wieder, J.A., et al. Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory-induced ejaculation in men with spinal cord injuries. *Urology*, 2000. 55: 915.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840108/>
839. James, M.M.S., et al. Topical anaesthetics for premature ejaculation: A systematic review and metaanalysis. *Sexual Health*, 2016. 13: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599522/>
840. Pu, C., et al. Topical anesthetic agents for premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. *Urology*, 2013. 81: 799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23434101/>
841. Liu, H., et al. Comparative efficacy and safety of drug treatment for premature ejaculation: A systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Andrologia*, 2020: e13806.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892379/>
842. Atikeler, M.K., et al. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia*, 2002. 34: 356.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12472618/>
843. Busato, W., et al. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int*, 2004. 93: 1018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142155/>

844. Sutton, M., et al. Promescent Has a Cytotoxic Impact on Fresh Human Sperm In Vitro. *Urology*, 2018. 114: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307732/>
845. Porst, H., et al. Fortacin Spray for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urologia*, 2017. 84: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30047847/>
846. Henry, R., et al. TEMPE: Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008. 5: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18248322/>
847. Dinsmore, W.W., et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int*, 2007. 99: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17129234/>
848. Dinsmore, W.W., et al. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *BJU Int*, 2009. 103: 940.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245438/>
849. Carson, C., et al. PSD502 increases ejaculatory latency, control and satisfaction: Results of a phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled study in the US and Europe. *J Sex Med*, 2010.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584124/>
850. ECCR, Fortacin 150 mg/ml + 50 mg/ml cutaneous spray solution - Summary of Product Characteristics. 2015.
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151015133209/anx_133209_](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151015133209/anx_133209_en.pdf)
851. en.pdf 851. Waldinger, M.D. Drug treatment options for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother*, 2018. 19: 1077.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028639/>
852. Wyllie, M.G., et al. The role of local anaesthetics in premature ejaculation. *BJU Int*, 2012. 110: E943.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22758648/>
853. Morales, A. Evolving therapeutic strategies for premature ejaculation: The search for on-demand treatment - topical versus systemic. *Can Urol Assoc J*, 2012. 6: 380.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23093633/>
854. Alghobary, M., et al. Oral dapoxetine versus topical lidocaine as on-demand treatment for lifelong premature ejaculation: A randomised controlled trial. *Andrologia*, 2020. 52: e13558.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153050/>
855. Abu El-Hamd, M. Effectiveness and tolerability of lidocaine 5% spray in the treatment of lifelong premature ejaculation patients: a randomized single-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Impot Res*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31896832/>
856. Frink, M.C., et al. Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. *Arzneimittelforschung*, 1996. 46: 1029.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8955860/>
857. Bar-Or, D., et al. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol*, 2012. 61: 736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889833/>
858. Ur Rehman, M.F., et al. Comparison of the Efficacy of Tramadol and Paroxetine in the Management of Premature Ejaculation. *Cureus*, 2020. 12: e10725.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33145131/>
859. Hamidi-Madani, A., et al. The Efficacy and Safety of On-demand Tramadol and Paroxetine Use in Treatment of Life Long Premature Ejaculation: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. *J Reprod Infertil*, 2018. 19: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850442/>
860. Gameel, T.A., et al. On-demand use of tramadol, sildenafil, paroxetine and local anaesthetics for the management of premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Arab J Urol*, 2013. 11: 392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558110/>
861. Alghobary, M., et al. Evaluation of tramadol on demand vs. daily paroxetine as a long-term treatment of lifelong premature ejaculation. *J Sex Med*, 2010. 7: 2860.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20367773/>
862. Lu, Y., et al. The Influence of Tramadol on Intravaginal Ejaculatory Latency Time and Sexual Satisfaction Score in Treating Patients With Premature Ejaculation: A Network Meta-Analysis. *Am J Mens Health*, 2021. 15: 15579883211057713.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34911381/>

863. FDA, Warning letter to William Weldon, CEO & Chairman of Johnson & Johnson, regarding Ultram- ER web advertisement. 2009.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../UCM153130.pdf>
864. Kurkar, A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of “on-demand” tramadol for treatment of premature ejaculation. *Urol Ann*, 2015. 7: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25835132/>
865. Kirby, E.W., et al. Tramadol for the management of premature ejaculation: A timely systematic review. *Int J Impot Res*, 2015. 27: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971856/>
866. Martyn St James, M., et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. [Review]. *BMC Urology*, 2015. 15: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636495/>
867. Tan, H., et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of “on-demand” use of tramadol vs “on-demand” use of paroxetine in the management of patients with premature ejaculation. *Int J Clin Pract*, 2021. 75: e14825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34492139/>
868. Sharma, A.P., et al. Safety and efficacy of “on-demand” tramadol in patients with premature ejaculation: an updated meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 2021. 47: 921.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33566469/>
869. McMahon, C.G., et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med*, 2005. 2: 368.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422868/>
870. Abu El-Hamd, M. Efficacy and safety of daily use of tadalafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Andrologia*, 2018. 50: e13005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527702/>
871. Salonia, A., et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol*, 2002. 168: 2486.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441946/>
872. Zhang, X.S., et al. [Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2005. 11: 520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16078671/>
873. Chen, J., et al. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology*, 2003. 61: 197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559295/>
874. Polat, E.C., et al. Combination therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Andrologia*, 2015. 47: 487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811578/>
875. Tang, W., et al. [Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2004. 10: 366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15190831/>
876. McMahon, C.G., et al. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int*, 2006. 98: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16879663/>
877. Wang, W.F., et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl*, 2006. 29: 503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16573707/>
878. Zhang, X., et al. Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Premature Ejaculation: Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Am J Mens Health*, 2020. 14: 1557988320916406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375542/>
879. Bai, Y., et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Plus Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2015. 86: 758.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247816/>
880. Moudi, E., et al. Comparison Between Tadalafil Plus Paroxetine and Paroxetine Alone in the Treatment of Premature Ejaculation. *Nephrourol Mon*, 2016. 8: e32286.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26981497/>
881. Sun, Y., et al. Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Men With Premature Ejaculation: A New Systematic Review and Meta-analysis. [Review]. *Urology*, 2015. 86: 947.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26278825/>

882. Men, C., et al. Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors on primary premature ejaculation in men receiving selective serotonin reuptake inhibitors therapy: a systematic review and meta-analysis. *Andrologia*, 2016. 48: 978. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26791333/>
883. Martyn-St James, M., et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720356/>
884. Bhat, G.S., et al. Effectiveness of 'on demand' silodosin in the treatment of premature ejaculation in patients dissatisfied with dapoxetine: a randomized control study. *Cent European J Urol*, 2016. 69: 280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729995/>
885. Sato, Y., et al. Silodosin versus naftopidil in the treatment of premature ejaculation: A prospective multicenter trial. *Int J Urol*, 2017. 24: 626. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28627033/>
886. Sato, Y., et al. Silodosin and its potential for treating premature ejaculation: a preliminary report. *Int J Urol*, 2012. 19: 268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22188258/>
887. Tuken, M., et al. On-demand Modafinil Improves Ejaculation Time and Patient-reported Outcomes in Men With Lifelong Premature Ejaculation. *Urology*, 2016. 94: 139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151339/>
888. Sahin, S., et al. A Prospective Randomized Controlled Study to Compare Acupuncture and Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation. *Urol Int*, 2016. 97: 104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049323/>
889. Kim, J.J., et al. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res*, 2004. 16: 547. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15057258/>
890. Kwak, T.I., et al. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res*, 2008. 20: 425. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18548080/>
891. Abdallah, H., et al. Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study. *Andrologia*, 2012. 44 Suppl 1: 650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22013959/>
892. Alahwany, A., et al. Hyaluronic acid injection in glans penis for treatment of premature ejaculation: a randomized controlled cross-over study. *Int J Impot Res*, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610210/>
893. Ahn, S.T., et al. Complications of glans penis augmentation. *Int J Impot Res*, 2019. 31: 245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478264/>
894. Clement, P., et al. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: a multi-level site of action. *Br J Pharmacol*, 2013. 169: 1477. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23530818/>
895. Shinghal, R., et al. Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *J Sex Med*, 2013. 10: 2506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937679/>
896. Osterloh, I.H., et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Oral Doses of a Novel Oxytocin Receptor Antagonist-Cligosiban-in Development for Premature Ejaculation: Three Randomized Clinical Trials in Healthy Subjects. *J Sex Med*, 2018. 15: 1547. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341006/>
897. Wayman, C., et al. Cligosiban, A Novel Brain-Penetrant, Selective Oxytocin Receptor Antagonist, Inhibits Ejaculatory Physiology in Rodents. *J Sex Med*, 2018. 15: 1698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527053/>
898. McMahon, C., et al. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Prolongs Intravaginal Ejaculatory Latency and Improves Patient-Reported Outcomes in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof-of-Concept Trial (PEPIX). *J Sex Med*, 2019. 16: 1178. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351659/>
899. Jiang, M., et al. The efficacy of regular penis-root masturbation, versus Kegel exercise in the treatment of primary premature ejaculation: A quasi-randomised controlled trial. *Andrologia*, 2020. 52: e13473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31746051/>
900. Shechter, A., et al. Transcutaneous functional electrical stimulation-a novel therapy for premature ejaculation: results of a proof of concept study. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570825/>

901. Uribe, O.L., et al. Transcutaneous electric nerve stimulation to treat patients with premature ejaculation: phase II clinical trial. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31551577/>
902. Joshi, A.M., et al. Role of Yoga in the Management of Premature Ejaculation. *World J Mens Health*, 2020. 38: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496152/>
903. Rowland, D.L., et al. Moving Toward Empirically Based Standardization in the Diagnosis of Delayed Ejaculation. *J Sex Med*, 2020. 17: 1896.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828700/>
904. Shin, D.H., et al. The Evaluation and Treatment of Delayed Ejaculation. *Sexual Medicine Reviews*, 2014. 2: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784563/>
905. Abdel-Hamid, I.A., et al. Delayed Ejaculation: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *World J Mens Health*, 2018. 36: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299903/>
906. Morgentaler, A., et al. Delayed Ejaculation and Associated Complaints: Relationship to Ejaculation Times and Serum Testosterone Levels. *J Sex Med*, 2017. 14: 1116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807505/>
907. Paduch, D.A., et al. Clinical and Demographic Correlates of Ejaculatory Dysfunctions Other Than Premature Ejaculation: A Prospective, Observational Study. *J Sex Med*, 2015. 12: 2276.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511106/>
908. Butcher, M.J., et al., Treatment of Delayed Ejaculation, In: *The Textbook of Clinical Sexual Medicine*, W.W. IsHak, Editor. 2017, Springer International Publishing: Cham.
909. Rowland, D., et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*, 2010. 7: 1668.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20388164/>
910. Carvalheira, A., et al. Individual and Relationship Factors Associated With the Self-Identified Inability to Experience Orgasm in a Community Sample of Heterosexual Men From Three European Countries. *J Sex Marital Ther*, 2016. 42: 257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25650656/>
911. Althof, S.E. Psychological interventions for delayed ejaculation/orgasm. *Int J Impot Res*, 2012. 24: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22378496/>
912. Butcher, M.J., et al. How is delayed ejaculation defined and treated in North America? *Andrology*, 2015. 3: 626.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26013106/>
913. Nelson, C.J., et al. Assessment of penile vibratory stimulation as a management strategy in men with secondary retarded orgasm. *Urology*, 2007. 69: 552.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382163/>
914. Soler, J.M., et al. Midodrine improves orgasm in spinal cord-injured men: the effects of autonomic stimulation. *J Sex Med*, 2008. 5: 2935.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422493/>
915. Geboes, K., et al. Primary anejaculation: diagnosis and therapy. *Fertil Steril*, 1975. 26: 1018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1081053/>
916. Ohl, D.A., et al. Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urol Clin North Am*, 2008. 35: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423241/>
917. Brindley, G.S. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. *Paraplegia*, 1981. 19: 299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7279433/>
918. Schatte Edward, C., et al. Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. *J Urol*, 2000. 163: 1717.
<https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/S0022-5347%2805%2967527-1>
919. Esteves, S.C., et al. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013. 68 Suppl 1: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23503959/>
920. Maurer, C.A., et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg*, 2001. 88: 1501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11683749/>
921. Parnham, A., et al. Retrograde ejaculation, painful ejaculation and hematospermia. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652230/>

922. Edwards, A. Chronic disease of the colliculus seminalis. *Brit Med J*, 1909. 2: 1672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20764794>
923. Grosse, A.B. Remarks on Impotentia Cocundi and Sexual Neurasthenia and Their Treatment. *California State J Med*, 1911. 9: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18735133/>
924. Irwin, W.K. Pain in genito-urinary affections: Its Variations and their Interpretation. *Brit Med J*, 1922. 2: 457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20770853>
925. Tran, C.N., et al. Sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol*, 2013. 31: 741.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579441/>
926. Kleinberg, L., et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28: 985.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8138452/>
927. Walz, J., et al. Ejaculatory disorders may affect screening for prostate cancer. *J Urol*, 2007. 178: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499807/>
928. Koeman, M., et al. Orgasm after radical prostatectomy. *British J Urol*, 1996. 77: 861.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8705222/>
929. Matsushita, K., et al. The evolution of orgasmic pain (dysorgasmia) following radical prostatectomy. *J Sex Med*, 2012. 9: 1454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22458302/>
930. Merrick, G.S., et al. Short-term sexual function after prostate brachytherapy. *Int J Cancer*, 2001. 96: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11582584/>
931. Butler, J.D., et al. Painful ejaculation after inguinal hernia repair. *J Royal Soc Med*, 1998. 91: 432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9816362/>
932. Aizenberg, D., et al. Painful ejaculation associated with antidepressants in four patients. *J Clin Psych*, 1991. 52: 461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1744063/>
933. Kulik, F.A., et al. Case report of painful ejaculation as a side effect of amoxapine. *Am J Psych*, 1982. 139: 234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7055299/>
934. Michael, A. Venlafaxine-induced painful ejaculation. *Br J Psychiatry*, 2000. 177: 282.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11040898/>
935. Lange, W.R., et al. Can ciguatera be a sexually transmitted disease? *J Toxicol Clin Toxicol*, 1989. 27: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2810444/>
936. Senthilkumaran, S., et al. Painful ejaculation. Something fishy. *Saudi Med J*, 2010. 31: 451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20383428/>
937. Kaplan, H.S. Post-ejaculatory pain syndrome. *J Sex Marital Ther*, 1993. 19: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8336348/>
938. Demyttenaere, K., et al. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002. 12: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12126873/>
939. Jordi, P., et al. Management of ejaculation pain with topiramate: a case report. *Clin J Pain*, 2004. 20: 368.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322446/>
940. Cornel, E.B., et al. The effect of biofeedback physical therapy in men with Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III. *Eur Urol*, 2005. 47: 607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15826751>
941. Tuhkanen, K., et al. Sexual function of LUTS patients before and after neodymium laser prostatectomy and transurethral resection of prostate. A prospective, randomized trial. *Urologia Internationalis*, 2004. 73: 137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331898/>
942. Krause, W. Transurethral resection of the ejaculatory ducts for treating ejaculatory symptoms. *BJU international*, 2005. 96: 1145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16225549/>
943. Giuliano, F., et al. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol*, 2005. 48: 408.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15996810/>
944. Proctor, K.G., et al. The effect of sympathomimetic drugs on post-lymphadenectomy aspermia. *J Urol*, 1983. 129: 837.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6842716>

945. Gilja, I., et al. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol*, 1994. 25: 226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8200405>
946. Hotchkiss, R.S., et al. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil Steril*, 1954. 6: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13220644/>
947. Templeton, A., et al. Successful circumvention of retrograde ejaculation in an infertile diabetic man. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*, 1982. 89: 1064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7171519/>
948. Crich, J.P., et al. Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation. *Fertil Steril*, 1978. 30: 572.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/720646>
949. Jenkins, L.C., et al. Delayed orgasm and anorgasmia. *Fertil Steril*, 2015. 104: 1082.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439762/>
950. Calabr, R.S., et al. Anorgasmia during pregabalin add-on therapy for partial seizures. *Epileptic Disord*, 2013. 15: 358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906723/>
951. McMahon, C.G., et al. Standard operating procedures in the disorders of orgasm and ejaculation. *The J Sex Med*, 2013. 10: 204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970767/>
952. McCormick, S., et al. Reversal of fluoxetine-induced anorgasmia by cyproheptadine in two patients. *J Clin Psych*, 1990. 51: 383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2211550/>
953. Balon, R. Intermittent amantadine for fluoxetine-induced anorgasmia. *J Sex Marital Ther*, 1996. 22: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9018655/>
954. Balogh, S., et al. Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with amantadine. *J Clin Psych*, 1992. 53: 212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1607353/>
955. Price, J., et al. Treatment of clomipramine-induced anorgasmia with yohimbine: a case report. *J Clin Psych*, 1990. 51: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2295589/>
956. Jacobsen, F.M. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. *J Clin Psych*, 1992. 53: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1564046/>
957. Ashton, A.K., et al. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psych*, 1998. 59: 112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9541153/>
958. Kumar, P., et al. Haemospermia - a systematic review. *Ann R Coll Surg Engl*, 2006. 88: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16834849/>
959. Ahmad, I., et al. Hemospermia. *J Urol*, 2007. 177: 1613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437771/>
960. Efesoy, O., et al. Hematospermia is rarely related to genitourinary cancer: lessons learned from 15 years of experience with 342 cases. *Int J Impot Res*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32704074/>
961. Akhter, W., et al. Should every patient with hematospermia be investigated? A critical review. *Central European J Urol*, 2013. 66: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24758999/>
962. Hosseinzadeh, K., et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Hematospermia. *J Am Coll Radiol*, 2017. 14: S154.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28473071/>
963. Bhaduri, S., et al. Haemospermia associated with malignant hypertension. *Sexually Transmitted Infections*, 1999. 75: 200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10448405/>
964. Close, C.F., et al. The association between haemospermia and severe hypertension. *Postgrad Med J*, 1991. 67: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2041846/>
965. Bamberger, E., et al. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with hematospermia. *Israel Med Ass J: IMAJ*, 2005. 7: 224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15849869/>
966. Munkel witz, R., et al. Current perspectives on hematospermia: a review. *J Androl*, 1997. 18: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9089062/>

967. Cho, I.R., et al. Magnetic resonance imaging in hemospermia. *J Urol*, 1997. 157: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976266>
968. Lencioni, R., et al. Endorectal coil MR imaging findings in hemospermia. *Magma (New York, N.Y.)*, 1999. 8: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10456371/>
969. Li, Y.-F., et al. Imaging diagnosis, transurethral endoscopic observation, and management of 43 cases of persistent and refractory hematospermia. *J Androl*, 2012. 33: 906.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323622/>
970. Cui, Z.-Q., et al. [Transurethral seminal vesiculoscopy combined with finasteride for recurrent hematospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2014. 20: 536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25029861/>
971. Liu, Z.-Y., et al. Transurethral seminal vesiculoscopy in the diagnosis and treatment of persistent or recurrent hemospermia: a single-institution experience. *Asian J Androl*, 2009. 11: 566.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19701221/>
972. Xing, C., et al. Prospective trial comparing transrectal ultrasonography and transurethral seminal vesiculoscopy for persistent hematospermia. *Int J Urol*, 2012. 19: 437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22221075/>
973. Lowell, D.M., et al. Melanospermia: a hitherto undescribed entity. *J Urol*, 1966. 95: 407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5906009/>
974. Smith, G.W., et al. Melanospermia: an unusual presentation of malignant melanoma. *J Urol*, 1973. 110: 314.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4725737/>
975. Manohar, T., et al. Transrectal ultrasound- and fluoroscopic-assisted transurethral incision of ejaculatory ducts: a problem-solving approach to nonmalignant hematospermia due to ejaculatory duct obstruction. *J Endourol*, 2008. 22: 1531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18690817/>
976. Fuse, H., et al. Transurethral incision for hematospermia caused by ejaculatory duct obstruction. *Archives of Andrology*, 2003. 49: 433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1455325/>
977. Mittal, P.K., et al. Hematospermia Evaluation at MR Imaging. *Radiographics*, 2016. 36: 1373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517360/>
978. Suh, Y., et al. Etiologic classification, evaluation, and management of hematospermia. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184797/>
979. WHO, International statistical classification of diseases and related health problems. Vol. 1. 2004.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>
980. McCabe, M.P., et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med*, 2016. 13: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953828/>
981. Meissner, V.H., et al. Factors Associated with Low Sexual Desire in 45-Year-Old Men: Findings from the German Male Sex-Study. *J Sex Med*, 2019. 16: 981.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196838/>
982. Levine, S.B. The nature of sexual desire: a clinician's perspective. *Arch Sex Behav*, 2003. 32: 279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12807300/>
983. Rubio-Aurioles, E., et al. Standard operational procedures for low sexual desire in men. *J Sex Med*, 2013. 10: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22971157/>
984. Nimbi, F.M., et al. Male Sexual Desire: An Overview of Biological, Psychological, Sexual, Relational, and Cultural Factors Influencing Desire. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803921/>
985. Carvalho, J., et al. Predictors of men's sexual desire: the role of psychological, cognitive-emotional, relational, and medical factors. *J Sex Res*, 2011. 48: 254.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191421/>
986. Carvalho, J., et al. Gender issues and sexual desire: the role of emotional and relationship variables. *J Sex Med*, 2010. 7: 2469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102479/>
987. Vowels, L.M., et al. Uncovering the Most Important Factors for Predicting Sexual Desire Using Explainable Machine Learning. *J Sex Med*, 2021. 18: 1198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183292/>

988. Mark, K.P., et al. Maintaining Sexual Desire in Long-Term Relationships: A Systematic Review and Conceptual Model. *J Sex Res*, 2018. 55: 563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521522/>
989. Deziel, J., et al. Anxiety, Dispositional Mindfulness, and Sexual Desire in Men Consulting in Clinical Sexology: A Mediation Model. *J Sex Marital Ther*, 2018. 44: 513.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281564/>
990. Dewitte, M., et al. Sexual Desire Discrepancy: A Position Statement of the European Society for Sexual Medicine. *Sex Med*, 2020. 8: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192965/>
991. Zitzmann, M., et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91: 4335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926258/>
992. Meuleman, E.J., et al. Hypoactive sexual desire disorder: an underestimated condition in men. *BJU Int*, 2005. 95: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15679780/>
993. Dei, M., et al. Sex steroids and libido. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 1997. 2: 253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9678082/>
994. Spector, I.P., et al. The sexual desire inventory: development, factor structure, and evidence of reliability. *J Sex Marital Ther*, 1996. 22: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8880651/>
995. Kennedy, S.H., et al. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord*, 1999. 56: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10701478/>
996. Isidori, A.M., et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 63: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16181230/>
997. Corona, G., et al. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med*, 2007. 4: 1485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17655655/>
998. Nobre, P.J., et al., *Principles and Practice of Sex Therapy: Sixth Edition - Low sexual desire in men.*, ed. Kathryn S. K. Hall. & Y.M. Binik. 2020, New York.
999. Jannini, E.A., et al. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sex Med Rev*, 2018. 6: 384.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371146/>
1000. Wang, A.T., et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2012. 1: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22828169/>
1001. Cuijpers, P., et al. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2010. 121: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922522/>
1002. Yachia, D., et al. The incidence of congenital penile curvature. *J Urol*, 1993. 150: 1478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8411431/>
1003. Montag, S., et al. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. *Sci World J*, 2011. 11: 1470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21805016/>
1004. Baskin, L.S., et al. Penile curvature. *Urology*, 1996. 48: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804484/>
1005. Menon, V., et al. Do adult men with untreated ventral penile curvature have adverse outcomes? *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 31.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776946/>
1006. Hayashi, Y., et al. Can spongioplasty prevent fistula formation and correct penile curvature in TIP urethroplasty for hypospadias? *Urology*, 2013. 81: 1330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23453651/>
1007. Akbulut, F., et al. Neurovascular bundle dissection for Nesbit procedure in congenital penile curvature patients: Medial or lateral? *Asian J Androl*, 2014. 16: 442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24625879/>
1008. Alei, G., et al. New surgical technique for ventral penile curvature without circumcision. *BJU International*, 2014. 113: 968.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035866/>

1009. Bhat, A., et al. Correlation of severity of penile torsion with type of hypospadias & ventral penile curvature and their management. *African J Urol*, 2015. 21: 111.
<https://www.researchgate.net/publication/275059147/>
1010. Cantoro, U., et al. Plication corporoplasty for congenital penile curvature: our results with long-term follow-up. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 1741.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24818593/>
1011. Chung, P.H., et al. Dorsal plication without degloving is safe and effective for correcting ventral penile deformities. *Urology*, 2014. 84: 1228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443939/>
1012. Golomb, D., et al. Long-term Results of Ventral Penile Curvature Repair in Childhood. *Urology*, 2018. 112: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051007/>
1013. Perdzynski, W., et al. Three anatomical levels: Possibilities to decrease invasiveness of reconstructive surgery for congenital penile curvature. *Central European J Urol*, 2017. 70: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104792/>
1014. Schlomer, B.J. Correction of Residual Ventral Penile Curvature After Division of the Urethral Plate in the First Stage of a 2-Stage Proximal Hypospadias Repair. *Curr Urol Rep*, 2017. 18: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28213855/>
1015. Seo, S., et al. Correction of penile ventral curvature in patients with minor or no hypospadias: a single surgeon's experience of 43 cases. *Pediatr Surg Int*, 2016. 32: 975.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488311/>
1016. Shaeer, O., et al. Shaeer's Corporal Rotation III: Shortening-Free Correction of Congenital Penile Curvature - The Noncorporotomy Technique. *Eur Urol*, 2016. 69: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298209/>
1017. Shaeer, O. Shaeer's corporal rotation for length-preserving correction of penile curvature: modifications and 3-year experience. *J Sex Med*, 2008. 5: 2716.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18624969/>
1018. Shaeer, O. Trans-corporal incision of Peyronie's plaques. *J Sex Med*, 2011. 8: 589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955315/>
1019. Shaeer, O. Shaeer's Corporal Rotation. *J Sex Med*, 2010. 7: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092460/>
1020. Chung, E., et al. Prevalence of penile curvature: a population-based cross-sectional study in metropolitan and rural cities in Australia. *BJU International*, 2018. 122: 42.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30387224/>
1021. Arafa, M., et al. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2007. 19: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16915304/>
1022. Kumar, B., et al. A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. *Sex Health*, 2006. 3: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16800397/>
1023. La Pera, G., et al. Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years. *Eur Urol*, 2001. 40: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11752860/>
1024. Lindsay, M.B., et al. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol*, 1991. 146: 1007.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1895413/>
1025. Mulhall, J.P., et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol*, 2004. 171: 2350.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126819/>
1026. Rhoden, E.L., et al. Prevalence of Peyronie's disease in men over 50-y-old from Southern Brazil. *Int J Impot Res*, 2001. 13: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11890516/>
1027. Schwarzer, U., et al. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int*, 2001. 88: 727.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11890244/>
1028. Sommer, F., et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2002. 14: 379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454689/>
1029. Kadioglu, A., et al. A Population-Based Study of Peyronie's Disease in Turkey: Prevalence and Related Comorbidities. *Sex Med*, 2020. 8: 679.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243422/>

1030. Segundo, A., et al. Prevalence, Risk Factors, and Erectile Dysfunction Associated With Peyronie's Disease Among Men Seeking Urological Care. *Sex Med*, 2020. 8: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007472/>
1031. Stuntz, M., et al. The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study. *PLoS One*, 2016. 11: e0150157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907743/>
1032. Tefekli, A., et al. Peyronie's disease in men under age 40: characteristics and outcome. *Int J Impot Res*, 2001. 13: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11313836/>
1033. Levine, L.A., et al. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results. *J Androl*, 2003. 24: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12514077/>
1034. Devine, C.J., Jr., et al. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol*, 1997. 157: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976281/>
1035. Gonzalez-Cadavid, N.F., et al. Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol*, 2005. 2: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474811/>
1036. Jarow, J.P., et al. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol*, 1997. 158: 1388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302127/>
1037. Herati, A.S., et al. The Genetic Basis of Peyronie Disease: A Review. *Sex Med Rev*, 2016. 4: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27872008/>
1038. Gabrielsen, J.S. Peyronie's disease: is it genetic or not? *Transl Androl Urol*, 2020. 9: S262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257867/>
1039. Ventimiglia, E., et al. Peyronie's disease and autoimmunity-a real-life clinical study and comprehensive review. *J Sex Med*, 2015. 12: 1062.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630575/>
1040. Kadioglu, A., et al. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. *J Urol*, 2002. 168: 1075.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187226/>
1041. Rhoden, E.L., et al. A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2010. 7: 1529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912489/>
1042. Cavallini, G., et al. Association between Peyronie disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations. *J Androl*, 2012. 33: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21719695/>
1043. Bjekic, M.D., et al. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. *BJU Int*, 2006. 97: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469028/>
1044. Carrieri, M.P., et al. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol*, 1998. 51: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9636000/>
1045. Deveci, S., et al. Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. *J Sex Med*, 2007. 4: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17081219/>
1046. Shindel, A.W., et al. Prevalence of Peyronie's Disease-Like Symptoms in Men Presenting With Dupuytren Contractures. *Sex Med*, 2017. 5: e135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676223/>
1047. Mohede, D.C.J., et al. Prevalence of Peyronie and Ledderhose Diseases in a Series of 730 Patients with Dupuytren Disease. *Plast Reconstr Surg*, 2020. 145: 978.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221218/>
1048. Ralph, D., et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med*, 2010. 7: 2359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20497306/>
1049. Gelbard, M.K., et al. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol*, 1990. 144: 1376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2231932/>
1050. Mulhall, J.P., et al. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol*, 2006. 175: 2115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697815/>
1051. Berookhim, B.M., et al. Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. *BJU Int*, 2014. 113: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053665/>

1052. Pryor, J.P., et al. Clinical presentations of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2002. 14: 414.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454695/>
1053. Nelson, C.J., et al. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2008. 5: 1985.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554257/>
1054. Hellstrom, W.J., et al. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *J Urol*, 2013. 190: 627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376705/>
1055. Russo, G.I., et al. Clinical Efficacy of Injection and Mechanical Therapy for Peyronie's Disease: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 2018. 74: 767.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237020/>
1056. Masterson, T.A., et al. Characteristics predictive of response to collagenase clostridium histolyticum for Peyronie's disease: a review of the literature. *World J Urol*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250098/>
1057. Chung, E., et al. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2016. 13: 905.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27215686/>
1058. Bekos, A., et al. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol*, 2008. 53: 644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17673362/>
1059. Greenfield, J.M., et al. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *J Urol*, 2006. 175: 238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406919/>
1060. Liguori, G., et al. Objective measurements of the penile angulation are significantly different than self-estimated magnitude among patients with penile curvature. *Int Braz J*, 2018. 44: 555.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570261/>
1061. Habous, M., et al. Outcomes of variation in technique and variation in accuracy of measurement in penile length measurement. *Int J Impot Res*, 2018. 30: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180797/>
1062. Levine, L.A., et al. Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2003. 15 Suppl 5: S103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14551586/>
1063. Ozmez, A., et al. The Effectiveness of 3-D Computed Tomography in the Evaluation of Penile Deformities in Patients With Peyronie's Disease: A Pilot Study. *Sex Med*, 2019. 7: 311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324507/>
1064. Hauck, E.W., et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie's disease--a comparison both with palpation and ultrasound in the evaluation of plaque formation. *Eur Urol*, 2003. 43: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12600434/>
1065. Nguyen, H.M.T., et al. Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute-Phase Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2017. 14: 1220.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874331/>
1066. Gholami, S.S., et al. Peyronie's disease: a review. *J Urol*, 2003. 169: 1234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629334/>
1067. Kadioglu, A., et al. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2000. 12: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11424963/>
1068. Dean, R.C., et al. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 2005. 32: 379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291031/>
1069. McCauley, J.F., et al. Diagnostic utility of penile ultrasound in Peyronie's disease. *World J Urol*, 2020. 38: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606787/>
1070. Porst, H., et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med*, 2010. 7: 414.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092447/>
1071. Muller, A., et al. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med*, 2009. 6: 848.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138374/>
1072. Nehra, A., et al. Peyronie's Disease: AUA Guideline. *J Urol*, 2015. 194: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066402/>
1073. Bella, A.J., et al. 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. *Can Urol Assoc J*, 2018. 12: E197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29792593/>

1074. Dahm, P., et al. Moving from Consensus- to Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2017. 14: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065352/>
1075. Safarinejad, M.R., et al. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int*, 2010. 106: 240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863517/>
1076. Safarinejad, M.R., et al. Retraction statement: A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int*, 2015. 115: E10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830185/>
1077. Ferrini, M.G., et al. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int*, 2006. 97: 625.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469038/>
1078. Valente, E.G., et al. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide*, 2003. 9: 229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14996430/>
1079. Ilg, M.M., et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Selective Estrogen Receptor Modulators Can Prevent But Not Reverse Myofibroblast Transformation in Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2020. 17: 1848.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771352/>
1080. Chung, E., et al. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med*, 2011. 8: 1472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324095/>
1081. Ozturk, U., et al. Effects of sildenafil treatment on patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. *Ir J Med Sci*, 2014. 183: 449.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190613/>
1082. Mulhall, J.P., et al. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res*, 2002. 14: 397.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454692/>
1083. Roth, M., et al. Ca²⁺ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93: 5478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8643600/>
1084. Favilla, V., et al. Evaluation of intralesional injection of hyaluronic acid compared with verapamil in Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, double-blinded, randomized study. *Andrology*, 2017. 5: 771.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28718527/>
1085. Abern, M.R., et al. Combination of penile traction, intralesional verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2012. 9: 288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22024053/>
1086. Rehman, J., et al. Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology*, 1998. 51: 620.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586617/>
1087. Soh, J., et al. Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial. *J Sex Med*, 2010. 7: 3743.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584114/>
1088. Toscano, L., Jr., et al. A prospective, randomized, single - blind study comparing intraplaque injection of thiocolchicine and verapamil in Peyronie's Disease: a pilot study. *Int Braz J Urol*, 2016. 42: 1005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893912/>
1089. Shirazi, M., et al. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol*, 2009. 41: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19199072/>
1090. Gelbard, M.K., et al. The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*, 1985. 134: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2991611/>
1091. Ehrlich, H.P. Scar contracture: cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. *J Urol*, 1997. 157: 316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976288/>
1092. Gelbard, M.K., et al. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a doubleblind study. *J Urol*, 1993. 149: 56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8417217/>
1093. Jordan, G.H. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. *J Sex Med*, 2008. 5: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18173766/>

1094. EMA, Assesment Report - Xiapex (Collagenase Clostridium Histolyticum). 2014.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xiapex-h-c-2048-ii-0044-eparassessment-report-variation_en.pdf
1095. Russo, G.I., et al. Comparative Effectiveness of Intralesional Therapy for Peyronie's Disease in Controlled Clinical Studies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Sex Med*, 2019. 16: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30692028/>
1096. Lipshultz, L.I., et al. Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double-blind, randomized, placebocontrolled, phase III studies. *BJU Int*, 2015. 116: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711400/>
1097. Gelbard, M., et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol*, 2013. 190: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376148/>
1098. Levine, L.A., et al. Clinical safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum injection in patients with Peyronie's disease: a phase 3 open-label study. *J Sex Med*, 2015. 12: 248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25388099/>
1099. Ziegelmann, M.J., et al. Restoration of Penile Function and Patient Satisfaction with Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Peyronie's Disease. *J Urol*, 2016. 195: 1051.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476353/>
1100. Yang, K.K., et al. Peyronie's Disease and Injectable Collagenase Clostridium histolyticum: Safety, Efficacy, and Improvements in Subjective Symptoms. *Urology*, 2016. 94: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211926/>
1101. Anaissie, J., et al. Impact of Number of Cycles of Collagenase Clostridium Histolyticum on Outcomes in Patients With Peyronie's Disease. *Urology*, 2017. 100: 125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816605/>
1102. Abdel Raheem, A., et al. Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol. *BJU Int*, 2017. 120: 717.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612401/>
1103. Capece, M., et al. Collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie's disease: a prospective Italian multicentric study. *Andrology*, 2018. 6: 564.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29733116/>
1104. Cocci, A., et al. Predictors of treatment success after collagenase Clostridium histolyticum injection for Peyronie's disease: development of a nomogram from a multicentre single-arm, non-placebo controlled clinical study. *BJU Int*, 2018. 122: 680.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791971/>
1105. Carson, C.C., 3rd, et al. Analysis of the clinical safety of intralesional injection of collagenase Clostridium histolyticum (CCH) for adults with Peyronie's disease (PD). *BJU Int*, 2015. 116: 815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25818264/>
1106. El-Khatib, F.M., et al. Management of Peyronie's disease with collagenase Clostridium histolyticum in the acute phase. *World J Urol*, 2020. 38: 299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093703/>
1107. Cocci, A., et al. Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum (Xiapex()) in Patients with the Acute Phase of Peyronie's Disease. *Clin Drug Investig*, 2020. 40: 583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342279/>
1108. Nguyen, H.M.T., et al. Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute Phase Peyronie's Disease: A Multi-institutional Analysis. *Urology*, 2020. 145: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777367/>
1109. Duncan, M.R., et al. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol*, 1991. 25: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1651559/>
1110. Hellstrom, W.J., et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol*, 2006. 176: 394.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753449/>
1111. Kendirci, M., et al. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2005. 2: 709.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422829/>

1112. Stewart, C.A., et al. Intralesional Injection of Interferon-alpha2b Improves Penile Curvature in Men with Peyronie's Disease Independent of Plaque Location. *J Urol*, 2015. 194: 1704.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144333/>
1113. Cipollone, G., et al. [Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease]. *Arch Ital Urol Androl*, 1998. 70: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823662/>
1114. Desanctis, P.N., et al. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol*, 1967. 97: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6016195/>
1115. Gennaro, R., et al. Intralesional hyaluronic acid: an innovative treatment for Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 1595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26257044/>
1116. Zucchi, A., et al. Intralesional Injection of Hyaluronic Acid in Patients Affected With Peyronie's Disease: Preliminary Results From a Prospective, Multicenter, Pilot Study. *Sex Med*, 2016. 4: e83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984291/>
1117. Cocci, A., et al. Comparison of Intralesional Hyaluronic Acid vs. Verapamil for the Treatment of Acute Phase Peyronie's Disease: A Prospective, Open-Label Non-Randomized Clinical Study. *World J Mens Health*, 2021. 39: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32009312/>
1118. Cai, T., et al. Oral Administration and Intralesional Injection of Hyaluronic Acid Versus Intralesional Injection Alone in Peyronie's Disease: Results from a Phase III Study. *World J Mens Health*, 2021. 39: 526.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33151042/>
1119. Munoz-Rangel, C.A., et al. Minimally Invasive Therapy Using Intralesional OnabotulinumtoxinA in Peyronie's Disease. *Urol J*, 2015. 12: 2105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25923158/>
1120. Culha, M.G., et al. The Effect of Platelet-Rich Plasma on Peyronie's Disease in Rat Model. *Urol Int*, 2019. 102: 218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317233/>
1121. Virag, R., et al. A New Treatment of Lapeyronie's Disease by Local Injections of Plasma Rich Platelets (PRP) and Hyaluronic Acid. Preliminary Results. *e-M moires de l'Acad mie Nationale de Chirurgie*, 2014. 13: 96. [No abstract available].
1122. Virag R, et al. Evaluation of the benefit of using a combination of autologous platelet rich- plasma and hyaluronic acid for the treatment of Peyronie's disease. *Sex Health Issues*, 2017. 1: 1.
<https://www.researchgate.net/publication/323214609>
1123. Marcovici, I. PRP and Correction of Penile Curvature (Peyronie's Disease). *Am J Cosmetic Surg*, 2019. 36: 117.
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0748806818798280>
1124. Notsek, M., et al. PO-01-083 Platelet-rich plasma therapy of Peyronie's disease. *The J Sex Med*, 2019. 16: S70.
[https://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095\(19\)30682-4/fulltext](https://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743-6095(19)30682-4/fulltext)
1125. Montorsi, F., et al. Transdermal electromotive multi-drug administration for Peyronie's disease: preliminary results. *J Androl*, 2000. 21: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10670523/>
1126. Di Stasi, S.M., et al. Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *BJU Int*, 2003. 91: 825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780842/>
1127. Greenfield, J.M., et al. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2007. 177: 972.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296390/>
1128. Twidwell, J., et al. Topical treatment for acute phase Peyronie's disease utilizing a new gel, H-100: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700214/>
1129. Husain, J., et al. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int*, 2000. 86: 466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971273/>
1130. Liu, T., et al. Cellular signaling pathways modulated by low-intensity extracorporeal shock wave therapy. *Int J Impot Res*, 2019. 31: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670837/>
1131. Palmieri, A., et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol*, 2009. 56: 363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19473751/>

1132. Chitale, S., et al. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. *BJU Int*, 2010. 106: 1352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438568/>
1133. Palmieri, A., et al. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. *Int J Androl*, 2012. 35: 190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085227/>
1134. Hatzichristodoulou, G., et al. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. *J Sex Med*, 2013. 10: 2815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23898925/>
1135. Gao, L., et al. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27250868/>
1136. Gelbard, M. Myofibroblasts and mechanotransduction: do forces in the tunica albuginea contribute to Peyronie's disease? *J Sex Med*, 2008. 5: 2974.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19090949/>
1137. Chung, E., et al. Peyronie's disease and mechanotransduction: an in vitro analysis of the cellular changes to Peyronie's disease in a cell-culture strain system. *J Sex Med*, 2013. 10: 1259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23421851/>
1138. Gontero, P., et al. Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. Results of a phase II prospective study. *J Sex Med*, 2009. 6: 558.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138361/>
1139. Levine, L.A., et al. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. *J Sex Med*, 2008. 5: 1468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18373527/>
1140. Martinez-Salamanca, J.I., et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. *J Sex Med*, 2014. 11: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24261900/>
1141. Wymer, K., et al. Comparative Cost-effectiveness of Surgery, Collagenase Clostridium Histolyticum, and Penile Traction Therapy in Men with Peyronie's Disease in an Era of Effective Clinical Treatment. *The J Sex Med*, 2019. 16: 1421.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351851/>
1142. Ziegelmann, M., et al. Outcomes of a Novel Penile Traction Device in Men with Peyronie's Disease: A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial. *J Urol*, 2019. 202: 599.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916626/>
1143. Moncada, I., et al. Penile traction therapy with the new device 'Penimaster PRO' is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. *BJU Int*, 2019. 123: 694.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30365247/>
1144. Broderick, G.A., et al. The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound. *J Urol*, 1992. 147: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1729552/>
1145. Paulis, G., et al. Long-term multimodal therapy (verapamil associated with propolis, blueberry, vitamin E and local diclofenac) on patients with Peyronie's disease (chronic inflammation of the tunica albuginea). Results of a controlled study. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2013. 12: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24304332/>
1146. Raheem, A.A., et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU international*, 2010. 106: 1178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438558/>
1147. Avant, R.A., et al. Penile Traction Therapy and Vacuum Erection Devices in Peyronie's Disease. *Sexual medicine reviews*, 2019. 7: 338.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631979/>
1148. Yafi, F.A., et al. The Effect of Duration of Penile Traction Therapy in Patients Undergoing Intralesional Injection Therapy for Peyronie's Disease. *J Urol*, 2015. 194: 754.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25804087/>
1149. Ziegelmann, M.J., et al. Clinical Experience With Penile Traction Therapy Among Men Undergoing Collagenase Clostridium histolyticum for Peyronie Disease. *Urology*, 2017. 104: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347795/>
1150. Haney, N.M., et al. The Effect of Adjunct Mechanical Traction on Penile Length in Men Undergoing Primary Treatment for Peyronie's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2018. 122: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30099127/>

1151. Matsushita, K., et al. Concordance between patient and physician assessment of the magnitude of Peyronie's disease curvature. *J Sex Med*, 2014. 11: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119178/>
1152. Smith, J.F., et al. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res*, 2008. 20: 445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650828/>
1153. Kadioglu, A., et al. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. *Nat Rev Urol*, 2011. 8: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304544/>
1154. Carson, C.C., et al. Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease. *BJU Int*, 2014. 113: 704.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219080/>
1155. Taylor, F.L., et al. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. *J Sex Med*, 2008. 5: 2221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18637996/>
1156. Langston, J.P., et al. Peyronie disease: plication or grafting. *Urol Clin North Am*, 2011. 38: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621087/>
1157. Mulhall, J., et al. A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. *J Sex Med*, 2005. 2: 132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422916/>
1158. Zaid, U.B., et al. Surgical management of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep*, 2014. 15: 446.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25118854/>
1159. Garaffa, G., et al. Circumcision is not mandatory in penile surgery. *BJU Int*, 2010. 105: 222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19594732/>
1160. Adibi, M., et al. Penile plication without degloving enables effective correction of complex Peyronie's deformities. *Urology*, 2012. 79: 831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22365444/>
1161. Clavell-Hernandez, J., et al. Penile Size Restoration With Nondegloving Approach for Peyronie's Disease: Initial Experience. *J Sex Med*, 2018. 15: 1506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177471/>
1162. Kendirci, M., et al. Critical analysis of surgery for Peyronie's disease. *Curr Opin Urol*, 2004. 14: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15626883/>
1163. Nesbit, R.M. CONGENITAL CURVATURE OF THE PHALLUS: REPORT OF THREE CASES WITH DESCRIPTION OF CORRECTIVE OPERATION. *J Urol*, 1965. 93: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14260875/>
1164. Pryor, J.P., et al. A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. *J Urol*, 1979. 122: 622.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/501814/>
1165. Ralph, D.J., et al. The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol*, 1995. 154: 1362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7658538/>
1166. Savoca, G., et al. Straightening corporoplasty for Peyronie's disease: a review of 218 patients with median follow-up of 89 months. *Eur Urol*, 2004. 46: 610.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15474271/>
1167. Syed, A.H., et al. Nesbit procedure for disabling Peyronie's curvature: a median follow-up of 84 months. *Urology*, 2003. 61: 999.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736023/>
1168. Rolle, L., et al. The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification. *J Urol*, 2005. 173: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592068/>
1169. Pryor, J.P. Correction of penile curvature and Peyronie's disease: why I prefer the Nesbit technique. *Int J Impot Res*, 1998. 10: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9647952/>
1170. Rehman, J., et al. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). *J Urol*, 1997. 157: 1288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9120923/>
1171. Kuehhas, F.E., et al. Superficial tunica albuginea excision, using geometric principles, for the correction of congenital penile curvature. *BJU Int*, 2012. 110: E949.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22788740/>

1172. Vicini, P., et al. Geometrical modified nesbit corporoplasty to correct different types of penile curvature: description of the surgical procedure based on geometrical principles and long-term results. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511302/>
1173. Schwarzer, J.U., et al. Tunica albuginea underlap--a new modification of the Nesbit procedure: description of the technique and preliminary results. *J Sex Med*, 2012. 9: 2970.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925461/>
1174. Cayan, S., et al. Comparison of Patient's Satisfaction and Long-term Results of 2 Penile Plication Techniques: Lessons Learned From 387 Patients With Penile Curvature. *Urology*, 2019. 129: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954611/>
1175. Lemberger, R.J., et al. Nesbit's operation for Peyronie's disease. *Br J Urol*, 1984. 56: 721.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6534497/>
1176. Sassine, A.M., et al. Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years' experience. *Urology*, 1994. 44: 419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8073558/>
1177. Daitch, J.A., et al. Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction. *J Urol*, 1999. 162: 2006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569557/>
1178. Licht, M.R., et al. Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. *J Urol*, 1997. 158: 460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224323/>
1179. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol*, 1990. 143: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2294269/>
1180. Lopes, I., et al. Penile corporoplasty with Yachia's technique for Peyronie's disease: Single center experience with 117 patients. *Urol Ann*, 2013. 5: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049379/>
1181. Nooter, R.I., et al. Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure. *Br J Urol*, 1994. 74: 497.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7820430/>
1182. Klevmark, B., et al. Congenital and acquired curvature of the penis treated surgically by plication of the tunica albuginea. *Br J Urol*, 1994. 74: 501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7820431/>
1183. Kummerling, S., et al. Peyronie's disease. Investigation of staging, erectile failure and operative management. *Int Urol Nephrol*, 1995. 27: 629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8775049/>
1184. Thiounn, N., et al. Corporeal plication for surgical correction of penile curvature. Experience with 60 patients. *Eur Urol*, 1998. 33: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9612685/>
1185. Schultheiss, D., et al. Congenital and acquired penile deviation treated with the essed plication method. *Eur Urol*, 2000. 38: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895008/>
1186. Chahal, R., et al. Corporal plication for penile curvature caused by Peyronie's disease: the patients' perspective. *BJU Int*, 2001. 87: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11251529/>
1187. Cormio, L., et al. Tunica albuginea plication for the correction of penile curvature. *Scand J Urol Nephrol*, 2002. 36: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12201925/>
1188. van der Drift, D.G., et al. The plication procedure for penile curvature: surgical outcome and postoperative sexual functioning. *Urol Int*, 2002. 69: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187042/>
1189. Van Der Horst, C., et al. Treatment of penile curvature with Essed-Schroder tunical plication: aspects of quality of life from the patients' perspective. *BJU Int*, 2004. 93: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678379/>
1190. Geertsens, U.A., et al. Peyronie curvature treated by plication of the penile fasciae. *Br J Urol*, 1996. 77: 733.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8689121/>
1191. Kim, D.H., et al. Subjective patient-reported experiences after surgery for Peyronie's disease: corporeal plication versus plaque incision with vein graft. *Urology*, 2008. 71: 698.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18387398/>

1192. Cantoro, U., et al. Penile plication for Peyronie's disease: our results with mean follow-up of 103 months on 89 patients. *Int J Impot Res*, 2014. 26: 156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24572996/>
1193. Iacono, F., et al. Tunical plication in the management of penile curvature due La Peyronie's disease. Our experience on 47 cases. *BMC Surg*, 2012. 12 Suppl 1: S25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23173735/>
1194. Kadirov, R., et al. Penile Plication With or Without Degloving of the Penis Results in Similar Outcomes. *Sex Med*, 2017. 5: e142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711404/>
1195. Hudak, S.J., et al. Favorable patient reported outcomes after penile plication for wide array of peyronie disease abnormalities. *J Urol*, 2013. 189: 1019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017514/>
1196. Reddy, R.S., et al. Plication for Severe Peyronie's Deformities Has Similar Long-Term Outcomes to Milder Cases. *J Sex Med*, 2018. 15: 1498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228083/>
1197. Seveso, M., et al. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication: long-term follow-up. *Andrology*, 2018. 6: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29195031/>
1198. Gholami, S.S., et al. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol*, 2002. 167: 2066.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956440/>
1199. Salem, E.A. Modified 16-Dot plication technique for correction of penile curvature: prevention of knot-related complications. *Int J Impot Res*, 2018. 30: 117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736012/>
1200. Ismail, H.R., et al. Non-tensile tunica albuginea plication for the correction of penile curvature. *Afr J Urol*, 2009. 15:88.
<https://afju.springeropen.com/articles/10.1007/s12301-009-0019-2>
1201. Dalkin, B.L., et al. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *J Urol*, 1991. 146: 849.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1843616/>
1202. Flores, S., et al. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors. *J Sex Med*, 2011. 8: 2031.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21595832/>
1203. Devine, C.J., Jr., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graft. *J Urol*, 1974. 111: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4273261/>
1204. Garcia-Gomez, B., et al. Grafts for Peyronie's disease: a comprehensive review. *Andrology*, 2018. 6: 117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266877/>
1205. Terrier, J.E., et al. Penile Sensory Changes After Plaque Incision and Grafting Surgery for Peyronie's Disease. *The J Sex Med*, 2018. 15: 1491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30195564/>
1206. Egydio, P.H., et al. A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. *BJU Int*, 2004. 94: 1147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541152/>
1207. De Rose, A.F., et al. Dermal graft surgery for Peyronie's disease: Long term results at a 15 years follow-up. *Arch Esp Urol*, 2019. 72: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070138/>
1208. Hicks, C.C., et al. Experience with the Horton-Devine dermal graft in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*, 1978. 119: 504.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/349174/>
1209. Wild, R.M., et al. Dermal graft repair of Peyronie's disease: survey of 50 patients. *J Urol*, 1979. 121: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/366185/>
1210. Alferez-Villalobos, C., et al. [Surgery of Peyronie's disease using a skin graft]. *Actas Urol Esp*, 1981. 5: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7023198/>
1211. Austoni, E., et al. [Radical surgery and conservation of erection in Peyronie's disease]. *Arch Ital Urol Androl*, 1995. 67: 359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8589753/>
1212. Kondas, J., et al. Plaque excision and dermal graft in the surgical treatment of plastic induration of the penis (Peyronie's disease). *Int Urol Nephrol*, 1998. 30: 321.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9696341/>

1213. Chun, J.L., et al. A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton- Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol*, 2001. 166: 185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435853/>
1214. Irani, D., et al. Results of dermal patch graft in the treatment of Peyronie's disease. *Urol J*, 2004. 1: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17874395/>
1215. Nikoobakht, M.R., et al. Management of Peyronie's disease by dermal grafting. *Urol J*, 2004. 1: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17874394/>
1216. Kovac, J.R., et al. Surgical outcomes and patient satisfaction after dermal, pericardial, and small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2007. 4: 1500.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433088/>
1217. Goyal, N.K., et al. Experience with plaque excision and dermal grafting in the surgical treatment of Peyronie's disease. *Singapore Med J*, 2008. 49: 805.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946615/>
1218. Kim, E.D., et al. Long-term followup of treatment of Peyronie's disease with plaque incision, carbon dioxide laser plaque ablation and placement of a deep dorsal vein patch graft. *J Urol*, 1995. 153: 1843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7752331/>
1219. El-Sakka, A.I., et al. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis. *J Urol*, 1998. 160: 2050.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817321/>
1220. Chalouhy, E., et al. Vein grafting of tunical incisions in the treatment of Peyronie's disease. *J Med Liban*, 1998. 46: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10349258/>
1221. Arena, F., et al. Peyronie's disease--incision and dorsal vein grafting combined with contralateral plication in straightening the penis. *Scand J Urol Nephrol*, 1999. 33: 181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10452294/>
1222. De Stefani, S., et al. Saphenous vein harvesting by 'stripping' technique and 'W'-shaped patch covering after plaque incision in treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2000. 12: 299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11416831/>
1223. Akkus, E., et al. Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. *Eur Urol*, 2001. 40: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11752861/>
1224. Yurkanin, J.P., et al. Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. *J Urol*, 2001. 166: 1769.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11586221/>
1225. Adeniyi, A.A., et al. The Lue procedure: an analysis of the outcome in Peyronie's disease. *BJU Int*, 2002. 89: 404.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872033/>
1226. Metin, A., et al. Plaque incision and venous patch grafting for Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol*, 2002. 34: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12775100/>
1227. Porena, M., et al. Peyronie's disease: corporoplasty using saphenous vein patch graft. *Urol Int*, 2002. 68: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11834897/>
1228. Montorsi, F., et al. 1256: Five Year Followup of Plaque Incision and Vein Grafting for Peyronie's Disease. *J Urol*, 2004. 171: 331.
<https://www.auajournals.org/doi/pdf/10.1016/S0022-5347%2818%2938481-7>
1229. Kalsi, J., et al. The results of plaque incision and venous grafting (Lue procedure) to correct the penile deformity of Peyronie's disease. *BJU Int*, 2005. 95: 1029.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15839925/>
1230. Hsu, G.L., et al. Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. *J Androl*, 2007. 28: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16988328/>
1231. Kadioglu, A., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease: a single center experience with 145 patients. *Eur Urol*, 2008. 53: 432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467161/>
1232. Wimpissinger, F., et al. 10 Years' Plaque Incision and Vein Grafting for Peyronie's Disease: Does Time Matter? *J Sex Med*, 2016. 13: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755094/>
1233. Kayigil, O., et al. The comparison of an acellular matrix graft with an autologous venous graft in the surgical treatment of Peyronie's disease. *Andrologia*, 2019. 51: e13168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298592/>

1234. Teloken, C., et al. Penile straightening with crural graft of the corpus cavernosum. *J Urol*, 2000. 164: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840434/>
1235. Da Ros, C.T., et al. Long-term follow-up of penile curvature correction utilizing autologous albuginea crural graft. *Int Braz J Urol*, 2012. 38: 242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555030/>
1236. Schwarzer, J.U., et al. Penile corporoplasty using tunica albuginea free graft from proximal corpus cavernosum: a new technique for treatment of penile curvature in Peyronie's disease. *Eur Urol*, 2003. 44: 720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644126/>
1237. Das, S. Peyronie's disease: excision and autografting with tunica vaginalis. *J Urol*, 1980. 124: 818.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7441830/>
1238. O'Donnell, P.D. Results of surgical management of Peyronie's disease. *J Urol*, 1992. 148: 1184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1404633/>
1239. Helal, M.A., et al. Tunica vaginalis flap for the management of disabling Peyronie's disease: surgical technique, results, and complications. *Urology*, 1995. 46: 390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7660515/>
1240. Yuanyuan, M., et al. Testicular tunica vaginalis patch grafting for the treatment of Peyronie's disease. *Cell Biochem Biophys*, 2015. 71: 1117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25486902/>
1241. Liu, B., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease with autologous tunica vaginalis of testis. *BMC Urol*, 2016. 16: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762220/>
1242. Shioshvili, T.J., et al. The surgical treatment of Peyronie's disease: replacement of plaque by free autograft of buccal mucosa. *Eur Urol*, 2005. 48: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15967262/>
1243. Liu, B., et al. [Replacement of plaque by buccal mucosa in the treatment of Peyronies disease: a report of 27 cases]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2009. 15: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19288749/>
1244. Cormio, L., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease by plaque incision and grafting with buccal mucosa. *Eur Urol*, 2009. 55: 1469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19084325/>
1245. Salem, E.A., et al. Lingual mucosal graft in treatment of Peyronie disease. *Urology*, 2014. 84: 1374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25283703/>
1246. Zucchi, A., et al. Corporoplasty using buccal mucosa graft in Peyronie disease: is it a first choice? *Urology*, 2015. 85: 679.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582815/>
1247. Molina-Escudero, R., et al. Cavernoplasty with oral mucosa graft for the surgical treatment of Peyronie's disease. *Actas Urol Esp*, 2016. 40: 328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874924/>
1248. Fabiani, A., et al. Buccal mucosa is a promising graft in Peyronie's disease surgery. Our experience and a brief literature review on autologous grafting materials. *Arch Ital Urol Androl*, 2016. 88: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377087/>
1249. Collins, J.P. Experience with lyophilized human dura for treatment of Peyronie disease. *Urology*, 1988. 31: 379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3363774/>
1250. Sampaio, J.S., et al. Peyronie's disease: surgical correction of 40 patients with relaxing incision and duramater graft. *Eur Urol*, 2002. 41: 551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074798/>
1251. Leungwattanakij, S., et al. Long-term follow-up on use of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2001. 13: 183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11525318/>
1252. Levine, L.A., et al. Human cadaveric pericardial graft for the surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol*, 2003. 170: 2359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634416/>
1253. Kalsi, J.S., et al. Plaque incision and fascia lata grafting in the surgical management of Peyronie's disease. *BJU Int*, 2006. 98: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16831154/>
1254. Gelbard, M.K., et al. Expanding contractures of the tunica albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascia free grafts. *J Urol*, 1991. 145: 772.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2005698/>

1255. Kargi, E., et al. Relaxation incision and fascia lata grafting in the surgical correction of penile curvature in Peyronie's disease. *Plast Reconstr Surg*. 2004. 113: 254.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14707644/>
1256. Voytik-Harbin, S.L., et al. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa. *J Cell Biochem*, 1997. 67: 478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9383707/>
1257. Breyer, B.N., et al. Complications of porcine small intestine submucosa graft for Peyronie's disease. *J Urol*, 2007. 177: 589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222639/>
1258. Knoll, L.D. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of tunical deficiencies with penile prosthetic surgery. *Urology*, 2002. 59: 758.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992915/>
1259. Lee, E.W., et al. Small intestinal submucosa for patch grafting after plaque incision in the treatment of Peyronie's disease. *Int Braz J Urol*, 2008. 34: 191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462517/>
1260. Staerman, F., et al. Medium-term follow-up of plaque incision and porcine small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2010. 22: 343.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21124338/>
1261. Chung, E., et al. Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med*, 2011. 8: 594.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054805/>
1262. Cosentino, M., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease with small intestinal submucosa graft patch. *Int J Impot Res*, 2016. 28: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030055/>
1263. Morgado, A., et al. Penile lengthening with porcine small intestinal submucosa grafting in Peyronie's disease treatment: long-term surgical outcomes, patients' satisfaction and dissatisfaction predictors. *Andrology*, 2018. 6: 909.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076677/>
1264. Sayedahmed, K., et al. Bicentric prospective evaluation of corporoplasty with porcine small intestinal submucosa (SIS) in patients with severe Peyronie's disease. *World J Urol*, 2017. 35: 1119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27864619/>
1265. Valente, P., et al. Small Intestinal Submucosa Grafting for Peyronie Disease: Outcomes and Patient Satisfaction. *Urology*, 2017. 100: 117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825744/>
1266. Sansalone, S., et al. Long-term results of the surgical treatment of Peyronie's disease with Egydio's technique: a European multicentre study. *Asian J Androl*, 2011. 13: 842.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21743482/>
1267. Egydio, P.H., et al. Treatment of Peyronie's disease by incomplete circumferential incision of the tunica albuginea and plaque with bovine pericardium graft. *Urology*, 2002. 59: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11927316/>
1268. Otero, J.R., et al. Use of a lyophilized bovine pericardium graft to repair tunical defect in patients with Peyronie's disease: experience in a clinical setting. *Asian J Androl*, 2017. 19: 316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806077/>
1269. Silva-Garreton, A., et al. Satisfaction of patients with Peyronie's disease after plaque surgery and bovine pericardium graft. *Actas Urol Esp*, 2017. 41: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27468940/>
1270. Hatzichristodoulou, G., et al. Surgical therapy of Peyronie's disease by partial plaque excision and grafting with collagen fleece: feasibility study of a new technique. *Int J Impot Res*, 2013. 25: 183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446807/>
1271. Lahme, S., et al. Collagen fleece for defect coverage following plaque excision in patients with Peyronie's disease. *Eur Urol*, 2002. 41: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074811/>
1272. Horstmann, M., et al. A self-reported long-term follow-up of patients operated with either shortening techniques or a TachoSil grafting procedure. *Asian J Androl*, 2011. 13: 326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21240293/>
1273. Hatzichristodoulou, G. Partial Plaque Excision and Grafting With Collagen Fleece in Peyronie Disease. *J Sex Med*, 2016. 13: 277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953837/>

1274. Hatzichristodoulou, G. Introducing the ventral sealing technique using collagen fleece for surgical therapy of patients with ventral Peyronie's curvature: initial experience. *Int J Impot Res*, 2018. 30: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29973699/>
1275. Rosenhammer, B., et al. Long-term outcome after grafting with small intestinal submucosa and collagen fleece in patients with Peyronie's disease: a matched pair analysis. *Int J Impot Res*, 2019. 31: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194372/>
1276. Schiffman, Z.J., et al. Use of Dacron patch graft in Peyronie disease. *Urology*, 1985. 25: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3155581/>
1277. Faerber, G.J., et al. Results of combined Nesbit penile plication with plaque incision and placement of Dacron patch in patients with severe Peyronie's disease. *J Urol*, 1993. 149: 1319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8479026/>
1278. Ganabathi, K., et al. Peyronie's disease: surgical treatment based on penile rigidity. *J Urol*, 1995. 153: 662.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7861510/>
1279. Bokarica, P., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature. *Int J Impot Res*, 2005. 17: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15215882/>
1280. Rybak, J., et al. A retrospective comparative study of traction therapy vs. no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patient perceptions. *J Sex Med*, 2012. 9: 2396.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22900621/>
1281. Levine, L.A., et al. Erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease and a pilot study of the use of sildenafil citrate rehabilitation for postoperative erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2005. 2: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422892/>
1282. Fiorillo, A., et al. Long-term outcomes after plaque incision and grafting for Peyronie's disease: comparison of porcine dermal and bovine pericardium grafts. *Andrology*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981219/>
1283. Fernandez-Pascual, E., et al. Multicenter Prospective Study of Grafting With Collagen Fleece TachoSil in Patients With Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2020. 17: 2279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32830078/>
1284. Habous, M., et al. Malleable Penile Implant Is an Effective Therapeutic Option in Men With Peyronie's Disease and Erectile Dysfunction. *Sex Med*, 2018. 6: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336942/>
1285. Yavuz, U., et al. Surgical Treatment of Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease Using Malleable Prosthesis. *Urol J*, 2015. 12: 2428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706740/>
1286. Chung, E., et al. Comparison between AMS 700 CX and Coloplast Titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: clinical outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med*, 2013. 10: 2855.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23210973/>
1287. Levine, L.A., et al. A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, 2000. 12: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11045907/>
1288. Wilson, S.K., et al. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol*, 1994. 152: 1121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8072079/>
1289. Wilson, S.K. Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. *J Sex Med*, 2007. 4: 231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17233788/>
1290. Djordjevic, M.L., et al. Penile prosthesis implantation and tunica albuginea incision without grafting in the treatment of Peyronie's disease with erectile dysfunction. *Asian J Androl*, 2013. 15: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435473/>
1291. Cormio, L., et al. Long-term results of combined tunica albuginea plication and penile prosthesis implantation for severe penile curvature and erectile dysfunction. *Case Rep Urol*, 2014. 2014: 818623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790766/>
1292. Rahman, N.U., et al. Combined penile plication surgery and insertion of penile prosthesis for severe penile curvature and erectile dysfunction. *J Urol*, 2004. 171: 2346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126818/>
1293. Garaffa, G., et al. The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease. *BJU Int*, 2011. 108: 1152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21314814/>

1294. Mulcahy, J.J., et al. Tunica wedge excision to correct penile curvature associated with the inflatable penile prosthesis. *J Urol*, 1987. 138: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3599221/>
1295. Chung, P.H., et al. High patient satisfaction of inflatable penile prosthesis insertion with synchronous penile plication for erectile dysfunction and Peyronie's disease. *J Sex Med*, 2014. 11: 1593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708140/>
1296. Falcone, M., et al. A Comparative Study Between 2 Different Grafts Used as Patches After Plaque Incision and Inflatable Penile Prosthesis Implantation for End-Stage Peyronie's Disease. *J Sex Med*, 2018. 15: 848.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753801/>
1297. Rolle, L., et al. A new, innovative, lengthening surgical procedure for Peyronie's disease by penile prosthesis implantation with double dorsal-ventral patch graft: the "sliding technique". *J Sex Med*, 2012. 9: 2389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429331/>
1298. Egydio, P.H., et al. Penile lengthening and widening without grafting according to a modified 'sliding' technique. *BJU Int*, 2015. 116: 965.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644141/>
1299. Egydio, P.H., et al. The Multiple-Slit Technique (MUST) for Penile Length and Girth Restoration. *J Sex Med*, 2018. 15: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275049/>
1300. Fernandez-Pascual, E., et al. Surgical Technique for Complex Cases of Peyronie's Disease With Implantation of Penile Prosthesis, Multiple Corporeal Incisions, and Grafting With Collagen Fleece. *J Sex Med*, 2019. 16: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770074/>
1301. Rolle, L., et al. A prospective multicentric international study on the surgical outcomes and patients' satisfaction rates of the 'sliding' technique for end-stage Peyronie's disease with severe shortening of the penis and erectile dysfunction. *BJU Int*, 2016. 117: 814.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688436/>
1302. Khera, M., et al. Penile Prosthesis Implantation in Patients With Peyronie's Disease: Results of the PROPPER Study Demonstrates a Decrease in Patient-Reported Depression. *J Sex Med*, 2018. 15: 786.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653913/>
1303. Akin-Olugbade, O., et al. Determinants of patient satisfaction following penile prosthesis surgery. *J Sex Med*, 2006. 3: 743.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839332/>
1304. Broderick, G.A., et al. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med*, 2010. 7: 476.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092449/>
1305. Berger, R., et al. Report of the American Foundation for Urologic Disease (AFUD) Thought Leader Panel for evaluation and treatment of priapism. *Int J Impot Res*, 2001. 13 Suppl 5: S39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11781746/>
1306. von Stempel, C., et al. Mean velocity and peak systolic velocity can help determine ischaemic and non-ischaemic priapism. *Clin Radiol*, 2017. 72: 611.e9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28351471/>
1307. Muneer, A., et al. Investigation of cavernosal smooth muscle dysfunction in low flow priapism using an in vitro model. *Int J Impot Res*, 2005. 17: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15071490/>
1308. Vreugdenhil, S., et al. Ischemic priapism as a model of exhausted metabolism. *Physiol Rep*, 2019. 7: e13999.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916476/>
1309. El-Bahnasawy, M.S., et al. Low-flow priapism: risk factors for erectile dysfunction. *BJU Int*, 2002. 89: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11856112/>
1310. Spycher, M.A., et al. The ultrastructure of the erectile tissue in priapism. *J Urol*, 1986. 135: 142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3941454/>
1311. Zacharakis, E., et al. Penile prosthesis insertion in patients with refractory ischaemic priapism: early vs delayed implantation. *BJU Int*, 2014. 114: 576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25383397/>
1312. Levine, L.A., et al. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol*, 2002. 168: 621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131321/>
1313. Costa, W.S., et al. Structural analysis of the corpora cavernosa in patients with ischaemic priapism. *BJU Int*, 2010. 105: 838.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19751255/>

1314. Pohl, J., et al. Priapism: a three-phase concept of management according to aetiology and prognosis. *Br J Urol*, 1986. 58: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3516294/>
1315. Junemann, K.P., et al. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Semin Urol*, 1990. 8: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2191403/>
1316. Porst, H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol*, 1996. 155: 802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583582/>
1317. Kilic, M., et al. The actual incidence of papaverine-induced priapism in patients with erectile dysfunction following penile colour Doppler ultrasonography. *Andrologia*, 2010. 42: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20078509/>
1318. Nelson, J.H., 3rd, et al. Priapism: evolution of management in 48 patients in a 22-year series. *J Urol*, 1977. 117: 455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15137/>
1319. Rezaee, M.E., et al. Are We Overstating the Risk of Priapism With Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors? *J Sex Med*, 2020. 17: 1579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622767/>
1320. Ateyah, A., et al. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. *J Sex Med*, 2005. 2: 248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422893/>
1321. Bivalacqua, T.J., et al. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. *J Sex Med*, 2012. 9: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21554553/>
1322. Lagoda, G., et al. Molecular analysis of erection regulatory factors in sickle cell disease associated priapism in the human penis. *J Urol*, 2013. 189: 762.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982429/>
1323. Musicki, B., et al. Mechanisms underlying priapism in sickle cell disease: targeting and key innovations on the preclinical landscape. *Expert Opin Ther Targets*, 2020. 24: 439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191546/>
1324. Morrison, B.F., et al. Is testosterone deficiency a possible risk factor for priapism associated with sickle-cell disease? *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371242/>
1325. Alwaal, A., et al. Future prospects in the treatment of erectile dysfunction: focus on avanafil. *Drug Des Devel Ther*, 2011. 5: 435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22087063/>
1326. James Johnson, M., et al. Which patients with ischaemic priapism require further investigation for malignancy? *Int J Impot Res*, 2020. 32: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996267/>
1327. Kropman, R.F., et al. Hematoma or “partial priapism” in the proximal part of the corpus cavernosum. *J Sex Med*, 2014. 11: 2618.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24308665/>
1328. Weyne, E., et al. Idiopathic Partial Thrombosis (IPT) of the Corpus Cavernosum: A Hypothesis- Generating Case Series and Review of the Literature. *J Sex Med*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553854/>
1329. Burnett, A.L., et al. Priapism: new concepts in medical and surgical management. *Urol Clin North Am*, 2011. 38: 185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621085/>
1330. Broderick, G.A. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med*, 2012. 9: 88.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21699659/>
1331. Emond, A.M., et al. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med*, 1980. 140: 1434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6159833/>
1332. Cintho Ozahata, M., et al. Clinical and Genetic Predictors of Priapism in Sickle Cell Disease: Results from the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study III Brazil Cohort Study. *J Sex Med*, 2019. 16: 1988.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668730/>
1333. Bertolotto, M., et al. Color Doppler imaging of posttraumatic priapism before and after selective embolization. *Radiographics*, 2003. 23: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12640162/>

1334. Bertolotto, M., et al. Color Doppler appearance of penile cavernosal-spongiosal communications in patients with high-flow priapism. *Acta Radiol*, 2008. 49: 710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18568565/>
1335. Hakim, L.S., et al. Evolving concepts in the diagnosis and treatment of arterial high flow priapism. *J Urol*, 1996. 155: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8558656/>
1336. Ralph, D.J., et al. The use of high-resolution magnetic resonance imaging in the management of patients presenting with priapism. *BJU Int*, 2010. 106: 1714.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438564/>
1337. Bastuba, M.D., et al. Arterial priapism: diagnosis, treatment and long-term followup. *J Urol*, 1994. 151: 1231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8158765/>
1338. Bansal, A.R., et al. Cold saline enema in priapism--a useful tool for underprivileged. *Trop Doct*, 2004. 34: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15510950/>
1339. Hoyerup, P., et al. Partial priapism. *BMJ Case Rep*, 2013. 2013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23933863/>
1340. Burnett, A.L., et al. Standard operating procedures for priapism. *J Sex Med*, 2013. 10: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462660/>
1341. Montague, D.K., et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol*, 2003. 170: 1318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501756/>
1342. Bodner, D.R., et al. The application of intracavernous injection of vasoactive medications for erection in men with spinal cord injury. *J Urol*, 1987. 138: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3599245/>
1343. Davila, H.H., et al. Subarachnoid hemorrhage as complication of phenylephrine injection for the treatment of ischemic priapism in a sickle cell disease patient. *J Sex Med*, 2008. 5: 1025.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18194188/>
1344. Mantadakis, E., et al. Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood*, 2000. 95: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10607688/>
1345. Miller, S.F., et al. Posttraumatic arterial priapism in children: management with embolization. *Radiology*, 1995. 196: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7784590/>
1346. Wen, C.C., et al. Management of ischemic priapism with high-dose intracavernosal phenylephrine: from bench to bedside. *J Sex Med*, 2006. 3: 918.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16942536/>
1347. Muneer, A., et al. Investigating the effects of high-dose phenylephrine in the management of prolonged ischaemic priapism. *J Sex Med*, 2008. 5: 2152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466270/>
1348. Muruve, N., et al. Intracorporeal phenylephrine in the treatment of priapism. *J Urol*, 1996. 155: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490814/>
1349. Roberts, J.R., et al. Intracavernous epinephrine: a minimally invasive treatment for priapism in the emergency department. *J Emerg Med*, 2009. 36: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18996674/>
1350. Keskin, D., et al. Intracavernosal adrenalin injection in priapism. *Int J Impot Res*, 2000. 12: 312.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11416834/>
1351. Lee, M., et al. Chart for preparation of dilutions of alpha-adrenergic agonists for intracavernous use in treatment of priapism. *J Urol*, 1995. 153: 1182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7869493/>
1352. Dittrich, A., et al. Treatment of pharmacological priapism with phenylephrine. *J Urol*, 1991. 146: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1856926/>
1353. Ridyard, D.G., et al. Use of High-Dose Phenylephrine in the Treatment of Ischemic Priapism: Five- Year Experience at a Single Institution. *J Sex Med*, 2016. 13: 1704.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692841/>
1354. Sidhu, A.S., et al. The Hemodynamic Effects of Intracavernosal Phenylephrine for the Treatment of Ischemic Priapism. *J Sex Med*, 2018. 15: 990.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960632/>
1355. Levey, H.R., et al. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian J Androl*, 2012. 14: 156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22057380/>

1356. Roberts, J., et al. Adrenergic crisis after penile epinephrine injection for priapism. *J Emerg Med*, 2009. 36: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353597/>
1357. Palagiri, R.D.R., et al. A Case Report of Hypertensive Emergency and Intracranial Hemorrhage Due to Intracavernosal Phenylephrine. *Hosp Pharm*, 2019. 54: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205330/>
1358. Fenwick, M.J., et al. Anaphylaxis and monoamine oxidase inhibitors--the use of adrenaline. *J Accid Emerg Med*, 2000. 17: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10718244/>
1359. Saffon Cuartas, J.P., et al. Treatment of Priapism Secondary to Drugs for Erectile Dysfunction. *Adv Urol*, 2019. 2019: 6214921.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31534452/>
1360. Serrate, R.G., et al. The usefulness of ethylephrine (Efortil-R) in the treatment of priapism and intraoperative penile erections. *Int Urol Nephrol*, 1992. 24: 389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1281144/>
1361. Hubler, J., et al. Methylene blue as a means of treatment for priapism caused by intracavernous injection to combat erectile dysfunction. *Int Urol Nephrol*, 2003. 35: 519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15198160/>
1362. Martinez Portillo, F., et al. Methylene blue as a successful treatment alternative for pharmacologically induced priapism. *Eur Urol*, 2001. 39: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11173934/>
1363. van Driel, M.F., et al. Treatment of priapism by injection of adrenaline into the corpora cavernosa penis. *Scand J Urol Nephrol*, 1991. 25: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1780699/>
1364. Gupta, A., et al. Successful use of terbutaline in persistent priapism in a 12-year-old boy with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*, 2009. 26: 70.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19206011/>
1365. Lowe, F.C., et al. Placebo-controlled study of oral terbutaline and pseudoephedrine in management of prostaglandin E1-induced prolonged erections. *Urology*, 1993. 42: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8392235/>
1366. Priyadarshi, S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. *Int J Impot Res*, 2004. 16: 424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14999218/>
1367. Habous, M., et al. Noninvasive treatments for iatrogenic priapism: Do they really work? A prospective multicenter study. *Urol Ann*, 2016. 8: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141191/>
1368. Ramstein, J.J., et al. Clinical Outcomes of Periprocedural Antithrombotic Therapy in Ischemic Priapism Management. *J Sex Med*, 2020. 17: 2260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800740/>
1369. Bartolucci, P., et al. Clinical management of adult sickle-cell disease. *Curr Opin Hematol*, 2012. 19: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357165/>
1370. Rogers, Z.R. Priapism in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2005. 19: 917.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16214652/>
1371. Morrison, B.F., et al. Priapism in hematological and coagulative disorders: an update. *Nat Rev Urol*, 2011. 8: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403660/>
1372. Ballas, S.K., et al. Safety and efficacy of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. *J Clin Apher*, 2016. 31: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25809639/>
1373. Marouf, R. Blood transfusion in sickle cell disease. *Hemoglobin*, 2011. 35: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21981466/>
1374. Merritt, A.L., et al. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *CJEM*, 2006. 8: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17175874/>
1375. Howard, J., et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet*, 2013. 381: 930.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352054/>
1376. Johnson, M.J., et al. The surgical management of ischaemic priapism. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570823/>

1377. Lue, T.F., et al. Distal cavernosum-glans shunts for ischemic priapism. *J Sex Med*, 2006. 3: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839333/>
1378. Burnett, A.L. Surgical management of ischemic priapism. *J Sex Med*, 2012. 9: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22221308/>
1379. Bennett, N., et al. Sickle cell disease status and outcomes of African-American men presenting with priapism. *J Sex Med*, 2008. 5: 1244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18312286/>
1380. Nixon, R.G., et al. Efficacy of shunt surgery for refractory low flow priapism: a report on the incidence of failed detumescence and erectile dysfunction. *J Urol*, 2003. 170: 883.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12913722/>
1381. Orta, M., et al. Anatomic and Functional Outcome Following Distal Shunt and Tunneling for Treatment Ischemic Priapism: A Single-Center Experience. *J Sex Med*, 2019. 16: 1290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230939/>
1382. Yücel, B., et al. Penile Prosthesis Implantation in Priapism. *Sex Med Rev*, 2018. 6: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916463/>
1383. Zacharakis, E., et al. The efficacy of the T-shunt procedure and intracavernous tunneling (snake maneuver) for refractory ischemic priapism. *J Urol*, 2014. 191: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23892191/>
1384. Winter, C.C. Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. *Urology*, 1976. 8: 389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/973296/>
1385. Macaluso, J.N., Jr., et al. Priapism: review of 34 cases. *Urology*, 1985. 26: 233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4035837/>
1386. Ebbehøj, J. A new operation for priapism. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1974. 8: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4458048/>
1387. Lund, K., et al. Results of glando-cavernous anastomosis in 18 cases of priapism. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1980. 14: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7209413/>
1388. Brant, W.O., et al. T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism. *J Urol*, 2009. 181: 1699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233430/>
1389. Ercole, C.J., et al. Changing surgical concepts in the treatment of priapism. *J Urol*, 1981. 125: 210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7206057/>
1390. Hanafy, H.M., et al. Ancient Egyptian medicine: contribution to urology. *Urology*, 1974. 4: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323001/>
1391. Juskiewski, S., et al. A study of the arterial blood supply to the penis. *Anatomia Clinica*, 1982. 4: 101.
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF01800618>
1392. Burnett, A.L., et al. Corporal “snake” maneuver: corporoglanular shunt surgical modification for ischemic priapism. *J Sex Med*, 2009. 6: 1171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207268/>
1393. Segal, R.L., et al. Corporal Burnett “Snake” surgical maneuver for the treatment of ischemic priapism: long-term followup. *J Urol*, 2013. 189: 1025.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017524/>
1394. Quackels, R. *Acta Urol Belg*, 1964. 32: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14111379/>
1395. Baumgarten, A.S., et al. Favourable multi-institutional experience with penoscrotal decompression for prolonged ischaemic priapism. *BJU Int*, 2020. 126: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32501654/>
1396. Grayhack, J.T., et al. VENOUS BYPASS TO CONTROL PRIAPISM. *Invest Urol*, 1964. 1: 509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14130594/>
1397. Kandel, G.L., et al. Pulmonary embolism: a complication of corpus-saphenous shunt for priapism. *J Urol*, 1968. 99: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5641077/>
1398. Kihl, B., et al. Priapism: evaluation of treatment with special reference to saphenocavernous shunting in 26 patients. *Scand J Urol Nephrol*, 1980. 14: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7375831/>
1399. Ralph, D.J., et al. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *Eur Urol*, 2009. 56: 1033.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930579/>

1400. Salem, E.A., et al. Management of ischemic priapism by penile prosthesis insertion: prevention of distal erosion. *J Urol*, 2010. 183: 2300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400140/>
1401. Sedigh, O., et al. Early insertion of inflatable prosthesis for intractable ischemic priapism: our experience and review of the literature. *Int J Impot Res*, 2011. 23: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21654814/>
1402. Upadhyay, J., et al. Penile implant for intractable priapism associated with sickle cell disease. *Urology*, 1998. 51: 638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586621/>
1403. Zacharakis, E., et al. Early insertion of a malleable penile prosthesis in ischaemic priapism allows later upsizing of the cylinders. *Scan J Urol*, 2015. 49: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116193/>
1404. Bella, A., et al. 1859 3-piece inflatable penile prosthesis insertion post T-shunt for priapism with dilation/ corporal snake maneuver and comparison to post Al-Ghorab shunt IPP outcomes. *J Urol*, 2012. 187: e751.
https://university.auanet.org/abstract_detail.cfm?id=1859&meetingID=12ATL
1405. Tsambarlis, P.N., et al. Successful Placement of Penile Prostheses in Men With Severe Corporal Fibrosis Following Vacuum Therapy Protocol. *J Sex Med*, 2017. 14: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27938991/>
1406. Burnett, A.L., et al. Evaluation of erectile function in men with sickle cell disease. *Urology*, 1995. 45: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7716848/>
1407. Datta, N.S. Megalophallus in sickle cell disease. *J Urol*, 1977. 117: 672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/859210/>
1408. Broderick, G.A., et al. Pharmacologic erection: time-dependent changes in the corporal environment. *Int J Impot Res*, 1994. 6: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8019618/>
1409. Monga, M., et al. Priapism in sickle cell disease: the case for early implantation of the penile prosthesis. *Eur Urol*, 1996. 30: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8854068/>
1410. Adeyoju, A.B., et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. *BJU Int*, 2002. 90: 898.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12460353/>
1411. Virag, R., et al. Preventive treatment of priapism in sickle cell disease with oral and self-administered intracavernous injection of etilefrine. *Urology*, 1996. 47: 777.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8650886/>
1412. Fowler, J.E., Jr., et al. Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. *J Urol*, 1991. 145: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984102/>
1413. Mantadakis, E., et al. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1999. 21: 518.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10598664/>
1414. Morrison, B.F., et al. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. *Curr Urol Rep*, 2012. 13: 268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648304/>
1415. Roizenblatt, M., et al. Priapism is associated with sleep hypoxemia in sickle cell disease. *J Urol*, 2012. 188: 1245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22902014/>
1416. Champion, H.C., et al. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102: 1661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668387/>
1417. Bivalacqua, T.J., et al. Attenuated RhoA/Rho-kinase signaling in penis of transgenic sickle cell mice. *Urology*, 2010. 76: 510.e7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538321/>
1418. Phatarpekar, P.V., et al. Role of adenosine signaling in penile erection and erectile disorders. *J Sex Med*, 2010. 7: 3553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889148/>
1419. Traish, A.M., et al. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med*, 2006. 3: 382.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16681465/>

1420. Morelli, A., et al. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology*, 2004. 145: 2253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764637/>
1421. Liguori, G., et al. The management of stuttering priapism. *Minerva Urol Nefrol*, 2020. 72: 173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30957473/>
1422. Idris, I.M., et al. Men with sickle cell disease experience greater sexual dysfunction when compared with men without sickle cell disease. *Blood Adv*, 2020. 4: 3277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702096/>
1423. Mocniak, M., et al. The use of sudafed for priapism in pediatric patients with sickle cell disease. *J Pediatr Nurs*, 2012. 27: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22041221/>
1424. Gbadoe, A.D., et al. Management of sickle cell priapism with etilefrine. *Arch Dis Child*, 2001. 85: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11420201/>
1425. Okpala, I., et al. Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2002. 118: 918.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12181066/>
1426. Olujohungbe, A.B., et al. A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and young men with sickle cell anemia: report of an international randomized control trial--the priapism in sickle cell study. *J Androl*, 2011. 32: 375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21127308/>
1427. Yuan, J., et al. Insights of priapism mechanism and rationale treatment for recurrent priapism. *Asian J Androl*, 2008. 10: 88.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18087648/>
1428. Levine, L.A., et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. *J Urol*, 1993. 150: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8326584/>
1429. Alshahrani, A. Using cyproterone acetate to treat recurrent ischemic priapism in a patient with sickle cell anemia as a comorbidity: a case report. *J Med Case Rep*, 2020. 14: 197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081822/>
1430. Rachid-Filho, D., et al. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach. *Urology*, 2009. 74: 1054.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616292/>
1431. Baker, R.C., et al. Dutasteride in the long-term management of stuttering priapism. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055472/>
1432. DeCastro, B.J., et al. Oral ketoconazole for prevention of postoperative penile erection: a placebo controlled, randomized, double-blind trial. *J Urol*, 2008. 179: 1930.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18353393/>
1433. Gupta, S., et al. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. *J Urol*, 1998. 159: 1529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554348/>
1434. Daoud, A.S., et al. The effect of Vigabatrin, Lamotrigine and Gabapentin on the fertility, weights, sex hormones and biochemical profiles of male rats. *Neuro Endocrinol Lett*, 2004. 25: 178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15349082/>
1435. Perimenis, P., et al. Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. *Int J Impot Res*, 2004. 16: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14963477/>
1436. D'Aleo, G., et al. Favorable response to intrathecal, but not oral, baclofen of priapism in a patient with spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009. 34: E127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179913/>
1437. Moreira, D.M., et al. Recurrent priapism in the young patient treated with baclofen. *J Pediatr Urol*, 2006. 2: 590.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947688/>
1438. Vaidyanathan, S., et al. Management of recurrent priapism in a cervical spinal cord injury patient with oral baclofen therapy. *Spinal Cord*, 2004. 42: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14765150/>
1439. Kato, G.J. Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. *J Sex Med*, 2012. 9: 70.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21554552/>

1440. Meier, E.R., et al. Sick cell disease in children. *Drugs*, 2012. 72: 895.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22519940/>
1441. Saad, S.T., et al. Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxyurea. *Am J Hematol*, 2004. 77: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15307105/>
1442. Bivalacqua, T.J., et al. Establishment of a transgenic sickle-cell mouse model to study the pathophysiology of priapism. *J Sex Med*, 2009. 6: 2494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19523035/>
1443. Burnett, A.L., et al. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology*, 2006. 67: 1043.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16698365/>
1444. Burnett, A.L., et al. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med*, 2006. 3: 1077.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17100941/>
1445. Pierorazio, P.M., et al. Daily phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy as rescue for recurrent ischemic priapism after failed androgen ablation. *J Androl*, 2011. 32: 371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21127306/>
1446. Hou, L.T., et al. Regimented Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Use Reduces Emergency Department Visits for Recurrent Ischemic Priapism. *J Urol*, 2020: 101097ju0000000000001365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915079/>
1447. Rutchik, S., et al. Successful treatment of recalcitrant priapism using intercorporeal injection of tissue plasminogen activator. *J Urol*, 2001. 166: 628.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11458096/>
1448. Welliver, R.C., Jr., et al. Autoinflation leading to failure of two-piece ambicor implantable penile prosthesis: an outcome from a methodical treatment of recalcitrant stuttering priapism. *Case Rep Urol*, 2014. 2014: 529037.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24864222/>
1449. Anele, U.A., et al. How I treat priapism. *Blood*, 2015. 125: 3551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810489/>
1450. Burnett, A.L., et al. Priapism: current principles and practice. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 631.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17983902/>
1451. Jesus, L.E., et al. Priapism in children: review of pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*, 2009. 85: 194.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19455267/>
1452. Donaldson, J.F., et al. Priapism in children: a comprehensive review and clinical guideline. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135215/>
1453. Hatzichristou, D., et al. Management strategy for arterial priapism: therapeutic dilemmas. *J Urol*, 2002. 168: 2074.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394712/>
1454. Witt, M.A., et al. Traumatic laceration of intracavernosal arteries: the pathophysiology of nonischemic, high flow, arterial priapism. *J Urol*, 1990. 143: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2294241/>
1455. Kuefer, R., et al. Changing diagnostic and therapeutic concepts in high-flow priapism. *Int J Impot Res*, 2005. 17: 109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15229624/>
1456. Steers, W.D., et al. Use of methylene blue and selective embolization of the pudendal artery for high flow priapism refractory to medical and surgical treatments. *J Urol*, 1991. 146: 1361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1942293/>
1457. Ricciardi, R., Jr., et al. Delayed high flow priapism: pathophysiology and management. *J Urol*, 1993. 149: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8417190/>
1458. Ingram, A.R., et al. An Update on Non-Ischemic Priapism. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987934/>
1459. Hudnall, M., et al. Advances in the understanding of priapism. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540227/>
1460. Todd, N.V. Priapism in acute spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2011. 49: 1033.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21647168/>
1461. Karagiannis, A.A., et al. High flow priapism secondary to internal urethrotomy treated with embolization. *J Urol*, 2004. 171: 1631.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017242/>

1462. Liguori, G., et al. High-flow priapism (HFP) secondary to Nesbit operation: management by percutaneous embolization and colour Doppler-guided compression. *Int J Impot Res*, 2005. 17: 304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15690066/>
1463. Tang, M., et al. Intracavernosal metamaminol bitartrate for treatment of priapism resulting from circumcision: a case report. *Springerplus*, 2016. 5: 436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27104124/>
1464. Boscolo-Berto, R., et al. Determinism and liabilities in a complicated transrectal prostate biopsy: what is what. *Urologia*, 2011. 78: 176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21786228/>
1465. Oshima, J., et al. [Nonischemic Priapism Following Brachytherapy : A Case Report and a Review]. *Hinyokika Kyo*, 2016. 62: 605.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919141/>
1466. Lutz, A., et al. Conversion of low-flow to high-flow priapism: a case report and review (CME). *J Sex Med*, 2012. 9: 951.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462585/>
1467. McMahon, C.G. High flow priapism due to an arterial-lacunar fistula complicating initial venoocclusive priapism. *Int J Impot Res*, 2002. 14: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12058247/>
1468. Vagnoni, V., et al. High-flow priapism after T-shunt and tunneling in a patient with ischemic priapism. *Turk J Urol*, 2020. 46: 488.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966205/>
1469. Ramos, C.E., et al. High flow priapism associated with sickle cell disease. *J Urol*, 1995. 153: 1619.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7714988/>
1470. Dubocq, F.M., et al. High flow malignant priapism with isolated metastasis to the corpora cavernosa. *Urology*, 1998. 51: 324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9495721/>
1471. Inamoto, T., et al. A rare case of penile metastasis of testicular cancer presented with priapism. *Hinyokika Kyo*, 2005. 51: 639.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16229380/>
1472. Bertolotto, M., et al. Sonography of the penis/erectile dysfunction. *Abdom Radiol (NY)*, 2020. 45: 1973.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285181/>
1473. Jung, D.C., et al. Penile Doppler ultrasonography revisited. *Ultrasonography*, 2018. 37: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736428/>
1474. Abdulsattar, O.A., et al. The Role of Color Doppler Ultrasound in Initial Evaluation of Patients with Priapism: A Cross Sectional Study. *Indian J Public Health Res Develop*, 2019. 10: 1102.
<https://www.researchgate.net/publication/331253501>
1475. Kang, B.C., et al. Post-traumatic arterial priapism: colour Doppler examination and superselective arterial embolization. *Clin Radiol*, 1998. 53: 830.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9833787/>
1476. Kolbenstvedt, A., et al. Arterial high flow priapism role of radiology in diagnosis and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1996. 179: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908681/>
1477. Eracleous, E., et al. Use of Doppler ultrasound and 3-dimensional contrast-enhanced MR angiography in the diagnosis and follow-up of post-traumatic high-flow priapism in a child. *Pediatr Radiol*, 2000. 30: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10789908/>
1478. Zacharakis, E., et al. 1541 Distal corpus cavernosum smooth muscle fibrosis due t non-ischaemic priapism-should embolisation be performed earlier? *J Urol*, 2011. 185: e619.
<https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2011.02.1536>
1479. Muneer, A., et al. BAUS consensus document for the management of male genital emergencies: priapism. *BJU Int*, 2018. 121: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29357203/>
1480. Arango, O., et al. Complete resolution of post-traumatic high-flow priapism with conservative treatment. *Int J Impot Res*, 1999. 11: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10356672/>
1481. Ilkay, A.K., et al. Conservative management of high-flow priapism. *Urology*, 1995. 46: 419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7660524/>
1482. Mwamukonda, K.B., et al. Androgen blockade for the treatment of high-flow priapism. *J Sex Med*, 2010. 7: 2532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456623/>

1483. Cakan, M., et al. Is the combination of superselective transcatheter autologous clot embolization and duplex sonography-guided compression therapy useful treatment option for the patients with high-flow priapism? *Int J Impot Res*, 2006. 18: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16079900/>
1484. Kim, K.R., et al. Treatment of high-flow priapism with superselective transcatheter embolization in 27 patients: a multicenter study. *J Vasc Interv Radiol*, 2007. 18: 1222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911511/>
1485. Numan, F., et al. Posttraumatic nonischemic priapism treated with autologous blood clot embolization. *J Sex Med*, 2008. 5: 173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18173765/>
1486. Gorich, J., et al. Interventional treatment of traumatic priapism. *J Endovasc Ther*, 2002. 9: 614.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12431145/>
1487. Kerlan, R.K., Jr., et al. Superselective microcoil embolization in the management of high-flow priapism. *J Vasc Interv Radiol*, 1998. 9: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9468400/>
1488. Liu, B.X., et al. High-flow priapism: superselective cavernous artery embolization with microcoils. *Urology*, 2008. 72: 571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18619653/>
1489. Numan, F., et al. Posttraumatic high-flow priapism treated by N-butyl-cyanoacrylate embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1996. 19: 278.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8755084/>
1490. Sandock, D.S., et al. Perineal abscess after embolization for high-flow priapism. *Urology*, 1996. 48: 308.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8753749/>
1491. Shapiro, R.H., et al. Post-traumatic priapism treated with selective cavernosal artery ligation. *Urology*, 1997. 49: 638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111644/>
1492. De Rose, A.F., et al. Cycling Trauma as a Cause of Arterial Priapism in Children and Teenagers. *Rev Urol*, 2017. 19: 273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29472833/>
1493. Hacker, H.W., et al. Nonischemic Priapism in Childhood: A Case Series and Review of Literature. *Eur J Pediatr Surg*, 2018. 28: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346955/>
1494. Corbetta, J.P., et al. High flow priapism: diagnosis and treatment in pediatric population. *Pediatr Surg Int*, 2011. 27: 1217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21544645/>
1495. Nabinger, G.B., et al. Child non-ischemic priapism, a conservative approach: case report and updated review. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: e99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23287647/>
1496. Cantasdemir, M., et al. Posttraumatic high-flow priapism in children treated with autologous blood clot embolization: long-term results and review of the literature. *Pediatr Radiol*, 2011. 41: 627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21127852/>
1497. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9780521431361/en/>
1498. Bender Atik, R., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*, 2018. 2018: hoy004.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486805/>
1499. Zegers-Hochschild, F., et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*, 2017. 108: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760517/>
1500. Greenhall, E., et al. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*, 1990. 54: 978.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2245856/>
1501. Agarwal, A., et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*, 2019. 37: 296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081299/>
1502. Brandt, J.S., et al. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. *Prenat Diagn*, 2019. 39: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520056/>

1503. Avellino, G., et al. Common urologic diseases in older men and their treatment: how they impact fertility. *Fertil Steril*, 2017. 107: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073432/>
1504. Jennings, M.O., et al. Management and counseling of the male with advanced paternal age. *Fertil Steril*, 2017. 107: 324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069174/>
1505. Ramasamy, R., et al. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril*, 2015. 103: 1402.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881878/>
1506. Starosta, A., et al. Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. *Fertil Res Pract*, 2020. 6: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308319/>
1507. Van Opstal, J., et al. Male age interferes with embryo growth in IVF treatment. *Hum Reprod*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33164068/>
1508. Vaughan, D.A., et al. DNA fragmentation of sperm: a radical examination of the contribution of oxidative stress and age in 16 945 semen samples. *Human Reprod*, 2020. 35: 2188.
<https://academic.oup.com/humrep/article/35/10/2188/5903064?login=true>
1509. du Foss, N.A., et al. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update*, 2020. 26: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358607/>
1510. Wennberg, A.L., et al. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. *Fertil Steril*, 2016. 106: 1142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27399261/>
1511. Sunderam, S., et al. Comparing fertilization rates from intracytoplasmic sperm injection to conventional in vitro fertilization among women of advanced age with non-male factor infertility: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 2020. 113: 354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106989/>
1512. Andrology, In: Male reproductive health and dysfunction. Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). 2010, Springer Verlag: Berlin.
1513. Cooper, T.G., et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*, 2010. 16: 231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934213/>
1514. Kasman, A.M., et al. Association between preconception paternal health and pregnancy loss in the USA: an analysis of US claims data. *Hum Reprod*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33336240/>
1515. Nieschlag E, et al., *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*, 3rd edn. Anamnesis and physical examination, ed. Nieschlag E, Behre HM & Nieschlag S. 2010, Berlin.
1516. Lotti, F., et al. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update*, 2015. 21: 56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25038770/>
1517. Bahk, J.Y., et al. Cut-off value of testes volume in young adults and correlation among testes volume, body mass index, hormonal level, and seminal profiles. *Urology*, 2010. 75: 1318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299083/>
1518. Jorgensen, N., et al. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod*, 2002. 17: 2199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12151459/>
1519. Jensen, T.K., et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol*, 2004. 159: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14693659/>
1520. Campbell, M.J., et al. Distribution of semen examination results 2020 - A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. *Andrology*, 2021. 9: 817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33528873/>
1521. Boeri, L., et al. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting. *Andrologia*, 2020. n/a: e13861.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125742/>
1522. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth edition. 2021.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>

1523. WHO, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010.
<https://www.who.int/docs/default-source/reproductive-health/srhr-documents/infertility/examination-and-processing-of-human-semen-5ed-eng.pdf>
1524. Yifu, P., et al. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2020: 101740.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348878/>
1525. McQueen, D.B., et al. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2019. 112: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056315/>
1526. Grimes, D.A., et al. "Oligozoospermia," "azoospermia," and other semen-analysis terminology: the need for better science. *Fertil Steril*, 2007. 88: 1491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582404/>
1527. Simon, L., et al. Sperm DNA Fragmentation: Consequences for Reproduction. *Adv Exp Med Biol*, 2019. 1166: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301048/>
1528. Nicopoulos, J., et al. Novel use of COMET parameters of sperm DNA damage may increase its utility to diagnose male infertility and predict live births following both IVF and ICSI. *Hum Reprod*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585464/>
1529. Tan, J., et al. Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2019. 38: 951.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30979611/>
1530. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. *Fertil Steril*, 2013. 99: 673.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391408/>
1531. Kim, G.Y. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? *Clin Exp Reprod Med*, 2018. 45: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202739/>
1532. Evenson, D.P. Sperm chromatin structure assay (SCSA(R)). *Methods Mol Biol*, 2013. 927: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22992911/>
1533. Evenson, D.P., et al. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl*, 2002. 23: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11780920/>
1534. Tarozzi, N., et al. Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*, 2007. 14: 746.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17579991/>
1535. Esteves, S.C., et al. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2017. 108: 456.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865546/>
1536. Martin-du-Pan, R.C., et al. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod*, 1995. 10: 1940.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8567817/>
1537. Ishikawa, T., et al. Clinical and hormonal findings in testicular maturation arrest. *BJU international*, 2004. 94: 1314.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15610112/>
1538. Ramasamy, R., et al. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril*, 2009. 92: 590.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18973887/>
1539. Zeadna, A., et al. Prediction of sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Hum Reprod*, 2020. 35: 1505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32538428/>
1540. Carrell, D.T. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl*, 2008. 29: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881765/>
1541. Aran, B., et al. Screening for abnormalities of chromosomes X, Y, and 18 and for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril*, 1999. 72: 696.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10521113/>
1542. Kohn, T.P., et al. Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy. *J Assist Reprod Genet*, 2016. 33: 571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27020275/>

1543. Johnson, M.D. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril*, 1998. 70: 397.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9757865/>
1544. Clementini, E., et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*, 2005. 20: 437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15567875/>
1545. Vincent, M.C., et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl*, 2002. 23: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11780918/>
1546. Deebel, N.A., et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2020. 26: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31822886/>
1547. Vockel, M., et al. The X chromosome and male infertility. *Hum Genet*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875237/>
1548. Ventimiglia, E., et al. When to Perform Karyotype Analysis in Infertile Men? Validation of the European Association of Urology Guidelines with the Proposal of a New Predictive Model. *Eur Urol*, 2016. 70: 920.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343001/>
1549. Dul, E.C., et al. The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men. *Hum Reprod*, 2012. 27: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22081244/>
1550. Davila Garza, S.A., et al. Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2013. 25: 229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23587797/>
1551. Pozzi, E., et al. Rates of hypogonadism forms in Klinefelter patients undergoing testicular sperm extraction: A multicenter cross-sectional study. *Andrology*, 2020. 8: 1705.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558292/>
1552. Wang, C., et al. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1975. 4: 399.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1157343/>
1553. Calogero, A.E., et al. Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest*, 2017. 40: 705.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258556/>
1554. Staessen, C., et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update*, 2003. 9: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12926526/>
1555. Chevret, E., et al. Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet*, 1996. 97: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8566948/>
1556. Martini, E., et al. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod*, 1996. 11: 1638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8921108/>
1557. Cozzi, J., et al. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet*, 1994. 93: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8270252/>
1558. Estop, A.M., et al. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod*, 1998. 13: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9512242/>
1559. Foresta, C., et al. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9435442/>
1560. Guttenbach, M., et al. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet*, 1997. 99: 474.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9099836/>
1561. Aksglaede, L., et al. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*, 2013. 168: R67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23504510/>
1562. Corona, G., et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2017. 23: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379559/>

1563. Okada, H., et al. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*, 2005. 84: 1662.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16359961/>
1564. Pizzocaro, A., et al. Testosterone treatment in male patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2020. 43: 1675.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567016/>
1565. Groth, K.A., et al. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118429/>
1566. Gravholt, C.H., et al. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev*, 2018. 39: 389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438472/>
1567. Glueck, C.J., et al. Thrombophilia in Klinefelter Syndrome With Deep Venous Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Mesenteric Artery Thrombosis on Testosterone Therapy: A Pilot Study. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017. 23: 973.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582022/>
1568. Gies, I., et al. Spermatogonial stem cell preservation in boys with Klinefelter syndrome: to bank or not to bank, that's the question. *Fertil Steril*, 2012. 98: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22608314/>
1569. Franik, S., et al. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod*, 2016. 31: 1952.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412247/>
1570. Ferlin, A., et al. Contemporary genetics-based diagnostics of male infertility. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019. 19: 623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31215260/>
1571. Nguyen, M.H., et al. Balanced complex chromosome rearrangement in male infertility: case report and literature review. *Andrologia*, 2015. 47: 178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24612408/>
1572. Siffroi, J.P., et al. Assisted reproductive technology and complex chromosomal rearrangements: the limits of ICSI. *Mol Hum Reprod*, 1997. 3: 847.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9395262/>
1573. De Boeck, K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899933/>
1574. McBride, J.A., et al. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcomes in men with cystic fibrosis disease versus congenital bilateral absence of the vas deferens. *Asian J Androl*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32930103/>
1575. Donat, R., et al. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol*, 1997. 79: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9043501/>
1576. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2015. 103: e18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25597249/>
1577. Oates, R. Evaluation of the azoospermic male. *Asian J Androl*, 2012. 14: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179510/>
1578. Daudin, M., et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril*, 2000. 74: 1164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11119745/>
1579. Chillon, M., et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med*, 1995. 332: 1475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7739684/>
1580. De Braekeleer, M., et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod*, 1996. 2: 669.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9239681/>
1581. Nathanson, K.L., et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet*, 2005. 77: 1034.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16380914/>
1582. Krausz, C., et al. Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl*, 2007. 53: 125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17612870/>

1583. Augarten, A., et al. Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet*, 1994. 344: 1473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7968122/>
1584. Schlegel, P.N., et al. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol*, 1996. 155: 1644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627844/>
1585. Drake, M.J., et al. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol*, 1996. 77: 756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8689131/>
1586. Vogt, P.H., et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*, 1996. 5: 933.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8817327/>
1587. Krausz, C., et al. Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Hum Genet*, 2017. 136: 637.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456834/>
1588. Skaletsky, H., et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*, 2003. 423: 825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815422/>
1589. Tyler-Smith, C., et al. The will-o'-the-wisp of genetics--hunting for the azoospermia factor gene. *N Engl J Med*, 2009. 360: 925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19246366/>
1590. Stouffs, K., et al. Are AZFb deletions always incompatible with sperm production? *Andrology*, 2017. 5: 691.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395120/>
1591. Alksere, B., et al. Case of Inherited Partial AZFa Deletion without Impact on Male Fertility. *Case Reports in Genetics*, 2019. 3802613
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31781421/>
1592. Krausz, C., et al. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl*, 2003. 26: 70.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12641824/>
1593. Hinch, A.G., et al. Recombination in the human Pseudoautosomal region PAR1. *PLoS Genet*, 2014. 10: e1004503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25033397/>
1594. Colaco, S., et al. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018. 16: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454353/>
1595. Kohn, T.P., et al. The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. *Eur Urol*, 2019. 76: 626.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400948/>
1596. Ferlin, A., et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92: 762.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17213277/>
1597. Hopps, C.V., et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod*, 2003. 18: 1660.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12871878/>
1598. Park, S.H., et al. Success rate of microsurgical multiple testicular sperm extraction and sperm presence in the ejaculate in korean men with y chromosome microdeletions. *Korean J Urol*, 2013. 54: 536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956830/>
1599. Abur, U., et al. Chromosomal and Y-chromosome microdeletion analysis in 1,300 infertile males and the fertility outcome of patients with AZFc microdeletions. *Andrologia*, 2019. 51: e13402.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31650616/>
1600. Krausz, C., et al. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci*, 2006. 11: 3049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720375/>
1601. Krausz, C., et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*, 2014. 2: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357628/>
1602. Stuppia, L., et al. A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet*, 1998. 102: 566.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9654206/>
1603. Le Bourhis, C., et al. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. *Mol Hum Reprod*, 2000. 6: 688.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908277/>

1604. Siffroi, J.P., et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Hum Reprod*, 2000. 15: 2559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11098026/>
1605. Patsalis, P.C., et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet*, 2002. 360: 1222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12401251/>
1606. Repping, S., et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet*, 2003. 35: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14528305/>
1607. Giachini, C., et al. Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. *Hum Genet*, 2008. 124: 399.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18807255/>
1608. Navarro-Costa, P., et al. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update*, 2010. 16: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20304777/>
1609. Stouffs, K., et al. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update*, 2011. 17: 197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20959348/>
1610. Bansal, S.K., et al. Gr/gr deletions on Y-chromosome correlate with male infertility: an original study, meta-analyses, and trial sequential analyses. *Sci Rep*, 2016. 6: 19798.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26876364/>
1611. Zhang, F., et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *J Med Genet*, 2007. 44: 437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17412880/>
1612. Haltrich, I. Chromosomal Aberrations with Endocrine Relevance (Turner Syndrome, Klinefelter Syndrome, Prader-Willi Syndrome). *Exp Suppl*, 2019. 111: 443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31588543/>
1613. Tsang, S.H., et al. Ciliopathy: Bardet-Biedl Syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 2018. 1085: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578506/>
1614. Mieusset, R., et al. The spectrum of renal involvement in male patients with infertility related to excretory-system abnormalities: phenotypes, genotypes, and genetic counseling. *J Nephrol*, 2017. 30: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946416/>
1615. Luciano, R.L., et al. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. 29: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24215018/>
1616. Van Batavia, J.P., et al. Fertility in disorders of sex development: A review. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856173/>
1617. Kosti, K., et al. Long-term consequences of androgen insensitivity syndrome. *Maturitas*, 2019. 127: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351520/>
1618. Hsieh, M.H., et al. The genetic and phenotypic basis of infertility in men with pediatric urologic disorders. *Urology*, 2010. 76: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451977/>
1619. Okutman, O., et al. Genetic evaluation of patients with non-syndromic male infertility. *J Assist Reprod Genet*, 2018. 35: 1939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259277/>
1620. Luo, K., et al. Next-generation sequencing analysis of embryos from mosaic patients undergoing in vitro fertilization and preimplantation genetic testing. *Fertil Steril*, 2019. 112: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133385/>
1621. Kohn, T.P., et al. Reproductive outcomes in men with karyotype abnormalities: Case report and review of the literature. *Can Urol Assoc*, 2015. 9: E667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26425238/>
1622. Gianaroli, L., et al. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. *Hum Reprod*, 2005. 20: 2140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15845594/>
1623. Pang, M.G., et al. The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. *Hum Reprod*, 2005. 20: 1688.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734753/>
1624. Tempest, H.G., et al. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009. 21: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19424064/>

1625. Baccetti, B., et al. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. *Hum Reprod*, 2005. 20: 2295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15878922/>
1626. Rodrigo, L., et al. Sperm chromosomal abnormalities and their contribution to human embryo aneuploidy. *Biol Reprod*, 2019. 101: 1091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31318411/>
1627. Agarwal, A., et al. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril*, 2005. 84: 850.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213833/>
1628. Zini, A., et al. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertil Steril*, 2001. 75: 674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11287017/>
1629. Iommiello, V.M., et al. Ejaculate oxidative stress is related with sperm DNA fragmentation and round cells. *Int J Endocrinol*, 2015. 2015: 321901.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25802519/>
1630. Bisht, S., et al. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28508879/>
1631. Agarwal, A., et al. Oxidation-reduction potential as a new marker for oxidative stress: Correlation to male infertility. *Investig Clin Urol*, 2017. 58: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29124237/>
1632. Lu, Y., et al. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology*. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013. 14: 359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23645173/>
1633. Kushnir, V.A., et al. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017. 15: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069012/>
1634. Rinaudo, P., et al. Transitioning from Infertility-Based (ART 1.0) to Elective (ART 2.0) Use of Assisted Reproductive Technologies and the DOHaD Hypothesis: Do We Need to Change Consenting? *Semin Reprod Med*, 2018. 36: 204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866007/>
1635. Kallen, B., et al. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril*, 2005. 84: 605.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169392/>
1636. Schieve, L.A., et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*, 2002. 346: 731.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11882728/>
1637. Bonduelle, M., et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod*, 2005. 20: 413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15576393/>
1638. El-Chaar, D., et al. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted Human Reprod. *Fertil Steril*, 2009. 92: 1557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18973885/>
1639. Davies, M.J., et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*, 2012. 366: 1803.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559061/>
1640. Rimm, A.A., et al. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet*, 2004. 21: 437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15704519/>
1641. Hansen, M., et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. *Hum Reprod*, 2005. 20: 328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15567881/>
1642. Wen, J., et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 2012. 97: 1331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480819/>
1643. Rumbold, A.R., et al. Impact of male factor infertility on offspring health and development. *Fertil Steril*, 2019. 111: 1047.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31155114/>
1644. La Rovere, M., et al. Epigenetics and Neurological Disorders in ART. *Int J Mol Sci*, 2019. 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454921/>

1645. Bertonicelli Tanaka, M., et al. Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? *Panminerva Med*, 2019. 61: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021419/>
1646. Kissin, D.M., et al. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. *Hum Reprod*, 2015. 30: 454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25518976/>
1647. Pinborg, A., et al. Epigenetics and assisted reproductive technologies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016. 95: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458360/>
1648. Jiang, Z., et al. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017. 44: 90.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844405/>
1649. Sutcliffe, A.G., et al. A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. *Fertil Steril*, 2003. 79: 512.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12620432/>
1650. Belva, F., et al. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born ≥ 32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod*, 2007. 22: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16982659/>
1651. Makhoul, I.R., et al. In vitro fertilisation and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009. 94: F355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700399/>
1652. Miles, H.L., et al. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92: 3441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17566097/>
1653. Ceelen, M., et al. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod*, 2009. 24: 2788.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19648588/>
1654. Knoester, M., et al. Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-yearold intracytoplasmic sperm injection singletons. *Fertil Steril*, 2008. 89: 1133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18177652/>
1655. Place, I., et al. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2003. 80: 1388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14667874/>
1656. Belva, F., et al. Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. *Hum Reprod*, 2012. 27: 3100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22814483/>
1657. Moll, A.C., et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet*, 2003. 361: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559867/>
1658. Marees, T., et al. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. *Hum Reprod*, 2009. 24: 3220.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19783550/>
1659. Puumala, S.E., et al. Parental infertility, infertility treatment and hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Hum Reprod*, 2012. 27: 1649.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473396/>
1660. McLaughlin, C.C., et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol*, 2006. 163: 818.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510543/>
1661. Gomes, M.V., et al. Abnormal methylation at the KvDMR1 imprinting control region in clinically normal children conceived by assisted reproductive technologies. *Mol Hum Reprod*, 2009. 15: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494037/>
1662. Lenz, S., et al. Ultrasonic testicular texture and size in 444 men from the general population: correlation to semen quality. *Eur Urol*, 1993. 24: 231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8104150/>
1663. Lenz, S., et al. Ultrasonic texture and volume of testicles in infertile men. *Hum Reprod*, 1994. 9: 878.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7929736/>

1664. Bieniek, J.M., et al. Prevalence and Management of Incidental Small Testicular Masses Discovered on Ultrasonographic Evaluation of Male Infertility. *J Urol*, 2018. 199: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789946/>
1665. Tournaye, H., et al. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017. 5: 544.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27395771/>
1666. Hanson, H.A., et al. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril*, 2016. 105: 322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26604070/>
1667. Barbonetti, A., et al. Testicular Cancer in Infertile Men With and Without Testicular Microlithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. 10: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949131/>
1668. Scandura, G., et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? *BJU Int*, 2018. 121: 575.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032579/>
1669. Gentile, G., et al. Testis Sparing Surgery of Small Testicular Masses: Retrospective Analysis of a Multicenter Cohort. *J Urol*, 2019: 101097ju0000000000000579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580179/>
1670. Eifler, J.B., Jr., et al. Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be managed conservatively. *J Urol*, 2008. 180: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18499177/>
1671. Kirkham, A.P., et al. Targeted testicular excision biopsy: when and how should we try to avoid radical orchidectomy? *Clin Radiol*, 2009. 64: 1158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913124/>
1672. Dell'Atti, L., et al. Are ultrasonographic measurements a reliable parameter to choose non-palpable testicular masses amenable to treatment with sparing surgery? *J buon*, 2018. 23: 439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29745090/>
1673. Esen, B., et al. Should we rely on Doppler ultrasound for evaluation of testicular solid lesions? *World J Urol*, 2018. 36: 1263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572727/>
1674. Shtricker, A., et al. The value of testicular ultrasound in the prediction of the type and size of testicular tumors. *Int Braz J Urol*, 2015. 41: 655.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401856/>
1675. Sriprasad S, et al. High frequency colour doppler ultrasound of focal testicular lesion: Crossing vessels (criss-cross) pattern identifies primary malignant tumour. *Eur Urol Suppl.* , 2003. 2(1): 155.
<https://www.researchgate.net/publication/246290355>
1676. Elert, A., et al. Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. *Eur Urol*, 2002. 41: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180230/>
1677. Gokhale, S., et al. Epididymal Appearance in Congenital Absence of Vas Deferens. *J Ultrasound Med*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955739/>
1678. Du, J., et al. Differential diagnosis of azoospermia and etiologic classification of obstructive azoospermia: role of scrotal and transrectal US. *Radiology*, 2010. 256: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20515977/>
1679. McQuaid, J.W., et al. Ejaculatory duct obstruction: current diagnosis and treatment. *Curr Urol Rep*, 2013. 14: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733548/>
1680. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics*, 1993. 92: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100060/>
1681. van Brakel, J., et al. Scrotal ultrasound findings in previously congenital and acquired unilateral undescended testes and their contralateral normally descended testis. *Andrology*, 2015. 3: 888.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216342/>
1682. van Brakel, J., et al. Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testes. *J Pediatr Surg*, 2014. 49: 599.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726121/>
1683. Varela-Cives, R., et al. A cross-sectional study of cryptorchidism in children: testicular volume and hormonal function at 18 years of age. *Int Braz J Urol*, 2015. 41: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928530/>

1684. Skakkebaek, N.E., et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001. 16: 972.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11331648/>
1685. Zhang, L., et al. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 2015. 10: e0119006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798927/>
1686. Bergbrant, S., et al. Cryptorchidism in Sweden: A Nationwide Study of Prevalence, Operative Management, and Complications. *J Pediatr*, 2018. 194: 197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331326/>
1687. Gracia, J., et al. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. *Br J Urol*, 1995. 75: 697.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7613821/>
1688. Hadziselimovic, F., et al. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res*, 2007. 68: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17356291/>
1689. Bu, Q., et al. The Effectiveness of hCG and LHRH in Boys with Cryptorchidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res*, 2016. 48: 318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050251/>
1690. Wei, Y., et al. Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for treatment of cryptorchidism: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Paediatr Child Health*, 2018. 54: 900.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29655188/>
1691. Ritz n, E.M., et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 2007. 96: 638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17326760/>
1692. Radmayr, C., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. EAU Guidelines edn. presented at EAU Annual Congress, Amsterdam 2022, 2022.
<https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
1693. Verkauskas, G., et al. Histopathology of Unilateral Cryptorchidism. *Pediatr Dev Pathol*, 2019. 22: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012073/>
1694. Yavetz, H., et al. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia*, 1992. 24: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1356318/>
1695. Wilkerson, M.L., et al. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res*, 2001. 55: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11423737/>
1696. Lee, P.A., et al. Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1997. 151: 260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9080933/>
1697. Rohayem, J., et al. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. *Endocrine*, 2017. 55: 914.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28070708/>
1698. Giwercman, A., et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol*, 1989. 142: 998.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2571738/>
1699. Pettersson, A., et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*, 2007. 356: 1835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476009/>
1700. Chan, E., et al. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. *Pediatr Surg Int*, 2014. 30: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24232174/>
1701. Loebenstein, M., et al. Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: A systematic review. *J Pediatr Surg*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327540/>
1702. Wang, X., et al. Evaluating the Effect of Cryptorchidism on Clinical Stage of Testicular Seminoma. *Cancer management and research*, 2020. 12: 4883.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606976/>
1703. Radmayr, C., et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687532/>
1704. Bloom, D.A. Two-step orchiopexy with pelviscopic clip ligation of the spermatic vessels. *J Urol*, 1991. 145: 1030.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1673160/>

1705. Koni, A., et al. Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. *J Urol*, 2014. 192: 1183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840535/>
1706. Giwercman, A., et al. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. *J Urol*, 2000. 163: 1255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737515/>
1707. Jones, P.F. Approaches to orchidopexy. *Br J Urol*, 1995. 75: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7613820/>
1708. Heidenreich, A. Contralateral testicular biopsy in testis cancer: current concepts and controversies. *BJU Int*, 2009. 104: 1346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840011/>
1709. Peng, X., et al. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS One*, 2009. 4: e5591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440348/>
1710. Skakkebaek, N.E. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology*, 1978. 2: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442/>
1711. von der Maase, H., et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. 293: 1398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3026550/>
1712. Montironi, R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*, 2002. 41: 651.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074783/>
1713. Jacobsen, R., et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ*, 2000. 321: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11009515/>
1714. van Casteren, N.J., et al. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl*, 2009. 32: 279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207616/>
1715. Huyghe, E., et al. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol*, 2003. 170: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796635/>
1716. Li, D.K., et al. Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function. *J Androl*, 2010. 31: 500.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20467048/>
1717. Nassan, F.L., et al. A crossover-crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Environ Int*, 2016. 95: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575365/>
1718. Giwercman, A., et al. Carcinoma in situ of the undescended testis. *Semin Urol*, 1988. 6: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2903524/>
1719. Hoei-Hansen, C.E., et al. Current approaches for detection of carcinoma in situ testis. *Int J Androl*, 2007. 30: 398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705812/>
1720. Tan, I.B., et al. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review. *Cancer*, 2010. 116: 4520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20578177/>
1721. Oktay, K., et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1994.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29620997/>
1722. Lambertini, M., et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*, 2016. 14: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26728489/>
1723. Petersen, P.M., et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 941.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10071288/>
1724. Moody, J.A., et al. Fertility management in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. *BJU Int*, 2019. 123: 160.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29920910/>

1725. Kenney, L.B., et al. Improving Male Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: Progress and Future Directions for Survivorship Research. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 2160.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29874140/>
1726. Schrader, M., et al. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology*, 2003. 61: 421.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12597960/>
1727. Gilbert, K., et al. Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? *Urol Oncol*, 2018. 36: 92.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169844/>
1728. Furuhashi, K., et al. Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. *Andrologia*, 2013. 45: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22690948/>
1729. Tsutsumi, S., et al. Onco-testicular sperm extraction (onco-TESE) for bilateral testicular tumors: two case reports. *J Med Case Rep*, 2017. 11: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511670/>
1730. Eberhard, J., et al. Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. *Hum Reprod*, 2004. 19: 1418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15105386/>
1731. Chatziparasidou, A., et al. Sperm aneuploidy in infertile male patients: A systematic review of the literature. *Andrologia*, 2015. 47: 847.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25352353/>
1732. Paoli, D., et al. Fatherhood and Sperm DNA Damage in Testicular Cancer Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018. 9: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30271379/>
1733. Kryukov, G.V., et al. Genetic Effect of Chemotherapy Exposure in Children of Testicular Cancer Survivors. *Clin Cancer Res*, 2016. 22: 2183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631610/>
1734. Willemse, P.H., et al. Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1983. 102: 616.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6133401/>
1735. La Vignera, S., et al. Hypogonadism and Sexual Dysfunction in Testicular Tumor Survivors: A Systematic Review. *Frontiers in endocrinology*, 2019. 10: 264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133982/>
1736. Skinner, R., et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol*, 2017. 18: e75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214419/>
1737. Richenberg, J., et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol*, 2015. 25: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316054/>
1738. Pedersen, M.R., et al. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 1079.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27007613/>
1739. Pierik, F.H., et al. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol*, 1999. 162: 1618.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524881/>
1740. Derogee, M., et al. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology*, 2001. 57: 1133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377326/>
1741. Miller, F.N., et al. Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol*, 2002. 57: 883.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12413911/>
1742. Giwercman, A., et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol*, 1991. 145: 77.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984105/>
1743. de Gouveia Brazao, C.A., et al. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol*, 2004. 171: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665866/>
1744. Leblanc, L., et al. Testicular microlithiasis and testicular tumor: a review of the literature. *Basic Clin Androl*, 2018. 28: 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002831/>

1745. DeCastro, B.J., et al. A 5-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol*, 2008. 179: 1420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18289592/>
1746. Besiroglu, H., et al. The prevalence and severity of varicocele in adult population over the age of forty years old: a cross-sectional study. *Aging Male*, 2019. 22: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29683379/>
1747. Damsgaard, J., et al. Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries. *Eur Urol*, 2016. 70: 1019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423503/>
1748. Pallotti, F., et al. Varicocele and semen quality: a retrospective case-control study of 4230 patients from a single centre. *J Endocrinol Invest*, 2018. 41: 185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647897/>
1749. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2014. 102: 1556.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25458620/>
1750. Freeman, S., et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESURSPIWG) for detection, classification, and grading. *Eur Radiol*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31332561/>
1751. Bertolotto, M., et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: systematic literature review and rationale of the ESUR-SPIWG Guidelines and Recommendations. *J Ultrasound*, 2020. 23: 487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720266/>
1752. Sakamoto, H., et al. Testicular volume measurement: comparison of ultrasonography, orchidometry, and water displacement. *Urology*, 2007. 69: 152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17270639/>
1753. Baazeem, A., et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*, 2011. 60: 796.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21733620/>
1754. Jensen, C.E.S., et al. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28675168/>
1755. Agarwal, A., et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*, 2007. 70: 532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17905111/>
1756. Elzanaty, S. Varicocele repair in non-obstructive azoospermic men: diagnostic value of testicular biopsy - a meta-analysis. *Scand J Urol*, 2014. 48: 494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001949/>
1757. Esteves, S.C., et al. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: Systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*, 2016. 18: 246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26680033/>
1758. Kim, H.J., et al. Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: systematic review and meta-analysis. *Andrologia*, 2016. 48: 654.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589369/>
1759. Kim, K.H., et al. Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Korean J Urol*, 2013. 54: 703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175046/>
1760. Baek, S.R., et al. Comparison of the clinical characteristics of patients with varicocele according to the presence or absence of scrotal pain. *Andrologia*, 2019. 51: e13187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357879/>
1761. Asafu-Adjei, D., et al. Systematic Review of the Impact of Varicocele Grade on Response to Surgical Management. *J Urol*, 2020. 203: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31042452/>
1762. Yamamoto, M., et al. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol*, 1996. 155: 1636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627841/>
1763. Kroese, A.C., et al. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: CD000479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076888/>

1764. Machen, G.L., et al. Time to improvement of semen parameters after microscopic varicocelectomy: When it occurs and its effects on fertility. *Andrologia*, 2020. 52: e13500.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31840291/>
1765. Pazir, Y., et al. Determination of the time for improvement in semen parameters after varicocelectomy. *Andrologia*, 2020: e13895.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33141946/>
1766. Cayan, S., et al. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol*, 2002. 167: 1749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912402/>
1767. Peng, J., et al. Spontaneous pregnancy rates in Chinese men undergoing microsurgical subinguinal varicocelectomy and possible preoperative factors affecting the outcomes. *Fertil Steril*, 2015. 103: 635.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624191/>
1768. Kirby, E.W., et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2016. 106: 1338.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27526630/>
1769. Ding, H., et al. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*, 2012. 110: 1536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642226/>
1770. Locke, J.A., et al. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851509/>
1771. Silay, M.S., et al. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2019. 75: 448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316583/>
1772. Sajadi, H., et al. Varicocelectomy May Improve Results for Sperm Retrieval and Pregnancy Rate in Non-Obstructive Azoospermic Men. *Int J Fertil Steril*, 2019. 12: 303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291690/>
1773. Chen, X., et al. Efficacy of varicocelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: A meta-analysis. *Andrologia*, 2017. 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28378913/>
1774. Yan, S., et al. Should the current guidelines for the treatment of varicoceles in infertile men be re-evaluated? *Hum Fertil (Camb)*, 2019: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905210/>
1775. Machen, G.L., et al. Extended indications for varicocelectomy. *F1000Res*, 2019. 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543949/>
1776. Cayan, S., et al. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl*, 2009. 30: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772487/>
1777. Wang, H., et al. Microsurgery Versus Laparoscopic Surgery for Varicocele: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Invest Surg*, 2018: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339469/>
1778. Bryniarski, P., et al. The comparison of laparoscopic and microsurgical varicocelectomy in infertile men with varicocele on paternity rate 12 months after surgery: a prospective randomized controlled trial. *Andrology*, 2017. 5: 445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346969/>
1779. Etafy, M., et al. Review of the role of robotic surgery in male infertility. *Arab J Urol*, 2018. 16: 148.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713546/>
1780. McCullough, A., et al. A retrospective review of single-institution outcomes with robotic-assisted microsurgical varicocelectomy. *Asian J Androl*, 2018. 20: 189.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29086759/>
1781. Chan, P., et al. Pros and cons of robotic microsurgery as an appropriate approach to male reproductive surgery for vasectomy reversal and varicocele repair. *Fertil Steril*, 2018. 110: 816.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316417/>
1782. Crestani, A., et al. Antegrade scrotal sclerotherapy of internal spermatic veins for varicocele treatment: technique, complications, and results. *Asian J Androl*, 2016. 18: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763550/>

1783. Tauber, R., et al. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol*, 1994. 151: 386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8283530/>
1784. Makris, G.C., et al. Safety and effectiveness of the different types of embolic materials for the treatment of testicular varicoceles: a systematic review. *Br J Radiol*, 2018. 91: 20170445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493263/>
1785. Sigmund, G., et al. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology*, 1987. 164: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3588899/>
1786. Seyferth, W., et al. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology*, 1981. 139: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7220877/>
1787. Goldstein, M., et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol*, 1992. 148: 1808.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433614/>
1788. Ivanissevich, O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg*, 1960. 34: 742.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13718224/>
1789. Palomo, A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol*, 1949. 61: 604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18114752/>
1790. Jungwirth, A., et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia*, 2001. 33: 71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11350369/>
1791. Rotker, K., et al. Recurrent varicocele. *Asian J Androl*, 2016. 18: 229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806078/>
1792. Miersch, W.D., et al. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. *Br J Urol*, 1995. 76: 636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8535687/>
1793. Tan, S.M., et al. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. *Br J Urol*, 1995. 75: 523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7788264/>
1794. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>
1795. Purvis, K., et al. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl*, 1993. 16: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8468091/>
1796. Weidner, W., et al. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update*, 1999. 5: 421.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10582781/>
1797. Gimenes, F., et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25330794/>
1798. Fode, M., et al. Sexually Transmitted Disease and Male Infertility: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2016. 2: 383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723470/>
1799. Ruzs, A., et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol*, 2012. 30: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21748371/>
1800. Liversedge, N.H., et al. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod*, 1996. 11: 1227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8671429/>
1801. Taylor-Robinson, D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. *Hum Reprod*, 1997. 12: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9433967/>
1802. Khoshakhlagh, A., et al. Comparison the diagnostic value of serological and molecular methods for screening and detecting Chlamydia trachomatis in semen of infertile men: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 2017. 15: 763.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492473/>
1803. P ez-Canro, C., et al. Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2019. 1: CD010871.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30682211/>

1804. Liang, Y., et al. Comparison of rRNA-based and DNA-based nucleic acid amplifications for detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Ureaplasma urealyticum* in urogenital swabs. *BMC Infect Dis*, 2018. 18: 651.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541468/>
1805. Weidner, W., et al. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. *Urol Int*, 1985. 40: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3883615/>
1806. Taylor-Robinson, D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. *Clin Infect Dis*, 1996. 23: 671.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8909826/>
1807. Huang, C., et al. *Mycoplasma* and *ureaplasma* infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*, 2015. 3: 809.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311339/>
1808. Boeri, L., et al. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. *Hum Reprod*, 2019. 34: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30517657/>
1809. Foresta, C., et al. HPV-DNA sperm infection and infertility: From a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology*, 2015. 3: 163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270519/>
1810. Lyu, Z., et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2017. 17: 714.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29121862/>
1811. Xiong, Y.Q., et al. The risk of human papillomavirus infection for male fertility abnormality: a metaanalysis. *Asian J Androl*, 2018. 20: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29623908/>
1812. Depuydt, C.E., et al. Infectious human papillomavirus virions in semen reduce clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 2019. 111: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005311/>
1813. Aitken, R.J., et al. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? *Hum Reprod*, 1995. 10: 1736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8582971/>
1814. Trum, J.W., et al. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil Steril*, 1998. 70: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9696227/>
1815. Krieger, J.N., et al. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Androl*, 1996. 17: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8792222/>
1816. Weidner, W., et al. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl*, 1991. 26: 173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1872650/>
1817. Jung, J.H., et al. Treatment of Leukocytospermia in Male Infertility: A Systematic Review. *World J Mens Health*, 2016. 34: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28053945/>
1818. Condorelli, R.A., et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488229/>
1819. Boeri, L., et al. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. *Fertil Steril*, 2020. 113: 1174.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299615/>
1820. Wolff, H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril*, 1995. 63: 1143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7750580/>
1821. Wolff, H., et al. Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. *J Androl*, 1991. 12: 331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1765569/>
1822. Dousset, B., et al. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod*, 1997. 12: 1476.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9262280/>
1823. Huleihel, M., et al. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil Steril*, 1996. 66: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8752625/>

1824. Shimonovitz, S., et al. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum Reprod*, 1994. 9: 653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8046017/>
1825. Zalata, A., et al. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. *Hum Reprod*, 1995. 10: 3161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8822435/>
1826. Alexander, R.B., et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 1998. 52: 744.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9801092/>
1827. La Vignera, S., et al. Markers of semen inflammation: supplementary semen analysis? *J Reprod Immunol*, 2013. 100: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850173/>
1828. Ahmadi, M.H., et al. Association of asymptomatic Chlamydia trachomatis infection with male infertility and the effect of antibiotic therapy in improvement of semen quality in infected infertile men. *Andrologia*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292525/>
1829. Depuydt, C.E., et al. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl*, 1996. 17: 699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9016401/>
1830. Schaeffer, A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*, 2006. 355: 1690.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050893/>
1831. Wagenlehner, F.M., et al. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia*, 2008. 40: 100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18336459/>
1832. Weidner, W., et al. Therapy in male accessory gland infection--what is fact, what is fiction? *Andrologia*, 1998. 30 Suppl 1: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9629448/>
1833. Comhaire, F.H., et al. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl*, 1986. 9: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3539821/>
1834. Berger, R., Epididymitis. In: *Sexually Transmitted Diseases, in Sexually Transmitted Diseases*. Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). 1984, McGraw-Hill: New York.
1835. Berger, R.E., et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol*, 1979. 121: 750.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/379366/>
1836. Weidner, W., et al. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs*, 1987. 34 Suppl 1: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3481311/>
1837. National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect*, 1999. 75 Suppl 1: S51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10616385/>
1838. Weidner, W., et al., Orchitis. In: *Encyclopedia of Reproduction*. Knobil E, Neill JD (eds). 1999, Academic Press: San Diego.
1839. Robinson, A.J., et al. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol*, 1990. 66: 642.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2265337/>
1840. Rastrelli, G., et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2019. 14: 321.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464531/>
1841. Hakonsen, L.B., et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health*, 2011. 8: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849026/>
1842. Lee, Y., et al. Impact of Bariatric Surgery on Male Sex Hormones and Sperm Quality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*, 2019. 29: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30382463/>
1843. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health - Global recommendations on Physical Activity for Health.
https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf

1844. Ibanez-Perez, J., et al. An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2019. 299: 901.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671700/>
1845. Sharma, R., et al. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol*, 2016. 70: 635.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113031/>
1846. Oyeyipo, I.P., et al. Effects of nicotine on sperm characteristics and fertility profile in adult male rats: a possible role of cessation. *J Reprod Infertil*, 2011. 12: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926503/>
1847. Santos, E.P., et al. Impact of spontaneous smoking cessation on sperm quality: case report. *Andrologia*, 2011. 43: 431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21486415/>
1848. Vanegas, J.C., et al. Discrete survival model analysis of a couple's smoking pattern and outcomes of assisted reproduction. *Fertil Res Pract*, 2017. 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480049/>
1849. Ricci, E., et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2017. 34: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029592/>
1850. The Physicians' guide to helping patients with alcohol problems. 1995.
<https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/practitioner/cliniciansguide2005/guide.pdf>
1851. Muthusami, K.R., et al. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril*, 2005. 84: 919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213844/>
1852. Sidorkiewicz, I., et al. Endocrine-disrupting chemicals-Mechanisms of action on male reproductive system. *Toxicol Ind Health*, 2017. 33: 601.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464759/>
1853. Agarwal, A., et al. Correlation of reactive oxygen species levels with the fertilization rate after in vitro fertilization: a qualified meta-analysis. *Fertil Steril*, 2005. 84: 228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009190/>
1854. Showell, M.G., et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: CD007411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25504418/>
1855. Smits, R.M., et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 3: Cd007411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866036/>
1856. Steiner, A.Z., et al. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertil Steril*, 2020. 113: 552.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111479/>
1857. Cannarella, R., et al. Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*, 2019. 20: 1517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120775/>
1858. Kamischke, A., et al. Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod*, 1999. 14 Suppl 1: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10573021/>
1859. Chua, M.E., et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology*, 2013. 1: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970453/>
1860. Cooke, P.S., et al. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev*, 2017. 97: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28539434/>
1861. Schulster, M., et al. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl*, 2016. 18: 435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908066/>
1862. Ring, J.D., et al. Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J Androl*, 2016. 18: 357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098657/>
1863. Xu, X., et al. The Effect of Aromatase on the Reproductive Function of Obese Males. *Horm Metab Res*, 2017. 49: 572.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679145/>
1864. Del Giudice, F., et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian J Androl*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621654/>

1865. El Meliegy, A., et al. Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man. *Arab J Urol*, 2018. 16: 140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713545/>
1866. Jones, T.H., et al. Diurnal rhythm of testosterone induced by human chorionic gonadotrophin (hCG) therapy in isolated hypogonadotropic hypogonadism: a comparison between subcutaneous and intramuscular hCG administration. *Eur J Endocrinol*, 1994. 131: 173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8075787/>
1867. Guo, C.Y., et al. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82: 658.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9024272/>
1868. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. European Metrodin HP Study Group. *Fertil Steril*, 1998. 70: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9696217/>
1869. Bouloux, P., et al. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*, 2002. 77: 270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11821082/>
1870. Jones, T.H., et al. Self-administered subcutaneous human menopausal gonadotrophin for the stimulation of testicular growth and the initiation of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993. 38: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8435901/>
1871. Burris, A.S., et al. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. 66: 1144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3372679/>
1872. Dwyer, A.A., et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98: E1790.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037890/>
1873. Liu, P.Y., et al. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94: 801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066302/>
1874. Ribeiro, R.S., et al. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2011. 55: 266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779629/>
1875. Simoni, M., et al. Prospects for FSH Treatment of Male Infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020. 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374828/>
1876. Colacurci, N., et al. Recombinant FSH improves sperm DNA damage in male infertility: A phase II clinical trial. *Frontiers in Endocrinology*, 2018. 9: 383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042737/>
1877. Ding, Y.M., et al. Treatment of idiopathic oligozoospermia with recombinant human folliclestimulating hormone: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study in Chinese population. *Clinical Endocrinology*, 2015. 83: 866.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761129/>
1878. Shinjo, E., et al. The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology*, 2013. 1: 929.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123916/>
1879. Simoni, M., et al. Treatment with human, recombinant FSH improves sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men depending on the FSH receptor polymorphism p.N680S: A pharmacogenetic study. *Human Reprod*, 2016. 31: 1960.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27329968/>
1880. Cannarella, R., et al. FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Asian J Androl*, 2020. 22: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31274479/>
1881. Attia, A.M., et al. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013. 8: CD005071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970458/>

1882. Santi, D., et al. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A metaanalysis. *Endocrine Connect*, 2015. 4: R46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113521/>
1883. Cocci, A., et al. Effectiveness of highly purified urofollitropin treatment in patients with idiopathic azoospermia before testicular sperm extraction. *Urol J*, 2018. 85: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28799634/>
1884. Hussein, A., et al. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with nonobstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: A multicentre study. *BJU International*, 2013. 111: E110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22958644>
1885. Gul, U., et al. The effect of human chorionic gonadotropin treatment before testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *J Clin Analyt Med*, 2016. 7: 55.
<https://www.researchgate.net/publication/307813602>
1886. El Osta, R., et al. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl*, 2016. 26: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855782/>
1887. Wosnitzer, M.S., et al. Obstructive azoospermia. *Urol Clin North Am*, 2014. 41: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286769/>
1888. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. The management of obstructive azoospermia: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2019. 111: 873.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029241/>
1889. Schoor, R.A., et al. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol*, 2002. 167: 197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743304/>
1890. Hendry, W., Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: *Male Infertility*, Hargreave TB (ed). 1997, Springer Verlag: Berlin.
1891. Hendry, W.F., et al. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. *Br J Urol*, 1983. 55: 785.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6652453/>
1892. Jequier, A.M. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil*, 1985. 3: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3978535/>
1893. Oates, R.D., et al. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl*, 1994. 15: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8188533/>
1894. Handelsman, D.J., et al. Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *N Engl J Med*, 1984. 310: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6689737/>
1895. Schoysman, R. Vaso-epididymostomy--a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil*, 1990. 21: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2132475/>
1896. Silber, S.J., et al. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. *J Androl*, 2004. 25: 845.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15477352/>
1897. Jarvi, K., et al. Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. *J Urol*, 1998. 160: 1410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9751365/>
1898. Matthews, G.J., et al. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. *J Urol*, 1995. 154: 2070.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7500460/>
1899. Goldstein, M. Treatment of large vasal defects. In: *Surgery of Male Infertility*. Goldstein M (ed). 1995.
1900. Shin, D., et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg*, 2005. 241: 553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15798455/>
1901. Avellino, G.J., et al. Transurethral resection of the ejaculatory ducts: etiology of obstruction and surgical treatment options. *Fertil Steril*, 2019. 111: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827517/>
1902. Elder, J.S., et al. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol*, 1984. 132: 768.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6471229/>
1903. Schuhrke, T.D., et al. Prostatic utricle cysts (mullerian duct cysts). *J Urol*, 1978. 119: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26814/>

1904. Surya, B.V., et al. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. *Br J Urol*, 1988. 62: 491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3208033/>
1905. Schroeder-Printzen, I., et al. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod*, 2000. 15: 1364.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10831570/>
1906. Engin, G., et al. Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system. A comparative study. *Acta Radiol*, 2000. 41: 288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10866088/>
1907. Kuligowska, E., et al. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology*, 1992. 185: 353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1410338/>
1908. Colpi, G.M., et al. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil*, 1987. 18: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3125711/>
1909. Font, M.D., et al. An infertile male with dilated seminal vesicles due to functional obstruction. *Asian J Androl*, 2017. 19: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27320475/>
1910. WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000.
<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>
1911. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2015. 103: e18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25597249/>
1912. Adamopoulos, D.A., et al. 'Value of FSH and inhibin-B measurements in the diagnosis of azoospermia'--a clinician's overview. *Int J Androl*, 2010. 33: e109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703093/>
1913. Radpour, R., et al. Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus, and vagina as a cause of infertility. *J Androl*, 2008. 29: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18567645/>
1914. Abdel Raheem, A., et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int*, 2013. 111: 492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22583840/>
1915. Kalsi, J., et al. In the era of micro-dissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia? *BJU Int*, 2012. 109: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883824/>
1916. Kalsi JS, et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction; outcome in men with Non obstructive azoospermia. *BJU International*, 2011.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220441/>
1917. Silber, S.J., et al. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril*, 1988. 50: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3410105/>
1918. Esteves, S.C., et al. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol*, 2011. 37: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099268/>
1919. Esteves, S.C., et al. Reproductive potential of men with obstructive azoospermia undergoing percutaneous sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection according to the cause of obstruction. *J Urol*, 2013. 189: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174251/>
1920. Schroeder-Printzen, I., et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod*, 2000. 15: 2531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11098022/>
1921. Van Peperstraten, A., et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: Cd002807.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855991/>
1922. Yoon, Y.E., et al. The role of vasoepididymostomy for treatment of obstructive azoospermia in the era of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30106012/>
1923. Peng, J., et al. Pregnancy and live birth rates after microsurgical vasoepididymostomy for azoospermic patients with epididymal obstruction. *Hum Reprod*, 2017. 32: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057874/>

1924. Farber, N.J., et al. The Kinetics of Sperm Return and Late Failure Following Vasovasostomy or Vasoepididymostomy: A Systematic Review. *J Urol*, 2019. 201: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130545/>
1925. Kolettis, P.N., et al. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol*, 1997. 158: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224325/>
1926. Ramasamy, R., et al. Microscopic visualization of intravasal spermatozoa is positively associated with patency after bilateral microsurgical vasovasostomy. *Andrology*, 2015. 3: 532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25914288/>
1927. Ostrowski, K.A., et al. Impact on Pregnancy of Gross and Microscopic Vasal Fluid during Vasectomy Reversal. *J Urol*, 2015. 194: 156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595861/>
1928. Scovell, J.M., et al. Association between the presence of sperm in the vasal fluid during vasectomy reversal and postoperative patency: a systematic review and meta-analysis. *Urology*, 2015. 85: 809.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697786/>
1929. Ruiz-Romero, J., et al. A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia*, 1994. 26: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8042769/>
1930. Tran, S., et al. Review of the Different Treatments and Management for Prostate Cancer and Fertility. *Urology*, 2015. 86: 936.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26368508/>
1931. Salonia, A., et al. Sperm banking is of key importance in patients with prostate cancer. *Fertil Steril*, 2013. 100: 367.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23651627/>
1932. Hayden, R. et al. Detection and Management of Obstructive Azoospermia. *Urol Pract*, 2015. 2: 33.
<https://www.researchgate.net/publication/267340834>
1933. Jiang, H.T., et al. Multiple advanced surgical techniques to treat acquired seminal duct obstruction. *Asian J Androl*, 2014. 16: 912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25337841/>
1934. Kasman, A.M., et al. Male Infertility and Future Cardiometabolic Health: Does the Association Vary by Sociodemographic Factors? *Urology*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377255/>
1935. Ozturk, H., et al. Asymptomatic Sertoli cell tumour diagnosed during azoospermia work-up. *Asian J Androl*, 2013. 15: 845.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24121977/>
1936. Fallick, M.L., et al. Leydig cell tumors presenting as azoospermia. *J Urol*, 1999. 161: 1571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210406/>
1937. Dieckmann, K.P., et al. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol*, 2004. 22: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15034740/>
1938. Eisenberg, M.L., et al. Increased risk of cancer among azoospermic men. *Fertil Steril*, 2013. 100: 681.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23790640/>
1939. Salonia, A., et al. Are infertile men less healthy than fertile men? Results of a prospective casecontrol survey. *Eur Urol*, 2009. 56: 1025.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297076/>
1940. Ventimiglia, E., et al. Infertility as a proxy of general male health: results of a cross-sectional survey. *Fertil Steril*, 2015. 104: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26006735/>
1941. Guo, D., et al. Hypertension and Male Fertility. *World J Mens Health*, 2017. 35: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868816/>
1942. Del Giudice, F., et al. Increased Mortality Among Men Diagnosed With Impaired Fertility: Analysis of US Claims Data. *Urology*, 2021. 147: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017614/>
1943. Glazer, C.H., et al. Male factor infertility and risk of death: a nationwide record-linkage study. *Hum Reprod*, 2019. 34: 2266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725880/>
1944. Choy, J.T., et al. Male infertility as a window to health. *Fertil Steril*, 2018. 110: 810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316415/>
1945. Jensen, C.F.S., et al. A Refined View on the Association Between Y-chromosome Microdeletions and Sperm Concentration. *Eur Urol*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447078/>

1946. Bobjer, J., et al. High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia. *Int J Androl*, 2012. 35: 688.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22519695/>
1947. Patel, D.P., et al. Sperm concentration is poorly associated with hypoandrogenism in infertile men. *Urology*, 2015. 85: 1062.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25735445/>
1948. Ventimiglia, E., et al. Primary, secondary and compensated hypogonadism: a novel risk stratification for infertile men. *Andrology*, 2017. 5: 505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28409903/>
1949. Nowroozi, M.R., et al. Assessment of testicular perfusion prior to sperm extraction predicts success rate and decreases the number of required biopsies in patients with non-obstructive azoospermia. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331197/>
1950. Nariyoshi, S., et al. Ultrasonographically determined size of seminiferous tubules predicts sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*, 2020. 113: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033740/>
1951. Donoso, P., et al. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update*, 2007. 13: 539.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17895238/>
1952. Bernie, A.M., et al. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2015. 104: 1099.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26263080/>
1953. Caroppo, E., et al. Testicular histology may predict the successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing conventional TESE: a diagnostic accuracy study. *J Assist Reprod Genet*, 2017. 34: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27655389/>
1954. Cetinkaya, M., et al. Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction Results in Patients with Non-Obstructive Azoospermia: Independent Predictive Factors and Best Cutoff Values for Sperm Retrieval. *Urol J*, 2015. 12: 2436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706742/>
1955. Cissen, M., et al. Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 2016. 31: 1934.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27406950/>
1956. Guler, I., et al. Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. *Andrologia*, 2016. 48: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688565/>
1957. Yildirim, M.E., et al. The association between serum follicle-stimulating hormone levels and the success of microdissection testicular sperm extraction in patients with azoospermia. *Urol J*, 2014. 11: 1825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25194084/>
1958. Ramasamy, R., et al. A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*, 2013. 189: 638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23260551/>
1959. Yang, Q., et al. Follicle-stimulating hormone as a predictor for sperm retrieval rate in patients with nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*, 2015. 17: 281.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25337843/>
1960. Alfano, M., et al. Anti-Mullerian Hormone-to-Testosterone Ratio is Predictive of Positive Sperm Retrieval in Men with Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia. *Sci Rep*, 2017. 7: 17638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247212/>
1961. Beliveau, M.E., et al. The value of testicular 'mapping' in men with non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl*, 2011. 13: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258355/>
1962. Turek, P.J., et al. Diagnostic findings from testis fine needle aspiration mapping in obstructed and nonobstructed azoospermic men. *J Urol*, 2000. 163: 1709.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799166/>
1963. Meng, M.V., et al. Relationship between classic histological pattern and sperm findings on fine needle aspiration map in infertile men. *Hum Reprod*, 2000. 15: 1973.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10966998/>

1964. Ezech, U.I., et al. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 1998. 13: 3075.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9853859/>
1965. Rosenlund, B., et al. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. *Hum Reprod*, 1998. 13: 1266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9647558/>
1966. Hauser, R., et al. Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: multifocal testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration. *J Androl*, 2006. 27: 28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16400074/>
1967. Jensen, C.F., et al. Multiple needle-pass percutaneous testicular sperm aspiration as first-line treatment in azoospermic men. *Andrology*, 2016. 4: 257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789006/>
1968. Schlegel, P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*, 1999. 14: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10374109/>
1969. Sacca, A., et al. Conventional testicular sperm extraction (TESE) and non-obstructive azoospermia: Is there still a chance in the era of microdissection TESE? Results from a single non-academic community hospital. *Andrology*, 2016. 4: 425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872565/>
1970. Corona, G., et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2019. 25: 733.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665451/>
1971. Deruyver, Y., et al. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in nonobstructive azoospermia: A systematic review. *Andrology*, 2014. 2: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24193894/>
1972. Ramasamy, R., et al. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology*, 2005. 65: 1190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15922422/>
1973. Achermann, A.P.P., et al. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: summary of current literature. *Int Urol Nephrol*, 2021. 53: 2193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34410586/>
1974. Caroppo, E., et al. Intrascrotal parameters associated with successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing salvage microdissection testicular sperm extraction. *Andrology*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34289247/>
1975. zman, O., et al. Efficacy of the second micro-testicular sperm extraction after failed first microtesticular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*, 2021. 115: 915.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358250/>
1976. Yücel, C., et al. Predictive factors of successful salvage microdissection testicular sperm extraction (mTESE) after failed mTESE in patients with non-obstructive azoospermia: Long-term experience at a single institute. *Arch Ital Urol Androl*, 2018. 90: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974724/>
1977. Amer, M., et al. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod*, 2000. 15: 653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10686214/>
1978. Eliveld, J., et al. The risk of TESE-induced hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2018. 24: 442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726895/>
1979. Billa, E., et al. Endocrine Follow-Up of Men with Non-Obstructive Azoospermia Following Testicular Sperm Extraction. *J Clin Med*, 2021. 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362107/>
1980. Takada, S., et al. Androgen decline in patients with nonobstructive azoospemia after microdissection testicular sperm extraction. *Urology*, 2008. 72: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18372017/>
1981. Corona, G., et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*, 2020. 8: 970.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026626/>

1982. Oka, S., et al. Effects of human chorionic gonadotropin on testicular interstitial tissues in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology*, 2017. 5: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860441/>
1983. Foresta, C., et al. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod*, 2004. 19: 1431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117900/>
1984. Hussein, A., et al. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl*, 2005. 26: 787.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291975/>
1985. Tharakan, T., et al. The Role of Hormone Stimulation in Men With Nonobstructive Azoospermia Undergoing Surgical Sperm Retrieval. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020. 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810280/>
1986. Shiraishi, K., et al. Salvage hormonal therapy after failed microdissection testicular sperm extraction: A multi-institutional prospective study. *Int J Urol*, 2016. 23: 496.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989893/>
1987. Shiraishi, K., et al. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 2012. 27: 331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128297/>
1988. Reifsnnyder, J.E., et al. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*, 2012. 188: 532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704105/>
1989. Farquhar, C., et al. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: Cd010537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26174592/>
1990. Farquhar, C., et al. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 8: Cd010537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117155/>
1991. Kandavel, V., et al. Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018. 53: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297314/>
1992. Veltman-Verhulst, S.M., et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 2: Cd001838.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26892070/>
1993. Ombelet, W., et al. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 2014. 28: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456701/>
1994. Adamson, G.D., et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril*, 2018. 110: 1067.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396551/>
1995. Wilkes, S. NICE CG156: fertility update. What it means for general practitioners. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2013. 39: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062494/>
1996. Bensdorp, A.J., et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ*, 2015. 350: g7771.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25576320/>
1997. Goverde, A.J., et al. Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. *Hum Reprod*, 2005. 20: 3141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16037113/>
1998. Shapiro, B.S., et al. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertil Steril*, 2014. 102: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842675/>
1999. Ozgur, K., et al. Higher clinical pregnancy rates from frozen-thawed blastocyst transfers compared to fresh blastocyst transfers: a retrospective matched-cohort study. *J Assist Reprod Genet*, 2015. 32: 1483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400506/>

2000. Sha, T., et al. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 2018. 109: 330. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331236/>
2001. NICE. Fertility Problems: Assessment and Treatment Guidelines. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/>
2002. Devroey, P., et al. A review of ten years experience of ICSI. *Hum Reprod Update*, 2004. 10: 19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15005461/>
2003. Rubino, P., et al. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. *Hum Reprod Update*, 2016. 22: 194. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26586241/>
2004. Palermo, G.D., et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction*, 2017. 154: F93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158352/>
2005. Esteves, S.C., et al. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*, 2018. 15: 535. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967387/>
2006. Van Peperstraten, A., et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008: Cd002807. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425884/>
2007. Ohlander, S., et al. Impact of fresh versus cryopreserved testicular sperm upon intracytoplasmic sperm injection pregnancy outcomes in men with azoospermia due to spermatogenic dysfunction: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 2014. 101: 344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24345355/>
2008. Abhyankar, N., et al. Use of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with cryptozoospermia: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 2016. 105: 1469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930617/>
2009. van Rumste, M.M., et al. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: Cd001301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804403/>
2010. Henkel, R.R., et al. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003. 1: 108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14617368/>
2011. Rappa, K.L., et al. Sperm processing for advanced reproductive technologies: Where are we today? *Biotechnol Adv*, 2016. 34: 578. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845061/>
2012. Said, T.M., et al. Effects of advanced selection methods on sperm quality and ART outcome: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2011. 17: 719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873262/>
2013. Bartoov, B., et al. Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF/ICSI outcome. *J Androl*, 2002. 23: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11780915/>
2014. Bartoov, B., et al. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil Steril*, 2003. 80: 1413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14667877/>
2015. Berkovitz, A., et al. How to improve IVF-ICSI outcome by sperm selection. *Reprod Biomed Online*, 2006. 12: 634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16790113/>
2016. Teixeira, D.M., et al. Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 2: Cd010167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083321/>
2017. Beck-Fruchter, R., et al. Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2016. 32: 286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776822/>
2018. Miller, D., et al. Physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection for infertility treatment (HABSelect): a parallel, two-group, randomised trial. *Lancet*, 2019. 393: 416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712901/>
2019. Liu, Y., et al. Intracytoplasmic sperm injection using hyaluronic acid or polyvinylpyrrolidone: a timelapse sibling oocyte study. *Hum Fertil (Camb)*, 2019. 22: 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814113/>

2020. Gil, M., et al. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*, 2013. 30: 479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23468098/>
2021. Romany, L., et al. Obstetric and perinatal outcome of babies born from sperm selected by MACS from a randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*, 2017. 34: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882439/>
2022. D'Angelo, A., et al. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 5: Cd002811.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28535578/>
2023. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril*, 2012. 97: 825.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192352/>
2024. Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. *Obstet Gynecol.*, 2016. 128: e131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661652/>
2025. Behrman, E.R. et al. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. 2007.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669423/>
2026. Dyer, S., et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod*, 2016. 31: 1588.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207175/>
2027. Hansen, M., et al. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2013. 19: 330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449641/>
2028. Pandey, S., et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2012. 18: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22611174/>
2029. Qin, J., et al. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a metaanalysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet*, 2015. 292: 777.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877221/>
2030. Jain, T., et al. 30 years of data: impact of the United States in vitro fertilization data registry on advancing fertility care. *Fertil Steril*, 2019. 111: 477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737003/>
2031. Boulet, S.L., et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects Among Liveborn Infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. *JAMA Pediatr*, 2016. 170: e154934.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27043648/>
2032. Liberman, R.F., et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. *Birth Defects Res*, 2017. 109: 1144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28635008/>
2033. Spaan, M., et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod*, 2019. 34: 740.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715305/>
2034. Lie, R.T., et al. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2005. 34: 696.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561745/>
2035. Catford, S.R., et al. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology*, 2017. 5: 610.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632930/>
2036. Patel, A., et al. "In Cycles of Dreams, Despair, and Desperation:" Research Perspectives on Infertility Specific Distress in Patients Undergoing Fertility Treatments. *J Hum Reprod Sci*, 2018. 11: 320.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30787515/>
2037. Fisher, J.R., et al. Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. *Asian J Androl*, 2012. 14: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179515/>
2038. Warchol-Biedermann, K. The Risk of Psychiatric Morbidity and Course of Distress in Males Undergoing Infertility Evaluation Is Affected by Their Factor of Infertility. *Am J Mens Health*, 2019. 13: 1557988318823904.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819064/>

2039. Martins, M.V., et al. Male psychological adaptation to unsuccessful medically assisted reproduction treatments: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2016. 22: 466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27008894/>
2040. Gameiro, S., et al. Long-term adjustment to unmet parenthood goals following ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2017. 23: 322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164236/>
2041. Patel, A., et al. Role of Mental Health Practitioner in Infertility Clinics: A Review on Past, Present and Future Directions. *J Hum Reprod Sci*, 2018. 11: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30568350/>
2042. Hammarberg, K., et al. Men's knowledge, attitudes and behaviours relating to fertility. *Hum Reprod Update*, 2017. 23: 458.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333354/>
2043. Sylvest, R., et al. Attitudes towards family formation among men attending fertility counselling. *Reprod Biomed Soc Online*, 2018. 6: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182067/>
2044. Tharakan, T., et al. Male Sexual and Reproductive Health-Does the Urologist Have a Role in Addressing Gender Inequality in Life Expectancy? *Eur Urol focus*, 2019: S2405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711931/>
2045. WHO. The health and well-being of men in the WHO European Region: better health through a gender approach. 2018.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329686>
2046. Hanson, B.M., et al. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril*, 2018. 109: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307404/>
2047. Brubaker, W.D., et al. Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: analysis of US claims data. *Andrology*, 2018. 6: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179258/>
2048. Glazer, C.H., et al. Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. *Mult Scler*, 2017: 1352458517734069.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29027840/>
2049. Wang, N.N., et al. The association between varicoceles and vascular disease: an analysis of U.S. claims data. *Andrology*, 2018. 6: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29195012/>
2050. Cornford, P., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 71: 630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27591931/>
2051. Punnen, S., et al. Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. *Eur Urol*, 2015. 68: 600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242555/>
2052. Walker, L.M., et al. On the Relationship Between Erectile Function and Sexual Distress in Men with Prostate Cancer. *Arch Sex Behav*, 2020. 49: 1575.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32072396/>
2053. Rosser, B.R.S., et al. The Sexual Functioning of Gay and Bisexual Men Following Prostate Cancer Treatment: Results from the Restore Study. *Arch Sex Behav*, 2020. 49: 1589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016492/>
2054. Walsh, T.J., et al. Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. *Cancer*, 2010. 116: 2140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20309846/>
2055. Al-Jebari, Y., et al. Risk of prostate cancer for men fathering through assisted reproduction: nationwide population based register study. *BMJ*, 2019. 366: l5214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554611/>
2056. Le Bihan-Benjamin, C., et al. Fertility preservation and cancer: How many persons are concerned? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018. 225: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754073/>
2057. Falk, A.T., et al. Brachytherapy and fertility. *Hum Fertil (Camb)*, 2016. 19: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27308857/>
2058. Terrier, J.E., et al. Decrease in Intercourse Satisfaction in Men Who Recover Erections After Radical Prostatectomy. *J Sex Med*, 2018. 15: 1133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033192/>
2059. McInnis, M.K., et al. Sex After Prostate Cancer in Gay and Bisexual Men: A Review of the Literature. *Sex Med Rev*, 2020. 8: 466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169431/>

2060. Guo, W., et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med*, 2010. 7: 2805.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20367771/>
2061. Yamada, T., et al. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 2012. 7: e43673.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962586/>
2062. Osondu, C.U., et al. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*, 2018. 23: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243995/>
2063. Fan, Y., et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. *World J Urol*, 2018. 36: 1681.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725807/>
2064. Wilkins, E., et al., European Heart Network - Cardiovascular Disease Statistics 2017, Brussels.
<https://ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017>
2065. van Bussel, E.F., et al. Predictive value of traditional risk factors for cardiovascular disease in older people: A systematic review. *Prev Med*, 2020. 132: 105986.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958478/>
2066. Gerds, E., et al. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med*, 2019. 25: 1657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700185/>
2067. WHO. World Health Statistics 2019: Monitoring Health for the SDGs, sustainable development goals. 2019.
<https://www.who.int/publications/i/item/world-health-statistics-2019-monitoring-health-for-the-sdgs-sustainable-development-goals>
2068. Sandberg, K., et al. Sex differences in primary hypertension. *Biol Sex Differ*, 2012. 3: 7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417477/>
2069. Everett, B., et al. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. *Biodemography Soc Biol*, 2015. 61: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879259/>
2070. WHO. Gender, Women And the Tobacco Epidemic. 2010.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240004849>
2071. Navar-Boggan, A.M., et al. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation*, 2015. 131: 451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623155/>
2072. Stamler, J., et al. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)--importance then and now. *JAMA*, 2008. 300: 1343.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799447/>
2073. Seidell, J.C., et al. Fat distribution and gender differences in serum lipids in men and women from four European communities. *Atherosclerosis*, 1991. 87: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1854366/>
2074. Hazzard, W.R. Atherogenesis: why women live longer than men. *Geriatrics*, 1985. 40: 42.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3965355/>
2075. Burnett, A.L., et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol*, 2018. 200: 633.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746858/>
2076. Mulhall, J.P., et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol*, 2018. 200: 423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29601923/>
2077. Fode, M., et al. Late-onset Hypogonadism and Testosterone Therapy - A Summary of Guidelines from the American Urological Association and the European Association of Urology. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 539.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858073/>
2078. Small, M.P. Small-carrier Penile Prosthesis: A Report on 160 Cases and Review of the Literature. *J Urol*, 1978. 119: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/642091/>
2079. Bertram, R.A., et al. Implantation of penile prostheses in patients impotent after priapism. *Urology*, 1985. 26: 325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4049609/>
2080. Kel mi, A. Implantation of Small-Carrier Prosthesis in the Treatment of Erectile Impotence after Priapism: Difficulties and Effects. *Urologia Internationalis*, 1985. 40: 343.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4090107/>
2081. Mireku-Boateng, A., et al. Penile Prosthesis in the Management of Priapism. *Urologia Internationalis*, 1989. 44: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2800061/>
2082. Douglas, L., et al. Penile Prostheses in the Management of Impotence in Sickle Cell Disease. *British J Urol*, 1990. 65: 533.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2354322/>

2083. Kabalin, J.N. Corporeal fibrosis as a result of priapism prohibiting function of self-contained inflatable penile prosthesis. *Urology*, 1994. 43: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8134999/>
2084. Knoll, L.D., et al. Management of nondilatable cavernous fibrosis with the use of a downsized inflatable penile prosthesis. *J Urol*, 1995. 153: 366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7815585/>
2085. Herschorn, S., et al. Penile prosthesis insertion with corporeal reconstruction with synthetic vascular graft material. *J Urol*, 1995. 154: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7776461/>
2086. George, V.K., et al. The management of extensive penile fibrosis: a new technique of 'minimal scartissue excision'. *British J Urol*, 1996. 77: 282.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8800900/>
2087. Sunduram, C.P., et al. Management of refractory priapism with penile prostheses. *British J Urol*, 1997. 79: 659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126109>
2088. Rajpurkar, A., et al. Penile implant success in patients with corporal fibrosis using multiple incisions and minimal scar tissue excision. *Urology*, 1999. 54: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10414742/>
2089. Mooreville, M., et al. Implantation of inflatable penile prosthesis in patients with severe corporeal fibrosis: introduction of a new penile cavernotome. *J Urol*, 1999. 162: 2054.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569568>
2090. Ghanem, H., et al. Corporeal counter incisions: a simplified approach to penile prosthesis implantation in fibrotic cases. *Int J Impot Res*, 2000. 12: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11045908/>
2091. Park, J.K., et al. Implantation of penile prosthesis in a patient with severe corporeal fibrosis induced by cavernosal injection therapy. *Int J Impot Res*, 2002. 14: 545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12494294/>
2092. Montague, D.K., et al. Corporeal excavation: New technique for penile prosthesis implantation in men with severe corporeal fibrosis. *Urology*, 2006. 67: 1072.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16581112/>
2093. Shaer, O. Implantation of Penile Prosthesis in Cases of Corporeal Fibrosis: Modified Shaer's Excavation Technique. *The J Sex Med*, 2008. 5: 2470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18624970/>
2094. Durazi, M.H., et al. Penile prosthesis implantation for treatment of postpriapism erectile dysfunction. *Urol J*, 2008. 5: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18592465/>
2095. Lopes, E.J.A., et al. Corporoplasty using bovine pericardium grafts in complex penile prosthesis implantation surgery. *International braz j urol*, 2009. 35: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19254398/>
2096. Sember, D.S., et al. Ischemic Priapism and Implant Surgery with Sharp Corporal Fibrosis Excision (CME). *The J Sex Med*, 2010. 7: 1987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929513/>
2097. Egydio, P.H., et al. Distal penile shaft reconstruction and reinforcement: the "double-windsocks" technique. *Sex Med*, 2013. 10: 2571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890082>
2098. Razzaghi, M.R., et al. S105 The immediate insertion of a penile prothesis for prolonged ischemic priapism. *Eur Urol Suppl*, 2010. 9: 584.
<https://www.researchgate.net/publication/241118841>
2099. Tausch, T.J., et al. Malleable penile prosthesis is a cost-effective treatment for refractory ischemic priapism. *J Sex Med*, 2015. 12: 824.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25536880/>
2100. Faddan, A.A., et al. Semi-rigid penile prosthesis as a salvage management of idiopathic ischemic stuttering priapism. *Res Rep Urol*, 2015. 7: 137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26380229/>
2101. Bozkurt, I.H., et al. Does the etiology affect the outcome and satisfaction rates of penile prosthesis implantation surgery? *Kaohsiung J Med Sci*, 2014. 30: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25458047/>
2102. Hebert, K.L., et al. Inflatable penile prosthesis implantation into scarred corporal bodies: timing may decrease postoperative problems. *BJU Int*, 2020. 125: 168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31265201/>

13. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

14. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации EAU, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Приложение 1

Таблица по консервативному лечению ишемического приапизма

Автор	Типы вмешательств (n, %)	Разрешение приапизма	Необходимость хирургического лечения рефрактерного приапизма	Сексуальная дисфункция	Побочные эффекты/осложнения	Комментарии
Ateyah	Консервативное лечение = 122 (122, 100%): аспирация крови из кавернозных тел (92, 75,4%), ирригация кавернозных тел (70, 57,4%), интракавернозное введение симпатомиметиков (10, 8,2%)	Консервативное лечение (30, 24,6%), аспирация крови из кавернозных тел (22, 23,9%), ирригация кавернозных тел (55, 78,57%), интракавернозное введение симпатомиметиков (10, 100%)	Не описано	Не описано	Не описано	
Baker	9 = аспирация крови из кавернозных тел (7, 77,7%), антиадрогены (9, 100%)	Раннее – 5 (55,5%), всего – 8 (88,8%)	1 (11,1%)	Не описано	3 (33,3%)	
Bansal	9 = ирригация кавернозных тел (9, 100%)	6 (66,6%)	Не описано	Не описано	Не описано	
Bardin	10 = аспирация крови из кавернозных тел (10, 100%), ирригация кавернозных тел (10, 100%), интракавернозное введение симпатомиметиков (4, 40%)	7 (70%)	3 (30%)	Не описано	4 (40%)	
Deholl	9 = аспирация крови из кавернозных тел (9, 100%), ирригация кавернозных тел (9, 100%), интракавернозное введение симпатомиметиков (6, 66,6%)	6 (66,6%)	3 (33,3%)	Не описано	Не описано	
Dittrich	Интракавернозное введение симпатомиметиков – 36 (100%)	36 (100%)	1 (2,7%)	Не описано	Не описано	
El-Bahnasawy	50 – аспирация крови из кавернозных тел (100%), интракавернозное введение симпатомиметиков (100%)	Раннее – 9 (18%), всего – 29 (58%)	Не описано	Не описано	Не описано	
Farrer, 1961	14 – консервативное лечение (11, 78,4%), аспирация крови из кавернозных тел (14, 100%), ирригация кавернозных тел (14, 100%)	1 (7,1%)	Не описано	8 (57,1%)	Кавернозный фиброз – 1 (7,1%), не описана длительность наблюдения	
Forsberg, 1981	9 – аспирация крови из кавернозных тел (9, 100%), эстрогены, седативные препараты, антикоагулянты и холиноблокаторы (9, 100%) – эпидуральный блок (1, 11,1%)	Не описано	Не описано	6 (66,6%)	Не описано	

Gordon, 2005	6 = консервативные методы (4, 66,7%), интракавернозное введение симпатомиметиков (2, 33,3%)	6 (100%)	0	1 (16,7%)	Не описано
Govier, 1994	24 = тербуталин 5 мг (8, 33,3%), тербуталин 2,5 мг (7, 29,2%), плацебо (9, 37,5%)	13 (54,2%)	Тербуталин 5 мг – 3 (37,5%); плацебо – 5 (55,6%), тербуталин 2,5 мг – 3 (42,9%), p >0,05	Не описано	Не описано
Grase, 1968	17 – консервативные методы (17, 100%), аспирация крови из кавернозных тел (5, 29,4%), фармакологическое лечение: антикоагулянты – 3; стибестрол – 3 (6, 35,3%)	Несистематическое описание – раннее <5%	Не описано	Не описано	Раневая инфекция
Nabous, 2016	53 = консервативные методы (53, 100%), ирригация кавернозных тел (14, 26,4%), интракавернозное введение симпатомиметиков (3, 5,7%), фармакологическое лечение: сальбутамол (32, 60,4%)	Физическая активность – 21 (39,6%), сальбутамол – 18 (34%), аспирация + ирригация кавернозных тел физиологическим раствором – 11 (20,75%), фенилэфрин – 3 (5,7%)	0%	Не описано	0%
Hubler, 2003	5 = интракавернозное введение симпатомиметиков (метиленовая синь, 5, 100%)	Раннее – 3 (60%), всего – 5 (100%) через 24 часа	0%	У всех пациентов исходно была ЭД	Гематома - 5, ощущение жжения – 5 (100%)
Jiang, 2014	44 = интракавернозное введение симпатомиметиков: фенилэфрин (44, 100%)	44 (100%)	0%	Неизвестно, но у 18/44 была исходно ЭД	Ощущение пульсации, но неизвестно, связано ли с фенилэфрином или алпростадиллом
Kadioglu, 1995	9 = интракавернозное введение симпатомиметиков (метиленовая синь, 9, 100%)	9 (100%)	0%	У 3 (33,3%) пациентов развилась ЭД через 3 недели; через 6 недель ЭД у 1/3	Боль – 9 (100%)
Keskin, 2000	19 = интракавернозное введение симпатомиметиков (адреналин – 19, 100%)	Раннее – 10 (53%), всего – 18 (94,7%)	0%	0%	0%
Khurana, 2002	9 – консервативные методы (холодная клизма – 9, 100%), ирригация кавернозных тел (1/9, 11,1%)	Клизма – 5 (55,5%), аспирация крови из кавернозных тел – 1 (11,1%)	Не описано (3 пациентов направили в урологическое отделение для дальнейшего лечения)	Не описано	Не описано

Kulmala, 1996	53 = консервативные методы (16, 30,2%), аспирация крови из кавернозных тел (8, 15,1%), ирригация кавернозных тел (17, 32,1%), интракавернозное введение симпатомиметиков (12, 22,6%)	Не описано	Не описано	Не описано	Консервативные – 5 (31%), рассечение + аспирация – 3 (38%), пункция + лаваж – 12 (71%), пункция + альфа-адреномиметики – 11 (92%)	Не описано	
Kumar, 2019	71 (не описаны отдельные результаты для 69 пациентов без серповидно-клеточной болезни): аспирация крови из кавернозных тел (71, 100%), части пациентов вводили фенилэфрин (количество не указано)	15 (21%) (не описаны отдельные результаты для 69 пациентов без серповидно-клеточной болезни)	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	
Lagoscque, 1974	23 = консервативные методы (16, 69,6%), аспирация крови из кавернозных тел (7, 31,3%)	Консервативное лечение (5, 31,2%, включая различные методы лечения, например, седация, анальгетики, физические упражнения, прикладывание льда, стилбестрол, клизма, кислород, протеолитические ферменты, эпидуральная анестезия, бикарбонат натрия, низкомолекулярный декстран), аспирация (2, 28,6%)	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	
Lowe, 1993	75 = фармакологическое лечение (пероральный тербуталин – 25; пероральный псевдоэфедрин – 25; плацебо – 50)	Тербуталин – 9 (36%), псевдоэфедрин – 7 (28%), плацебо – 3 (12%), тербуталин статистически значимо эффективнее плацебо	0%	Не описано	Не описано	Не описано	При отсутствии эффекта проводились аспирация и ирригация кавернозных тел (эффективна во всех случаях)
Martinez Portillo, 2001	12 = аспирация крови из кавернозных тел (12, 100%), ирригация кавернозных тел (12, 100%), интракавернозное введение симпатомиметиков (2, 17%), фармакологическое лечение (1, 8%)	Всего – 10 (83,3%), во всех случаях после введения препаратов	Не описано	У пациентов с приапизмом после интракавернозных инъекций эректильная функция не изменилась. У больных с лейкемией сохранилась эректильная функция. При идиопатическом приапизме развилась ЭД	Временные побочные эффекты: ощущение жжения у 6/12, синюшность у 4/12		

Molina, 1989	12 = аспирация крови из кавернозных тел (12, 100%), ирригация кавернозных тел (12, 100%), интракавернозное введение симпатомиметиков (12, 100%)	Ирригация кавернозных тел и эпинефрин, 10 (83,3%)	Не описано	Не представлено отдельных результатов, «у всех больных с исходно нормальной эректильной функцией она сохранилась» 11/16	Не описано	
Moloney, 1975	5 = консервативное лечение, ирригация кавернозных тел, фармакологическое лечение (5, 100%, точное число не указано)	Неизвестно, но вероятно 5, 100%	Не описано	2 (40%)	Не описано	
Miguve, 1996	9 = интракавернозное введение симпатомиметиков (9, 100%)	Всего – 9, 100%; введение симпатомиметиков – 8 (88,9%), введение симпатомиметиков с последующей аспирацией кавернозных тел: 1 (11,1%)	0 (0%)	Не описано	Небольшая гематома у 1 пациента	
Raї, 2016	19 = аспирация крови из кавернозных тел (2, 11%), интракавернозное введение симпатомиметиков (17, 89%)	Аспирация и интракавернозные инъекции: 3 (15,8%)	16 (84%)	Неизвестно; у 2/3 пациентов после аспирации и интракавернозного введения сохранилась эректильная функция	Не описано	
Pantaleo-Gandais, 1984	35 = консервативное лечение (35, 100%)	Консервативное лечение – 4 (11,4%)	31 (88,57%)	Хорошая эректильная функция только у 1/4 пациентов При описании результатов не указана подгруппа с серповидно-клеточной болезнью	Не описано	

Passavanti, 2009	17 = аспирация крови из кавернозных тел (17, 100%), ирригация кавернозных тел (17, 100%), интракавернозное введение симпатомиметиков (7, 41%; адреналин – 5; адреналин + этилэфрин – 2), интракавернозное введение симпатомиметиков (метиленовая синь)	Всего – 12, (70,6%, после введения метиленовой сини, аспирации и ирригации кавернозных тел – 10; двум пациентам потребовалось интракавернозное введение адреналина)	4 (24%)	Не описано	Не описано
Priyadarshi, 2004	68 = фармакологическое лечение (тербуталин – 34, плацебо – 34, 100%)	В группе тербуталина – 42%, в группе плацебо – 15% (p < 0,05)	Не описано	Не описано	Тахикардия – 34 (30%)
Ridyard, 2016	50 (смешанная группа, включая пациентов с серповидно-клеточной болезнью): интракавернозное введение симпатомиметиков (38, 65%; фенилэфрин в режиме монотерапии), интракавернозное введение симпатомиметиков и ирригация кавернозных тел (12, 21%; фенилэфрин и ирригация кавернозных тел)	42 (84%)	Всего – 8 (14%) (интракавернозные инъекции (0%), идиопатический (14%), серповидно-клеточная болезнь (0%), психиатрические препараты (37%), кокаин (0,5%), ингибиторы ФДЭ-5 (0%), другие (100%))	Не описано	0 (0%)
Zhao	136 эпизодов = консервативные методы (25, 14,8%), аспирация/ ирригация кавернозных тел (4, 2,4%), интракавернозное введение симпатомиметиков (19, 11,4%), комбинация аспирации и ирригации кавернозных тел и введения симпатомиметиков (119, 70,4%)	141 (84,6%)	26 (15,4%)	Не описано	Не описано
Watters	17 = интракавернозное введение симпатомиметиков (17, 100%)	16 (94%)	1 (6%)	Не описано	Не описано
Vorobets	10 = интракавернозное введение симпатомиметиков (10, 100%)	0 (0%)	10 (100%)	Не описано	Не описано
Van Driel	8 = аспирация крови из кавернозных тел (8, 100%), интракавернозное введение симпатомиметиков (8, 100%)	6 (75%)	2 (25%)	Не описано	Не описано
Ugwumba	7 = аспирация крови из кавернозных тел (7, 100%), ирригация кавернозных тел (7, 100%), интракавернозное введение симпатомиметиков (1, 14%)	0	7 (100%)	Не описано	Не описано

Torok	72 = аспирация крови из кавернозных тел (72, 100%), интракавернозное введение симпатомиметиков (72, 100%)	72 (100%)	0 (0%)	Не описано	Не описано
Stief	29 = аспирация крови из кавернозных тел (3, 10,3%), интракавернозное введение симпатомиметиков (26, 89,7%)	29 (100%)	Не описано	Не описано	Не описано
Sonnez	46 = аспирация крови из кавернозных тел (46, 100%), ирригация кавернозных тел (46, 100%), интракавернозное введение симпатомиметиков (4, 8,7%)	39 (84,7%)	7 (15,3%)	Не описано	Не описано
Soler	14 = консервативные методы (14, 100%), аспирация крови из кавернозных тел (2, 14%), фармакологическое лечение (14, 100%)	14 (100%)	0 (0%)	Не описано	Пилоэрекция
Serrate	23 = интракавернозное введение симпатомиметиков (23, 100%)	23 (100%)	Не описано	Не описано	Не описано
Saffoncuartas	31 = консервативные методы (31, 100%), аспирация крови из кавернозных тел (1, 3,2%), ирригация кавернозных тел (1, 3,2%), интракавернозное введение симпатомиметиков (19, 61,3%), фармакологическое лечение (1, 3,2%)	31 (100%)	Не описано	Не описано	Не описано

Приложение 2

Таблица по хирургическим шунтам при ишемическом приапизме

Автор	n	Нехирургическое лечение (n, %)	Хирургическое лечение (n, %)	Разрешение приапизма (%)	Сексуальная функция	Осложнения
Kumar и соавт., 2019	71	Аспирация крови из кавернозных тел ± ирригация альфа-адреномиметиками – 24 (33%)	Дистальный шунт – 38 (53%) (шунт Винтера – 30; Эббеходжа – 6; Эль-Гораба – 2) Проксимальный шунт – 9 (12%) (Квакелыса – 6; Грейхака – 3)	Дистальный шунт – 42,01%; проксимальный шунт – 55,55%; аспирация крови из кавернозных тел – 21,12%	21 пациента (29,57%) обследовали через 6 месяцев У 15 больных – ЭД умеренной/ тяжелой степени (71,4%)	Осложнения после шунтирования – 20 (42,5%), (раневая инфекция – 5; кровотечение из зоны шунта – 14; некроз кожи – 1)
Lian и соавт., 2010	12	–	Корпоро-спонгиозный шунт с туннелизацией кавернозных тел – 12	100%	Средний период наблюдения – 21,6 ± 10,1 месяца Показатель шкалы МИЭФ – 11,7 ± 6,3 балла после лечения (исходно – 23,7 ± 1,1 балла)	Не описано серьезных осложнений
Masaluso и соавт., 1985	34	29 пациентам вначале проводилось консервативное лечение (85,2%)	12/29 пациентам выполнен шунт Винтера (41,3%)	Шунт Винтера – 100%	–	Осложнения – 5/12 (41,6%) (повреждение уретры – 1; пено-скротальная гематома – 3; эпидидимит – 1)
Moloney и соавт., 1975	11	–	Сафено-кавернозный анастомоз – 12	100%	Хорошая – 70%; умеренная – 30%	–
Muneer и соавт., 2008	60 (перемежающийся приапизм)	Первоначальная эффективность консервативного лечения – 100%	Хирургическое лечение у 12 пациентов (установка пенильных протезов – 3; эмболизация – 5; шунт Винтера – 1; шунт Эббеходжа – 1; перевязка кавернозной артерии – 1)	Эффективность установки протезов – 100%, эмболизации – 20%, других методов – 0%	–	–
Nelson и соавт., 1976	48	–	Шунт Винтера – 8; сафено-кавернозный анастомоз – 3	Эффективность шунтов – 10/11 (отсутствие эффекта у пациента с серповидно-клеточной болезнью)	После аспирации и шунтирования – 50%	–
Nixon и соавт., 2003	28	–	Шунт Винтера – 14; шунт Эль-Гораба – 13; шунт Квакелыса – 1	Шунт Винтера – 14,2% (повторная операция – 12); шунт Эль-Гораба – 92% (повторная операция – 1); шунт Квакелыса – 100%	Представлены результаты наблюдения для 2/20 пациентов (10%) – после шунтирования сохранилась эректильная функция	–

Pantaleo-Gandais и соавт., 1984	35	Всем пациентам вначале проводилось консервативное лечение	Операция потребовалась в 31 случае (88,57%) (корпоротомия – 8; кавернозно-спонгиозный шунт – 9; сафено-кавернозный шунт – 4; шунт Эббеходжа – 9; шунт Винтера – 1)	Общая эффективность для всех шунтов – 85,7%	Сохранение эректильной функции при длительности приапизма <3 дней – 100% (n = 17) При длительности приапизма >3 дней – 11,1%	–
Ugwumba и соавт., 2015	15	86,6% пациентов вначале проводилось консервативное лечение (13/15)	Гландулярно-кавернозный шунт (Эль-Гораба) – 15 (100%)	Ранняя детумесценция – 14 (93,3%); поздняя детумесценция – 1 (6,7%)	Частота ЭД – 46,7%; показатели выше при длительности приапизма >24 часов	–
Lawani и соавт., 1999	66	Всем пациентам вначале проводилось консервативное лечение	Хирургическое лечение выполнено 80,3% пациентов (53/66) (двусторонние кавернотомии – 23; кавернозно-гландулярный шунт – 11; кавернозно-спонгиозный шунт – 18; сафено-кавернозный шунт – 1)	Ранняя детумесценция после шунтирования – 100%	Частота ЭД у 12 пациентов, которым проводилось наблюдение, – 50%	–
Pal и соавт., 2016	19	Всем пациентам вначале проводилась аспирация крови из кавернозных тел	Хирургическое лечение – 84% (16/19) (шунт Винтера – 16; шунт Эль-Гораба – 6; шунт Квакельса – 5)	Шунт Винтера – 18,7%; шунт Эль-Гораба – 62,5%; маневр Снэйка – 60%; шунт Квакельса – 60%	Сохранение эректильной функции после аспирации – 66,7%; проксимальных шунтов – 18,1%; дистальных шунтов – 20%	Частота осложнений – 15,7% (n = 3) (повреждение уретры – 1; кавернозит – 1; некроз кожи – 1)
Wendel и соавт., 1981	8	–	Кавернозно-гландулярный шунт – 8	Эффективность – 87,5%	–	–
Kihl и соавт., 1980	31	–	Сафено-кавернозный шунт – 26	Первичная эффективность – 76,9%; 23,1% потребовалось создание дополнительного шунта	Через 10 лет у 26,9% пациентов сохранилась эрекция (26,9%)	Частота осложнений – 19,2% (n = 5) (уретро-кожный свищ – 1; гематома – 2; тромбофлебит – 1; нарушение чувствительности – 1)

Kilinc и соавт., 2009	15	–	Кавернозо-цефалический шунт – 15	Эффективность – 86,6% (2 пациентам потребовалось создание дополнительного шунта)	Частота ЭД через 12 месяцев – 23% (3/13)	Не описано серьезных осложнений
Klufo и соавт., 1991	20	–	Всем пациентам выполнен шунт Эль-Гораба (n = 20)	Во всех случаях разрешение в ранние сроки (100%)	Эректильная функция – 39%	Частота осложнений – 10% (послеоперационное кровоотечение – 2)
Adeyato и соавт., 2009	54	n = 19 (35%)	Шунт Эббеходжа – 35 (65%)	Ранний рецидив у 5,7% (2/35)	Эректильная функция после консервативного лечения – 47,37%, шунтирования – 70,37%	–
Aghagi и соавт., 2000	35	Всем ранее проводилось консервативное лечение	Всем пациентам выполнено хирургическое лечение (промежностный кавернозо-спонгиозный шунт – 14; модифицированный кавернозо-спонгиозный шунт – 21)	Детумесценция после операции – 100%	ЭД после операции – 22,8% (8/35)	–
Brant и соавт., 2009	13	Всем ранее проводилось консервативное лечение	Т-шунт (n = 13)	12/13 (92%) (одному пациенту потребовался еще один Т-шунт)	Сохранение – 84,6%	Не описано серьезных осложнений
Sanguven и соавт., 2013	15	–	Временный дистальный пенильный шунт	10/15 (66% эффективность rate)	–	–
Sanguven и соавт., 2013	15	–	Временный дистальный пенильный шунт	10/15 (66% эффективность rate)	–	–
Carter и соавт., 1976	12	–	Сафено-кавернозный шунт – 2; кавернозо-спонгиозный – 10	Нет данных	Частота ЭД после сафено-кавернозного шунта – 100% Сохранение эрекции после кавернозо-спонгиозного шунта – 57,1% (4/7)	–
Charu и соавт., 1981	8	–	Кавернозо-глангулярный шунт (n = 8)	100% эффективность	50%	(n = 1 кавернозит, 12,5%)
Klein и соавт., 1972	9	–	Сафено-кавернозный шунт – 9	Ранняя эффективность – 22,2% (n = 2)	11,1%	–

Приложение 3

Таблица по установке пенильных протезов при ишемическом приапизме

Автор	n	Нехирургическое лечение (n, %)	Хирургическое лечение (n, %)	Разрешение приапизма (%)	Сексуальная функция	Осложнения
Rees и соавт., 2002	8	Всем ранее проводилось консервативное лечение	Пенильные протезы – 8 (4 ранее выполняли шунт)	Операция успешна во всех случаях (средняя длительность приапизма – 91 час)	7/8 сексуально активных мужчин (87,5%) описали 100% удовлетворенность	Выполнена ревизия у одного пациента по поводу деформации полового члена вследствие фиброза вокруг протеза
Zacharakis и соавт., 2014	95	Всем ранее проводилось консервативное лечение	Ранняя установка протезов – 68 (медиана 7 дней) и поздняя – 27 (медиана 5 месяцев)	100%	Половой акт могли совершить 26,3% пациентов (25/95) Удовлетворенность при ранней установке – 96%; поздней – 60%	Частота ревизии по поводу осложнений – 13,6% (13/95)
Salem и соавт., 2010	12	Всем ранее проводилось консервативное лечение	12 acute	100%	Половой акт могли совершить 100%	Ревизия не проводилась Не описано осложнений
Sedigh и соавт., 2011	20	Консервативное лечение – 6	Шунты – 10 (в 5 случаях выполнена ранняя установка протезов)	100%	Удовлетворенность протезами – 100%	
Сексуальная активность после установки протезов – 100%	Не описано осложнений установки протезов					
Zacharakis и соавт., 2015	10	–	n = 10, полужесткие протезы	100%	Удовлетворенность по шкале МИЭФ через 3 месяца – 80%	Не описано эрозии или повреждения уретры

Приложение 4

Таблица по сравнительным исследованиям ранней и отсроченной установки пенильных протезов при ишемическом приапизме

Автор	п: ранняя/ отсроченная	п: приапизм/ всего	Техника	Средний период наблюдения (месяцы)	Осложнения	Результаты
Small [2014]	0/4	4/4	3/0	Диссекция острым путем	38	Неэффективность (1) Эффективность (3)
Bertram и соавт. [2015]	0/6	6/6	4/1	Диссекция острым путем	Нет данных	Неэффективность (1) Эффективность (5)
Kelami [2016]	0/12	12/12	12/0	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Mireku- Boateng [2017]	2/0	2/2	2/0	Нет данных	36	Эффективность (2)
Douglas и соавт. [2018]	0/5	5/5	5/0	Экסקавация	48	Эрозия уретры (2), ревизия (1) Эффективность (4)
Kabalin [2019]	0/1	1/1	1/0	Корпоротомия	Нет данных	Невозможность установить надутые протезы Эффективность (1)
Knoll и соавт. [2020]	0/20	2/20	0/20	Протезы меньшего размера	20	Инфекционные осложнения (1), механическая поломка (1), гипестезия (2) Эффективность (19)
Herschorn и соавт. [2021]	0/11	2/11	2/9	Пластика PTFE трансплантатом	46	Ревизия (3) Эффективность (8)
George и соавт. [2022]	0/12	2/12	7/5	Иссечение рубцов (12), пластика PTFE трансплантатом (1)	22	Перфорация (1), неправильная работа (1) Эффективность (11)
Sundaram [2023]	1/0	1/1	0/1	Нет данных	8	– Эффективность (1)
Uradhyay и соавт. [1342]	1/0	1/1	1/0	Нет данных	6	– Эффективность (1)

Rajurkar и соавт. [2024]	0/34	4/34	11/23	Множественные разрезы + иссечение рубцов	23,7	Перфорация (1), неправильная работа (1)	Эффективность (34)
Mooreville и соавт. [2025]	0/16	3/16	0/16	Кавернотом + протезы меньшего размера (14)	Нет данных	Перфорация (6), установка протеза в противоположное кавернозное тело (3)	Эффективность (16)
Ghanem и соавт. [2026]	0/17	5/17	10/7	Встречные разрезы кавернозных тел	Нет данных	Перфорация (1)	Эффективность (17)
Park и соавт. [2027]	0/1	1/1	0/1	Узкое основание, выпаривание	12	–	Эффективность (1)
Montague и соавт. [2028]	0/9	4/9	0/9	Экסקавация, протезы меньшего размера (7)	44	Неправильная работа (1)	Эффективность (9)
Shaeer [2029]	0/12	4/12	8/4	Экסקавация, техника Шеера	Нет данных	–	Эффективность (12)
Durazi и соавт. [2030]	0/17	17/17	11/6	Корпоротомия + частичная экסקавация	22,7	Повреждение уретры (2)	Эффективность (17)
Lopes и соавт. [2031]	0/8	3/8	8/0	Трансплантат бычий перикард	32	–	Эффективность (5)
Ralph и соавт. [1339]	50/0	50/50	50/0	Буж Hegara	16	Инфекционные осложнения (3), ревизия при эрозии (3), слишком короткие протезы (2), самостоятельное наддувание (1), искривление полового члена (1)	Эффективность (48)
Salem и соавт. [1340]	12/0	12/12	12/0	Нет данных	15	Значительное укорочение полового члена	Эффективность (12)

Stember и соавт. [2032]	0/1	1/1	0/1	Узкое основание, туннелизация кавернозных тел острым путем	3	Повреждение уретры (1)	
Sedigh и соавт. [1341]	5/0	5/5	1/4	Нет данных	Нет данных	Повреждение уретры (1)	Эффективность (5)
Bella и соавт. [1344]	0/5	5/5	0/5	Кавернотом Розелло	Нет данных	Повреждение уретры (1)	Эффективность (5)
Egydio и соавт. [2033]	0/69	24/69	57/12	Техника «double-windsocks»	22,5	Повреждение уретры (4)	Эффективность (42), удовлетворенность любой степени – 19
Razzaghi и соавт. [2034]	14/0	14/14	14/0	Нет данных	14	–	Эффективность (14)
Zacharakis и соавт. [1250]	68/27	95/95	76/19	Меньшего размера (15 в группе поздней установки)	17	Инфекционные осложнения (5), искривление полового члена (1)	Эффективность при ранней установке – 96%, поздней – 60%
Tausch и соавт. [2035]	14/0	14/14	14/0	Нет данных	Нет данных		Эффективность (14)
Faddan и соавт. [2036]	1/0	1/1	1/0	Нет данных	Нет данных	–	Эффективность (1)
Bozkurt и соавт. [2037]	0/2	1/2	1/1	Использование микродебридера для экскавации	12	–	Эффективность (2)
Tsambalis и соавт. [1345]	0/13	2/13	0/13	Перед установкой протезов проводилась вакуумная терапия	Нет данных	Инфекционные осложнения (1), ревизия (1)	Эффективность (12)
Hebert и соавт. [2038]	30/42	14/72	0/72	Кавернотом Розелло, меньшего размера (63)	12	Повреждение уретры (2), перфорация кавернозных тел (15), установка протеза в противоположное кавернозное тело (5), невозможность бужирования (1), инфекционные осложнения (3), эрозия уретры (2), эрозия головки (7) Эффективность при ранней установке – 87%, поздней – 67%	Эффективность (5)
Всего	198/344	317/542	311/229	Экскавация, техника Шеера, кавернотом Розелло, иссечение рубцов, установка протезов меньшего размера с пластикой трансплантатом	22,4	Инфекционные осложнения: при ранней установке – 10% (n = 1); поздней – 20% (n = 3) Перфорация, установка протеза в противоположное кавернозное тело или эрозия: 11 и 13% Повреждение уретры: 1 и 3%	Эффективность: ранняя – 87–100%, отсроченная – 60–100%

Приложение 5

Таблица по эмболизации при неишемическом приапизме

Автор	n	Нехирургическое лечение (n, %)	Хирургическое лечение (n, %)	Разрешение приапизма (%)	Сексуальная функция	Осложнения
Bastuba и соавт., 1994	7	–	Эмболизация (n = 7) Посттравматический приапизм	100% в сроки от 4 до 126 дней	Полное восстановление эректильной функции в сроки от 2 недель до 5 месяцев	–
Bartsch и соавт., 2004	9	–	Эмболизация (n = 9) Посттравматический приапизм	Эффективность – 88,8% (8/9); в одном случае потребовалась повторная эмболизация	100% эректильная функция через 4 недели	Миграция эмбола в одном случае; выполнена повторная эмболизация
Baba и соавт., 2007	6	–	Эмболизация желатиновой губкой или микроспиралями (n = 9)	Частота детумесценции через 1 месяц – 83,3%, через несколько месяцев – 100%	Нормальная эректильная функция через 5 лет – 100%	–
Liu и соавт., 2008	8	–	Эмболизация желатином – 2 (25%), микроспиралями – 6 (75%)	После эмболизации желатином повторная операция в 100% случаев через 1 неделю Эффективность эмболизации микроспиралями – 100%	Средний показатель шкалы МИЭФ через 6 месяцев после эмболизации – 22,2 балла	–
Miller и соавт., 1995	5	–	Эмболизация желатином – 4; аутологичным ступком – 1	100%	–	–
Numan и соавт., 2008	11	–	Эмболизация аутологичным ступком (n = 11)	Первичная эффективность эмболизации – 100% Частота повторной эмболизации – 27,2% (n = 3)	Восстановление эректильной функции через 6 недель – 100%	–

Kim и соавт., 2007	27	–	Эмболизация аутологичным ступком – 12; желатиновой губкой – 12; микроспиралями и губкой – 1; поливинилом – 1; N-бутилцианоакрилатом – 1	Эффективность первой эмболизации – 89%, повторная эмболизация выполнена 7%, Т-шунт – 4%	Отсутствие изменений эректильной функции (78%)	–
Santademir и соавт., 2010	7	–	Эмболизация (n = 7)	Полная детумесценция – 85,7% (6/7) В 1 случае потребовалась повторная эмболизация	При среднем периоде наблюдения 6 лет не выявлено признаков ЭД	–
Chick и соавт., 2018	20	–	Эмболизация аутологичным ступком, микроспиралями, поливинилом или комбинированная (n = 20)	18/20 (90%) эффективность	Средний показатель шкалы МИЭФ после эмболизации – 25,8 балла	–
Ciampalini и соавт., 2002	10	–	Эмболизация (n = 9, 90%) Перевязка артерии (n = 1, 10%)	Частота рецидива после первой эмболизации – 44%	Эректильная функция сохранилась у 80% пациентов	–
DeMagistris и соавт., 2020	9	–	Эмболизация микроспиралями, микрочастицами или спонгостаном (n = 11)	Ранняя детумесценция – 100% Повторное лечение в течение 1–2 недель потребовалось 22% (2/9)	Эректильная функция не ухудшилась по сравнению с исходным уровнем	Не описано серьезных осложнений
Gorich и соавт., 2002	6	–	Эмболизация желатином (n = 3) и микроспиралями (n = 3)	100% эффективность эректильной функции	–	–

Клинические рекомендации по инфекциям в урологии

G. Bonkat (председатель), R. Bartoletti, F. Bruyere, T. Cai, S.E. Geerlings,
B. Koves, S. Schubert, A. Pilatz, R. Veeratterapillay, F. Wagenlehner

Помощники в составлении рекомендаций: W. Devlies, J. Horváth,
G. Mantica, T. Mezei, B. Pradere

Отдел клинических рекомендаций: E.J. Smith

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Т.С. Перепанова

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	6
1.1.	Цели и задачи	6
1.2.	Состав рабочей группы	6
1.3.	Доступные публикации	6
1.4.	История публикаций	6
2.	МЕТОДЫ	6
2.1.	Введение	6
2.2.	Рецензирование	7
3.	РЕКОМЕНДАЦИИ	7
3.1.	Классификация	7
3.2.	Стратегия рационального использования антибактериальных препаратов	8
3.3.	Бессимптомная бактериурия у взрослых	9
3.3.1.	Введение	9
3.3.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	9
3.3.3.	Диагностика	9
3.3.4.	Резюме по данным литературы	9
3.3.5.	Лечение	9
3.3.5.1.	Пациенты без выявленных факторов риска	9
3.3.5.2.	Пациенты с бессимптомной бактериурией и рецидивирующими ИМВП без сопутствующих патологических изменений	10
3.3.5.3.	Беременные женщины	10
3.3.5.4.	Пациенты с известными факторами риска	11
3.3.5.5.	Перед урологическими вмешательствами	12
3.3.5.6.	Перед ортопедическими операциями	13
3.3.5.7.	Фармакологическое лечение	13
3.3.6.	Наблюдение	13
3.3.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению бессимптомной бактериурии	13
3.4.	Острый неосложненный цистит	14
3.4.1.	Введение	14
3.4.2.	Эпидемиология, этиология и патофизиология	14
3.4.3.	Диагностика	14
3.4.3.1.	Клиническая диагностика	14
3.4.3.2.	Дифференциальная диагностика	14
3.4.3.3.	Лабораторная диагностика	14
3.4.3.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике неосложненного цистита	14
3.4.4.	Лечение	15
3.4.4.1.	Цистит при беременности	15
3.4.4.2.	Цистит у мужчин	15
3.4.4.3.	Почечная недостаточность	15
3.4.4.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по антибактериальной терапии неосложненного цистита	16
3.4.5.	Наблюдение	16
3.5.	Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей	17
3.5.1.	Введение	17
3.5.2.	Диагностика	17
3.5.3.	Лечение и наблюдение	17
3.5.3.1.	Анализ данных литературы	17
3.5.3.2.	Изменение образа жизни	17

3.5.3.3.	Неантибактериальная профилактика	18
3.5.3.4.	Антибактериальная профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей	19
3.5.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению рецидивирующих ИМВП	20
3.6.	Острый неосложненный пиелонефрит	21
3.6.1.	Диагностика	21
3.6.1.1.	Клиническая диагностика	21
3.6.1.2.	Дифференциальная диагностика	21
3.6.1.3.	Лабораторная диагностика	21
3.6.1.4.	Инструментальная диагностика	21
3.6.2.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике неосложненного пиелонефрита	21
3.6.3.	Лечение	21
3.6.3.1.	Амбулаторное лечение	21
3.6.3.2.	Стационарное лечение	22
3.6.4.	Наблюдение	23
3.7.	Осложненные инфекции мочевыводящих путей	23
3.7.1.	Введение	23
3.7.2.	Диагностика	24
3.7.2.1.	Клиническая картина	24
3.7.2.2.	Посев мочи на стерильность	24
3.7.3.	Микробиология возбудителей и резистентность к антибиотикам	24
3.7.4.	Основные принципы лечения осложненных ИМВП	24
3.7.4.1.	Выбор антибиотиков	25
3.7.4.2.	Продолжительность антибактериальной терапии	25
3.7.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению осложненных ИМВП	25
3.8.	Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей	26
3.8.1.	Введение	26
3.8.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	26
3.8.3.	Диагностика	26
3.8.3.1.	Клиническая диагностика	26
3.8.3.2.	Лабораторная диагностика	26
3.8.3.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике катетер-ассоциированных ИМВП	27
3.8.4.	Лечение	27
3.8.4.1.	Ограничение сроков катетеризации и своевременное удаление катетера	27
3.8.4.2.	Обработка уретры и использование хлоргексидина	27
3.8.4.3.	Альтернативы постоянному уретральному катетеру	27
3.8.4.4.	Импрегнированные или гидрофильные катетеры	28
3.8.4.5.	Антибактериальная профилактика перед удалением или установкой катетера	28
3.8.4.6.	Антибактериальная профилактика при периодической самокатетеризации	29
3.8.4.7.	Антибактериальная терапия при подозрении на катетер-ассоциированные ИМВП	29
3.8.4.8.	Рекомендации по лечению и профилактике катетер-ассоциированных ИМВП	29
3.9.	Уросепсис	30
3.9.1.	Введение	30
3.9.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	30
3.9.3.	Диагностика	31
3.9.4.	Физиология и биохимические маркеры	31

3.9.4.1.	Цитокины как маркеры воспалительного ответа	31
3.9.4.2.	Биохимические маркеры	31
3.9.5.	Лечение	32
3.9.5.1.	Профилактика	32
3.9.5.2.	Лечение	32
3.9.5.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уросепсиса	33
3.10.	Уретрит	34
3.10.1.	Введение	34
3.10.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	34
3.10.3.	Резюме по данным литературы	34
3.10.4.	Диагностика	35
3.10.5.	Лечение	35
3.10.5.1.	Гонококковый уретрит	35
3.10.5.2.	Негонококковый уретрит	36
3.10.6.	Наблюдение	37
3.10.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению уретрита	37
3.11.	Бактериальный простатит	38
3.11.1.	Введение	38
3.11.2.	Резюме по данным литературы	38
3.11.3.	Эпидемиология, этиология и патогенез	39
3.11.4.	Диагностика	39
3.11.4.1.	Анамнез и симптомы	39
3.11.4.2.	Опросники для оценки симптомов	39
3.11.4.3.	Клинические проявления	39
3.11.4.4.	Культуральное исследование мочи и секрета предстательной железы	40
3.11.4.5.	Биопсия предстательной железы	40
3.11.4.6.	Другие тесты	40
3.11.4.7.	Дополнительные методы исследования	40
3.11.4.8.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике бактериального простатита	40
3.11.5.	Лечение	41
3.11.5.1.	Антибиотики	41
3.11.5.2.	Введение антибиотиков в предстательную железу	41
3.11.5.3.	Комбинированная терапия	41
3.11.5.4.	Дренирование и хирургическое лечение	41
3.11.6.	Наблюдение	42
3.12.	Острый инфекционный эпидидимит	42
3.12.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	42
3.11.5.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению бактериального простатита	42
3.12.2.	Диагностика	43
3.12.3.	Лечение	43
3.12.4.	Резюме по данным литературы	43
3.12.6.	Скрининг	44
3.12.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению острого инфекционного эпидидимита	44
3.13.	Гангрена Фурнье (некротизирующий фасциит промежности и наружных половых органов)	45
3.13.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	45
3.13.2.	Диагностика	45
3.13.4.	Лечение	45
3.13.5.	Резюме по данным литературы	46

3.13.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гангрены Фурнье	46
3.14. Лечение вируса папилломы человека у мужчин	47
3.14.1. Эпидемиология	47
3.14.2. Факторы риска	47
3.14.3. Пути передачи	48
3.14.4. Элиминация	48
3.14.5. Диагностика	48
3.14.6. Лечение заболеваний, связанных с вирусом папилломы человека	48
3.14.6.1. Препараты для самостоятельного лечения	48
3.14.6.2. Методы лечения, применяемые врачом	49
3.14.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению аногенитальных бородавок	49
3.14.7. Обрезание для снижения распространенности вируса папилломы человека	49
3.14.8. Терапевтическая вакцинация	50
3.14.9. Профилактическая вакцинация	50
3.15. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии	51
3.15.1. Общие принципы	51
3.15.1.1. Определение инфекционных осложнений	51
3.15.1.2. Неантибактериальные меры асептики	51
3.15.1.3. Выявление бактериурии перед урологическими вмешательствами	52
3.15.1.4. Выбор препаратов	52
3.15.2. Режимы профилактики при определенных процедурах и вопрос по данным литературы	52
3.15.2.1. Комплексное уродинамическое исследование	52
3.15.2.2. Цистоскопия	53
3.15.2.3. Операции при мочекаменной болезни	53
3.15.2.4. Трансуретральная резекция предстательной железы	54
3.15.2.5. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря	54
3.15.2.6. Мидуретральные слинги	55
3.15.2.7. Абляция опухоли почки	55
3.15.2.8. Трансректальная биопсия предстательной железы	55
3.15.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике	56
4. ЛИТЕРАТУРА	59
5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	83
6. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	83

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по составлению рекомендаций по урологическим инфекциям подготовила настоящий документ с целью предоставить медицинским работникам научно обоснованную информацию и рекомендации по профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) и инфекций добавочных мужских половых желез. Цели настоящих рекомендаций также включают важные аспекты системы здравоохранения – контроль над инфекцией и рациональное применение антибактериальных препаратов. Кроме того, доступны отдельные публикации ЕАУ, касающиеся урологических инфекций у детей [1] и инфекций у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевыводящих путей [2].

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации представляют собой наилучшие данные, доступные экспертам на момент публикации. Тем не менее настоящие рекомендации не всегда позволят получить наилучший результат. Они никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения для отдельного пациента, а скорее помогают сделать выбор с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

В международную группу экспертов по клиническим рекомендациям по инфекциям в урологии вошли урологи, обладающие опытом в этой области, и специалист по инфекционным заболеваниям. Все эксперты, принимавшие участие в написании настоящих рекомендаций, представили данные по возможному конфликту интересов, которые можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.

1.4. История публикаций

Первые рекомендации ЕАУ по урологическим инфекциям опубликованы в 2001 г. Настоящие рекомендации представляют собой ограниченное обновление рекомендаций 2021 г.

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2022 г. по урологическим инфекциям посредством структурированного литературного поиска найдены и проанализированы новые и клинически значимые данные в разделе 3.5. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, 3.12. Острый инфекционный эпидидимит и 3.15. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии. Члены рабочей группы провели литературный поиск в базах данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров по вопросам, входящим в эти разделы. Ниже представлены временной диапазон и количество найденных и проанализированных публикаций по каждому разделу:

Раздел	Количество уникальных публикаций	Временной диапазон
3.5. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей	3583	До 31 мая 2021 г.
3.12. Острый инфекционный эпидидимит	263	Январь 2017 – 31 мая 2021
3.15. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии	927	Январь 2017 – 31 мая 2021

Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=appendices-publications>.

В рекомендациях EAU 2021 г. модифицированная методология GRADE [3]. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [4];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [7]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел независимое рецензирование перед публикацией в 2019 г.

3. Рекомендации

3.1. Классификация

Существуют различные системы классификаций ИМВП. Чаще всего используется классификация Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [6], Американского общества по инфекционным заболеваниям (IDSA) [7], Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) [8], а также Федеральной службы США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) [9, 10]. В настоящих рекомендациях широко применяется концепция неосложненных и осложненных ИМВП с различными модификациями (рис. 1). В 2011 г. EAU/отдел EAU по инфекциям в урологии предложили систему классификации ORENUC, основанную на клинической картине, степени тяжести, категоризации факторов риска и доступности соответствующей антибактериальной терапии [11].

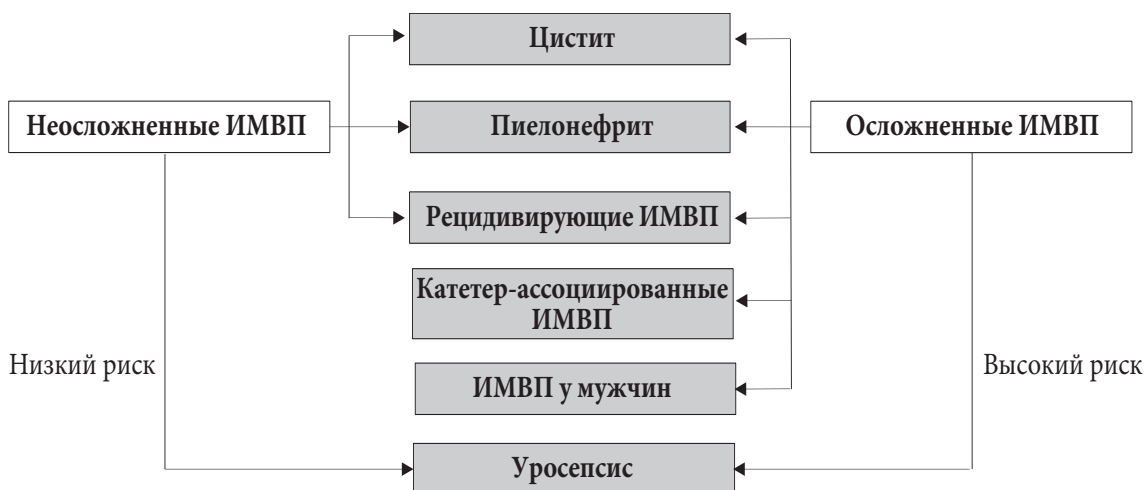


Рис. 3.1. Концепция неосложненных и осложненных ИМВП

В рекомендациях по инфекциям в урологии адаптирована следующая классификация ИМВП:

Классификация ИМВП	
Неосложненные ИМВП	Острые, спорадические или рецидивирующие инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин пременопаузального возраста без выявленных анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний
Осложненные ИМВП	Все ИМВП, которые не подходят под критерии неосложненных. В узком смысле подразумевает ИМВП у пациентов с повышенным риском осложненного течения: например, мужчины, беременные женщины, больные с анатомическими или функциональными нарушениями мочевыводящих путей, постоянным катетером, заболеваниями почек и/или другими сопутствующими иммунодефицитами (сахарным диабетом)
Рецидивирующие ИМВП	Рецидив неосложненных и/или осложненных ИМВП с частотой не менее трех эпизодов в год или двух эпизодов в течение 6 месяцев
Катетер-ассоциированные ИМВП	Развиваются у пациентов с установленным катетером или у тех, кому проводилась катетеризация в течение последних 48 часов
Уросепсис	Угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа на инфекцию мочевыводящих путей и/или мужских половых органов [12]

3.2. Стратегия рационального использования антибактериальных препаратов

Хотя польза от применения антибиотиков для пациентов не вызывают сомнений, их избыточное и неправильное назначение вносит вклад в растущую проблему резистентности уропатогенов, которая представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения [13, 14]. В отделениях неотложной помощи 20–50% антибиотиков назначены без необходимости или неправильно [15]. По этой причине по всему миру разрабатываются программы рационального использования антибактериальных препаратов в здравоохранении [16]. Цели программы рационального использования антибактериальных препаратов включают оптимизацию результатов профилактики и лечения инфекции с обеспечением экономической эффективности, наряду с уменьшением последствий применения антибактериальных препаратов, включая нозокомиальные инфекции, например *Clostridium difficile*, токсичность, селекцию вирулентных патогенов и появление резистентных штаммов [17].

Программы рационального использования антибактериальных препаратов имеют два основных направления. Первое заключается в оказании помощи на уровне пациента в соответствии с рекомендациями. Второе описывает стратегии достижения приверженности к рекомендациям, включая побуждающие действия, например обучение и обратную связь, наряду с ограничением доступности препаратов. В Кокрейновском обзоре, посвященном эффективности мероприятий для улучшения проведения антибактериальной терапии в стационарах и обновленном в 2017 г., получены доказательства высокого уровня о том, что такие программы эффективны в повышении приверженности к стратегии рациональной антибактериальной терапии и приводят к снижению длительности лечения и сроков госпитализации. В обзоре не показано, что уменьшение длительности терапии повышает смертность пациентов [18]. Наиболее важные компоненты стратегии рационального использования антибактериальных препаратов включают [19]:

- регулярное обучение персонала оптимальному применению антибактериальных препаратов;
- соблюдение местных, национальных или международных рекомендаций;
- регулярные совместные обходы и консультации со специалистом по инфекционным заболеваниям и клиническим микробиологом;
- аудит соблюдения рекомендаций и результатов лечения;
- регулярный мониторинг и обратную связь со специалистами по назначению антибактериальных препаратов и локальным показателям резистентности возбудителей.

В систематическом обзоре, проведенном в 2016 г., который был посвящен эффективности различных стратегий рациональной антибактериальной терапии, найдено 145 исследований по 9 целям. Эмпирическая терапия, основанная на рекомендациях, с использованием ограниченного количества антибиотиков и принципа деэскалации (выбор препаратов с узким спектром действия), переход с внутривенного введения на пероральный прием, мониторинг лекарственных средств и индивидуальные консультации позволили снизить относительный риск летального исхода на 35% (95% ДИ 20–46%). При использовании деэскалации относительный риск летального исхода снижается на 56% (95% ДИ 34–70%) [20].

Для обеспечения местных инициатив и аудита разработан ряд достоверных, валидных и практических показателей качества антибактериальной терапии у госпитализированных пациентов [21]. Их использование в Нидерландах позволило уменьшить срок госпитализации [22]. В литературном поиске в базе данных PubMed с апреля 2014 г. [20] по февраль 2017 г. не найдено дополнительных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по стратегиям рациональной антибактериальной терапии при ИМВП. Необходимо провести исследования для получения доказательств высокого уровня по эффективности таких программ у урологических пациентов.

3.3. Бессимптомная бактериурия у взрослых

3.3.1. Введение

Рост бактерий в моче, не сопровождающийся симптомами, или бессимптомная бактериурия, часто встречается и связан с колонизацией комменсалами [23]. В исследованиях показано, что бессимптомная бактериурия может защищать против суперинфекции с развитием симптоматической ИМВП, вследствие чего лечение бессимптомной бактериурии рекомендуется проводить только в случае подтвержденной для пациента эффективности во избежание роста устойчивости к антибиотикам и эрадикации потенциально «протективных» штаммов [24, 25]. Целью этого раздела является помощь врачам в определении ситуаций, в которых необходимо лечить бессимптомную бактериурию.

3.3.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

Частота бессимптомной бактериурии у здоровых женщин пременопаузального возраста составляет 1–5%, с увеличением показателей у практически здоровых женщин и мужчин пожилого возраста до 4–19%, больных с сахарным диабетом – 0,7–27%, беременных женщин – 2–10%, пожилых лиц, проживающих в домах престарелых, – 15–50% и пациентов с повреждением спинного мозга – 23–89% [26]. У молодых мужчин бессимптомная бактериурия встречается редко, но при ее выявлении необходимо исключить хронический бактериальный простатит. Спектр бактерий при бессимптомной бактериурии аналогичен спектру возбудителей неосложненных или осложненных ИМВП и зависит от факторов риска (см. разделы 3.4 и 3.7).

3.3.3. Диагностика

Бессимптомная бактериурия при отсутствии клинических проявлений определяется как наличие бактерий в средней порции мочи в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных анализах у женщин [27] и одном анализе у мужчин [28]. Истинная бактериурия в моче, получаемой при катетеризации, диагностируется при концентрации $>10^2$ КОЕ/мл у лиц обоих полов [26, 29]. Обследование должно включать определение объема остаточной мочи. При отсутствии других изменений цистоскопия и/или визуализация верхних мочевыводящих путей не показаны. При стойком росте уреазопродуцирующих бактерий, например *Proteus mirabilis*, необходимо исключать камни верхних мочевыводящих путей [30]. Мужчинам следует выполнять пальцевое ректальное исследование (ПРИ) для исключения заболеваний предстательной железы (ПЖ) (см. раздел 3.11).

3.3.4. Резюме по данным литературы

Рабочая группа провела систематический обзор литературы с января 2000 г. по ноябрь 2016 г., при котором найдены 3582 публикации; из них 224 отобраны для анализа полного текста, а 50 включены в окончательный документ [31]. Для беременных, пациентов перед урологическими операциями, женщин постменопаузального возраста и пациентов пожилого возраста, находящихся в домах престарелых, выполнен метаанализ, включающий только результаты РКИ [31]. В отношении других подгрупп проведен описательный анализ, в том числе с результатами нерандомизированных исследований [31]. В систематический обзор не вошли следующие подгруппы: пациенты с иммунодефицитом, кандидурией, нарушением функции нижних мочевыводящих путей и/или после реконструкции и с постоянным катетером. Для этих подгрупп рекомендации обновлены путем структурированного поиска по следующему вопросу по данным литературы: какое наиболее эффективное лечение лиц с бессимптомной бактериурией?

3.3.5. Лечение

3.3.5.1. Пациенты без выявленных факторов риска

Бессимптомная бактериурия не вызывает болезни или повреждения почек [32]. Только в одном проспективном нерандомизированном исследовании изучали влияние бессимптомной бактериурии у взрослых небеременных женщин без сахарного диабета [33], и в нем не выявлено различий в частоте симптоматических ИМВП. Более того, поскольку не требуется лечить бессим-

птомную бактериурию в подгруппах высокого риска, рабочая группа достигла консенсуса в том, что эти результаты можно экстраполировать на больных без выявленных факторов риска. Таким образом, скрининг и лечение бессимптомной бактериурии у пациентов без факторов риска не рекомендуются.

3.3.5.2. Пациенты с бессимптомной бактериурией и рецидивирующими ИМВП без сопутствующих патологических изменений

В РКИ изучали лечение бессимптомной бактериурии у женщин с рецидивирующими ИМВП без выявленных факторов риска [25]. Согласно результатам, антибактериальная терапия повышает риск последующего развития симптоматического эпизода ИМВП по сравнению с больными, которые не получали лечение (ОР 0,28, 95% ДИ 0,21–0,38; 673 пациента). Этот протективный эффект спонтанно развивающейся бессимптомной бактериурии можно использовать в рамках профилактики у женщин с рецидивирующими симптоматическими ИМВП. По этой причине лечение бессимптомной бактериурии не рекомендуется.

3.3.5.3. Беременные женщины

3.3.5.3.1. Эффективно ли лечение бессимптомной бактериурии у беременных женщин?

В 12 РКИ сравнивали антибактериальную терапию при бессимптомной бактериурии с плацебо-контролем или наблюдением [34–45] с использованием различных доз и схем терапии. Результаты 10 исследований опубликованы до 1988 г., а еще одного – в 2015 г. Показатели симптоматических ИМВП описаны в 11 РКИ ($n = 2002$) [34, 36–44, 46]. Антибактериальная терапия снижает число симптоматических ИМВП по сравнению с плацебо или наблюдением (среднее ОР 0,22, 95% ДИ 0,12–0,40).

В шести РКИ представлены данные по устранению бактериурии [34–36, 38, 41, 43]. Антибактериальная терапия превосходит по эффективности плацебо (среднее ОР 2,99, 95% ДИ 1,65–5,39; $n = 716$). В восьми РКИ [34, 36–39, 42, 45, 46] показано, что антибактериальная терапия уменьшает риск рождения детей с низкой массой тела по сравнению с плацебо или наблюдением (среднее ОР 0,58, 95% ДИ 0,36–0,94; $n = 1689$). По данным четырех РКИ [42, 43, 45, 46], антибактериальная терапия снижает риск преждевременных родов по сравнению с плацебо или наблюдением (среднее ОР 0,34, 95% ДИ 0,18–0,66; $n = 854$).

Учитывая положительное влияние антибактериальной терапии у беременных женщин для матери и плода, им необходимо проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии. Рабочая группа подчеркивает, что большинство опубликованных исследований имеют низкое методологическое качество и проводились в 1960–80-х гг. С того времени значительно изменились протоколы диагностики и лечения и доступность медицинской службы; поэтому в основе этой рекомендации лежат доказательства низкого уровня. В более новых исследованиях с хорошим методологическим качеством преимущество антибактериальной терапии не так очевидно [46]. По этой причине рекомендуется обращаться к национальным рекомендациям по лечению бессимптомной бактериурии у беременных женщин.

3.3.5.3.2. Какой должна быть длительность антибактериальной терапии при бессимптомной бактериурии у беременных?

В 16 РКИ сравнивали эффективность различных режимов антибактериальной терапии у беременных женщин с бессимптомной бактериурией [47–62]. Характер исследований значительно отличался. В них сравнивали различные режимы антибактериальной терапии или различную длительность введения одного препарата. Длительность варьирует от однократной дозы до непрерывного лечения (до родов). С практической точки зрения режимы антибактериальной терапии разделены на основании Кокрейновского обзора, проведенного Widmer и соавт., с некоторыми модификациями [63]. Итак, проводилось сравнение следующих режимов:

- 1) однократная доза (в 1-й день);
- 2) короткий курс (2–7 дней);
- 3) длительный курс (8–14 дней);
- 4) непрерывная терапия (до родов).

В девяти исследованиях сравнивали однократное введение и короткий курс [48, 52, 53, 57–62], в одном исследовании – однократную дозу и длительный курс [56], а еще в одном – длительный курс и непрерывную терапию [49]. Поскольку в настоящее время не используется длительная и непрерывная антибактериальная терапия, представлены только исследования, в которых сравнивали однократную дозу и стандартный короткий курс.

3.3.5.3.2.1. Однократный прием или короткий курс?

В трех РКИ [52, 61, 62] не выявлено различий в симптоматических ИМВП между двумя режимами (среднее ОР 1,07, 95% ДИ 0,47–2,47; $n = 891$). По данным девяти РКИ [48, 52, 53, 57–62], показатели устранения бессимптомной бактериурии также не отличаются (среднее ОР 0,97, 95% ДИ 0,89–1,07; 1268 женщин). В шести публикациях [48, 52, 57, 58, 60, 61] показана более низкая частота побочных эффектов при однократном введении антибиотика по сравнению с коротким курсом (среднее ОР 0,40, 95% ДИ 0,22–0,72; 458 женщин). В трех исследованиях [52, 54, 62] не обнаружено различий между двумя режимами по показателям преждевременных родов (среднее ОР 1,16, 95% ДИ 0,75–1,78; 814 женщин). В одном исследовании [62] показано преимущество короткого курса антибактериальной терапии в отношении частоты рождения детей с низкой массой (среднее ОР 1,65, 95% ДИ 1,06–2,57; 714 женщин).

Согласно результатам анализа, однократный прием антибиотика связан с более низкой частотой побочных эффектов, но более высоким риском рождения детей с низкой массой. По этой причине для лечения бессимптомной бактериурии при беременности рекомендуется короткий курс антибактериальной терапии, однако необходимо отметить низкое качество данных, которые лежат в основе этой рекомендации.

3.3.5.4. Пациенты с известными факторами риска

3.3.5.4.1. Сахарный диабет

Сахарный диабет, даже при контроле уровня гликемии, повышает частоту бессимптомной бактериурии [64]. В РКИ показано, что эрадикация бессимптомной бактериурии не снижает риск симптоматической ИМВП и инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом. Время до первого симптоматического эпизода в обеих группах также не отличалось. Кроме того, нелеченая бессимптомная бактериурия не коррелирует с диабетической нефропатией [65]. Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии при скомпенсированном сахарном диабете не рекомендуются. Следует отметить, что плохой контроль над уровнем гликемии является фактором риска симптоматических ИМВП и инфекционных осложнений.

3.3.5.4.2. Бессимптомная бактериурия у женщин постменопаузального возраста

У женщин пожилого возраста выше частота бессимптомной бактериурии [66]. В четырех РКИ сравнивали антибактериальную терапию при бессимптомной бактериурии у женщин постменопаузального возраста с плацебо-контролем и наблюдением, с различными дозами и схемами лечения [67–70]. Эти исследования включали в основном больных, требующих постороннего ухода, что может исказить результаты анализа. В трех РКИ не выявлено преимуществ антибактериальной терапии в отношении симптоматических ИМВП (среднее ОР 0,71, 95% ДИ 0,49–1,05; 208 женщин) и разрешения бактериурии (среднее ОР 1,28, 95% ДИ 0,50–3,24; 203 женщины) [52, 61, 62]. По этой причине бессимптомная бактериурия у женщин постменопаузального возраста не требует лечения, поэтому тактика не отличается от таковой у женщин пременопаузального возраста.

3.3.5.4.3. Пациенты пожилого возраста, находящиеся в домах престарелых

Частота бессимптомной бактериурии у пожилых пациентов, находящихся в домах престарелых, составляет 15–50% [71]. Дифференциальная диагностика симптоматической ИМВП у пациентов с многочисленными заболеваниями и ментальными нарушениями затруднительна и, возможно, приводит к ненужной антибактериальной терапии [72, 73]. В семи РКИ сравнивали антибактериальную терапию при бессимптомной бактериурии с плацебо-терапией и наблюдением у пожилых пациентов с различными дозами и схемами лечения [67–70, 74–76], а в трех РКИ описаны показатели симптоматических ИМВП [67, 69, 74]. Антибактериальная терапия неэффективна в снижении частоты симптоматических ИМВП по сравнению с плацебо или наблюдением (среднее ОР 0,68, 95% ДИ 0,46–1,00; 210 пациентов). В шести РКИ [67, 69, 70, 74–76] показано, что антибактериальная терапия неэффективна по сравнению с плацебо в устранении бессимптомной бактериурии (среднее ОР 1,33, 95% ДИ 0,63–2,79; 328 пациентов). В другом РКИ сравнивали показатели недержания мочи до и после эрадикации бессимптомной бактериурии, и результаты свидетельствуют о неэффективности антибактериальной терапии [77]. По этой причине скрининг и лечение бессимптомной бактериурии в этой группе пациентов не рекомендуются.

3.3.5.4.4. Пациенты после трансплантации почки

В двух РКИ и двух ретроспективных исследованиях сравнивали антибактериальную терапию и наблюдение у пациентов после трансплантации почки [78–81]. В метаанализе двух РКИ не показано эф-

фективности антибактериальной терапии в снижении частоты симптоматических ИМВП (ОР 0,86, 95% ДИ 0,51–1,45; $n = 200$). К аналогичному выводу пришли авторы двух ретроспективных исследований. Кроме того, не выявлено различий в частоте бессимптомной бактериурии, потери трансплантата или изменении функции почки при наблюдении до 24 месяцев [78–81]. Таким образом, лечение бессимптомной бактериурии у больных после трансплантации почки не рекомендуется.

3.3.5.4.5. Пациенты с нарушением функции нижних мочевыводящих путей и/или после реконструкции У больных с дисфункцией нижних мочевыводящих путей (ДНМП) (например, гиперактивным мочевым пузырем вследствие рассеянного склероза, повреждением спинного мозга, неполным опорожнением мочевого пузыря, после формирования нового мочевого пузыря или илеоцистопластики, при проведении чистой периодической катетеризации, наличии подвздошного кондукта, ортотопического мочевого пузыря и «сухой» уростомы) часто происходит колонизация микроорганизмами [82, 83]. В исследованиях не показано эффективности лечения бессимптомной бактериурии в этой группе больных [84, 85]. Более того, у пациентов с ДНМП не развивается спонтанная бессимптомная бактериурия, преднамеренная колонизация штаммами (*Escherichia coli* 83972) обладает протективным эффектом против симптоматических рецидивов [84, 85]. Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии в этой группе не рекомендуются. При развитии рецидивирующей симптоматической ИМВП (см. раздел 3.5) необходимо учитывать протективный эффект спонтанно развивающейся бессимптомной бактериурии против инфекции нижних мочевыводящих путей.

3.3.5.4.6. Пациенты с катетерами

У больных с постоянным уретральным катетером, цистостомой или нефростомой всегда развивается бессимптомная бактериурия, и антибактериальная терапия в таких случаях неэффективна [86]. Это также относится к пациентам с бессимптомной бактериурией и длительно установленным мочеточниковым стентом [87]. Рутинное лечение катетер-ассоциированной бактериурии не рекомендуется. Подробные рекомендации представлены в разделе 3.8.

3.3.5.4.7. Пациенты с бессимптомной бактериурией, которым планируется установка/замена катетера У больных, которым планируется неосложненная установка/замена постоянного катетера, бессимптомная бактериурия сама по себе не является фактором риска, поэтому не требуется проводить ее скрининг или лечение [88]. Напротив, при планировании установки/замены нефростомы и мочеточникового стента длительного стояния бессимптомная бактериурия представляет собой фактор риска инфекционных осложнений [89]. По этой причине перед операцией рекомендуются скрининг и лечение бактериурии.

3.3.5.4.8. Больные с иммунодефицитом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, кандидурией Эти группы необходимо рассматривать индивидуально, в каждом случае следует оценивать преимущества скрининга и лечения бессимптомной бактериурии. У больных с бессимптомной кандидурией в ряде случаев имеется фоновое заболевание или расстройство. У пациентов без сопутствующей патологии лечение бессимптомной кандидурии не рекомендуется [90].

3.3.5.5. Перед урологическими вмешательствами

При диагностических и терапевтических вмешательствах без инвазии в мочевыводящие пути бессимптомная бактериурия, как правило, не является фактором риска, поэтому скрининг и лечение не рекомендуются. Напротив, при операциях с введением инструментов в мочевыводящие пути и нарушением целостности слизистой, в частности при эндоскопических вмешательствах, бактериурия представляет собой достоверный фактор риска осложнений.

В двух РКИ [91, 92] и двух проспективных нерандомизированных исследованиях [93, 94] сравнивали влияние антибактериальной терапии с отсутствием лечения перед трансуретральной резекцией ПЖ или опухоли мочевого пузыря. По данным метаанализа двух РКИ, антибактериальная терапия снижает число симптоматических ИМВП по сравнению с контролем (среднее ОР 0,20, 95% ДИ 0,05–0,86; $n = 167$). В этих же исследованиях показатели фебрильной температуры и септицемии в послеоперационном периоде были ниже в группе антибактериальной терапии. В РКИ, включавшем пациентов с повреждением спинного мозга, которым проводились elective эндouroлогические вмешательства, не выявлено различий в частоте послеоперационных ИМВП между однократным введением препарата и 3–5-дневным предоперационным курсом по поводу бессимптомной бактериурии [95].

По этой причине перед урологическими операциями с нарушением целостности слизистой необходимо выполнять посев мочи и проводить лечение бессимптомной бактериурии.

3.3.5.6. Перед ортопедическими операциями

В литературе опубликовано РКИ (n = 471) и многоцентровое когортное исследование (n = 303), в которых сравнивали антибактериальную терапию с отсутствием лечения перед ортопедическими операциями (замена тазобедренного сустава/гемартропластика или полное замещение коленного сустава) [96, 97]. В них не показано преимуществ терапии в снижении частоты инфицирования искусственных суставов (3,8 и 0%; 3,9 и 4,7% соответственно). В когортном исследовании не выявили различий в показателях симптоматических ИМВП в послеоперационном периоде (0,65 и 2,7%) [97]. По этой причине лечение бактериурии перед ортопедическими операциями не рекомендуется.

3.3.5.7. Фармакологическое лечение

При необходимости лечения бессимптомной бактериурии выбор препарата и длительность терапии соответствуют симптоматическим неосложненным (см. раздел 3.4.4.4) или осложненным ИМВП (см. раздел 3.7.5) в зависимости от пола, общего состояния и отягощающих факторов. Терапия проводится по результатам посева, не эмпирически.

3.3.6. Наблюдение

В литературе не опубликовано исследований по наблюдению после лечения бессимптомной бактериурии.

3.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению бессимптомной бактериурии

Резюме по данным литературы	УД
В следующих ситуациях лечение бессимптомной бактериурии неэффективно:	
• женщины без факторов риска;	3b
• пациенты с хорошо контролируемым сахарным диабетом;	1b
• женщины постменопаузального возраста;	1a
• пожилые женщины, находящиеся в домах престарелых;	1a
• пациенты с нарушением функции нижних мочевыводящих путей и/или после реконструкции;	2b
• пациенты после трансплантации почки;	1a
• пациенты перед ортопедическими операциями	1b
Лечение бессимптомной бактериурии наносит вред пациентам с рецидивирующими ИМВП	1b
Лечение бессимптомной бактериурии эффективно перед урологическими вмешательствами с нарушением слизистой оболочки	1a
В метаанализе показана эффективность лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин, однако большинство исследований проводилось много лет назад. По данным последнего исследования, у женщин группы низкого риска редко развивается пиелонефрит	1a

Рекомендации	СР
В следующих ситуациях не рекомендуется проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии:	Сильная
• женщины без факторов риска;	
• пациенты с хорошо контролируемым сахарным диабетом;	
• женщины постменопаузального возраста;	
• пожилые женщины, находящиеся в домах престарелых;	
• пациенты с нарушением функции нижних мочевыводящих путей и/или после реконструкции;	
• пациенты с катетерами;	
• пациенты после трансплантации почки;	
• пациенты перед ортопедическими операциями;	
• пациенты с рецидивирующими ИМВП.	
Перед урологическими вмешательствами с нарушением слизистой оболочки рекомендуется проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии	Сильная
Рекомендуется проводить скрининг бессимптомной бактериурии у беременных женщин с использованием стандартного короткого курса антибактериальной терапии	Слабая

3.4. Острый неосложненный цистит

3.4.1. Введение

Неосложненным называют острый, спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин пременопаузального возраста, у которых не выявлено анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний.

3.4.2. Эпидемиология, этиология и патофизиология

Почти у половины женщин в течение жизни развивается не менее одного эпизода цистита. К 24 годам примерно 1/3 женщин хотя бы один раз заболели острым циститом [98]. Факторы риска включают половой акт, использование спермицидов, нового полового партнера, анамнез ИМВП у матери и эпизод ИМВП в детском возрасте. Наиболее частым возбудителем неосложненных ИМВП является *E. coli*.

3.4.3. Диагностика

3.4.3.1. Клиническая диагностика

Диагноз острого неосложненного цистита может быть установлен с высокой вероятностью на основании ирритативных симптомов (дизурия, частые позывы и urgenность) и отсутствия отделяемого из влагалища или раздражения [99, 100]. У женщин пожилого возраста симптомы со стороны органов мочеполовой системы не всегда связаны с циститом [101, 102].

3.4.3.2. Дифференциальная диагностика

Необходимо дифференцировать неосложненный цистит от бессимптомной бактериурии, которая рассматривается не как инфекция, а скорее как комменсальная микрофлора, которая не требует лечения, а следовательно, и диагностики, за исключением случаев, когда она считается специфическим фактором риска (см. раздел 3.3).

3.4.3.3. Лабораторная диагностика

У пациентов с типичными симптомами неосложненного цистита анализы мочи (посев на стерильность, анализ тест-полоской) имеют ограниченную диагностическую ценность [103]. Однако при сомнениях в диагнозе анализ мочи тест-полоской повышает вероятность диагноза неосложненного цистита [104, 105]. Больным с атипичными симптомами или при неэффективности антибактериальной терапии рекомендуется выполнять посев мочи на стерильность [106, 107].

3.4.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике неосложненного цистита

Резюме по данным литературы	УД
Точная диагностика неосложненного цистита основана на тщательном сборе анамнеза симптомов нарушенного мочеиспускания и отсутствии выделений из влагалища или других симптомов вагинита	2b

Рекомендации	СР
Диагностика неосложненного цистита у женщин без других факторов риска осложненных ИМВП основана: <ul style="list-style-type: none">• на тщательном сборе анамнеза симптомов нарушенного мочеиспускания (дизурия, учащенное мочеиспускание и urgenность);• отсутствии выделений из влагалища или раздражения	Сильная
Для диагностики острого неосложненного цистита можно использовать тест-полоски	Слабая
В следующих ситуациях рекомендуется выполнять посев мочи: <ul style="list-style-type: none">• подозрение на острый пиелонефрит;• отсутствие положительной динамики или рецидив симптомов в течение 4 недель после завершения лечения;• женщины с атипичными симптомами;• беременные женщины	Сильная

3.4.4. Лечение

При цистите рекомендуется антибактериальная терапия, которая намного эффективнее клинически по сравнению с плацебо [108]. При симптомах легкой/умеренной степени в отдельных случаях в качестве альтернативы показано симптоматическое лечение (например, ибупрофен) [109–112]. При выборе антибактериальной терапии следует руководствоваться следующими принципами [99]:

- спектр и чувствительность уропатогенов, вызывающих ИМВП;
- эффективность в клинических исследованиях при специальных показаниях;
- переносимость и побочные эффекты;
- нежелательные экологические эффекты;
- стоимость;
- доступность.

В соответствии с этими принципами и особенностями чувствительности в Европе, во многих странах терапией первой линии, при наличии, являются фосфомицина трометамол (однократно в дозе 3 г), пивмециллинам (по 400 мг 3 раза в сутки в течение 3–5 дней) и макрокристаллы/монокристаллы нитрофурантоина (100 мг 2 раза в день в течение 5 дней) [113–116].

В качестве альтернативы можно использовать триметоприм (ТМП) в режиме монотерапии или в комбинации с сульфаниламидами. Ко-тримоксазол в дозе 160/800 мг 2 раза в день в течение 3 дней или ТМП по 200 мг 2 раза в день в течение 5 дней можно также назначать в качестве терапии первой линии в областях с резистентностью *E. coli* <20% [117, 118].

Аминопенициллины больше не применяются для эмпирической терапии, учитывая резистентность *E. coli* по всему миру. Аминопенициллины в комбинации с ингибитором бета-лактамазы, например ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавулановая кислота и пероральные цефалоспорины, не рекомендуются для эмпирической терапии из-за перекрестного экологического влияния, но их можно применять в отдельных случаях [119, 120].

Важное примечание:

11 марта 2019 г. Европейская комиссия ввела строгие регуляторные нормы по использованию фторхинолонов из-за тяжелых и потенциально стойких побочных эффектов [121]. Это решение является официальным и действует во всех странах Европейского союза. Национальным властям рекомендовано обеспечить соблюдение данной рекомендации и принять все необходимые меры, которые будут способствовать правильному использованию фторхинолонов. При неосложненном цистите фторхинолоны можно применять только в случае, если предполагается, что все другие рекомендованные препараты будут неэффективны [121].

3.4.4.1. Цистит при беременности

Для лечения цистита при беременности рекомендуется короткий курс антибактериальной терапии [122], но не все препараты разрешены к применению. В таких случаях допустимо назначать пенициллины, цефалоспорины, фосфомицин, нитрофурантоин (кроме случаев недостаточности глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы и в конце беременности), триметоприм (кроме первого триместра) и сульфаниламиды (кроме последнего триместра).

3.4.4.2. Цистит у мужчин

Неосложненный цистит без вовлечения ПЖ встречается редко, поэтому при появлении у мужчин симптомов ИМВП рекомендуются препараты, проникающие в ткань ПЖ. Длительность терапии должна составлять не менее 7 дней, предпочтительно с назначением триметоприма/сульфаметоксазола или фторхинолонов, при наличии к ним чувствительности (см. раздел 3.4.4.4) [123].

3.4.4.3. Почечная недостаточность

У больных с почечной недостаточностью выбор препаратов зависит от выраженности снижения функции почек. Большинство антибиотиков имеют широкий терапевтический диапазон. При уровне СКФ >20 мл/мин можно не проводить коррекцию дозы, кроме препаратов с нефротоксическим потенциалом, например аминогликозидов. Комбинация петлевых диуретиков (фуросемид) и цефалоспоринов является нефротоксичной. При СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² противопоказан нитрофурантоин, поскольку его накопление приводит к увеличению риска побочных эффектов и снижению эффективности вследствие недостаточного попадания в мочевыводящие пути [124].

3.4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по антибактериальной терапии неосложненного цистита

Резюме по данным литературы	УД
Антибактериальная терапия превосходит по эффективности плацебо в лечении неосложненного цистита у женщин	1b
Аминопенициллины и фторхинолоны не показаны для лечения неосложненного цистита вследствие отрицательных экологических эффектов, увеличения показателей резистентности и их более частого использования против бактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра	3

Рекомендации	Ср
К препаратам первой линии острого неосложненного цистита у женщин относятся фосфомицина трометамол, пивмециллинам или нитрофурантоин	Сильная
Аминопенициллины и фторхинолоны не показаны для лечения острого неосложненного цистита	Сильная

Таблица 3.1. Рекомендации по антибактериальной терапии при неосложненном цистите

Антибиотик	Ежедневная доза	Продолжительность терапии	Комментарии
Первая линия			
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	1 день	Рекомендуется только для женщин с неосложненным циститом
Макрокристаллы нитрофурантоина	50–100 мг 4 раза в день	5 дней	
Моногидрат/макрокристаллы нитрофурантоина	100 мг 2 раза в день	5 дней	
Макрокристаллы нитрофурантоина длительного действия	100 мг 2 раза в день	5 дней	
Пивмециллинам	200 мг 3 раза в день	3–5 дней	
Альтернативные препараты			
Цефалоспорины (например, цефадроксил)	500 мг 2 раза в день	3 дня	Или эквивалентные препараты
Если локальная резистентность E. coli < 20%			
TMP	200 мг 2 раза в день	5 дней	Кроме первого триместра беременности
TMP/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	3 дня	Кроме первого триместра беременности
Терапия у мужчин			
TMP/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	7 дней	У мужчин применение ограничено. Можно использовать фторхинолоны в соответствии с данными чувствительности

3.4.5. Наблюдение

Рутинное выполнение общего анализа мочи (ОАМ) или посев мочи на стерильность у бессимптомных пациентов не показано [26]. У женщин, у которых симптомы не проходят к концу лечения или разрешаются, но рецидивируют в течение двух недель, следует выполнить посев мочи на стерильность с определением чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам [125]. В этой ситуации следует предположить, что возбудитель не чувствителен к применяемому антибиотику, поэтому необходимо провести повторную терапию другим препаратом в течение 7 дней [125].

3.5. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей

3.5.1. Введение

Рецидивирующие ИМВП представляют собой рецидив неосложненных и/или осложненных ИМВП с частотой не менее трех эпизодов в год или двух эпизодов в течение 6 последних месяцев. Хотя рецидивирующие ИМВП включают поражение нижних мочевыводящих путей (цистит) и верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит), повторное развитие пиелонефрита требует исключения осложненной ИМВП.

3.5.2. Диагностика

ИМВП часто рецидивируют. Факторы риска представлены в табл. 2.

Диагноз рецидивирующей ИМВП подтверждается положительным посевом мочи. Рутинное выполнение цистоскопии и методов визуализации у женщин с рецидивирующими ИМВП не рекомендуется в связи с низкой диагностической ценностью [126], однако их необходимо проводить при нетипичной клинической картине, например подозрении на камни почек, обструкцию, интерстициальный цистит или переходно-клеточный рак.

Таблица 3.2. Возрастные факторы риска рецидивирующих ИМВП у женщин [71, 101, 127]

Молодые женщины и женщины пременопаузального возраста	Женщины постменопаузального и пожилого возраста
Половой акт Использование спермицидов Новый половой партнер Анамнез ИМВП у матери Анамнез ИМВП в детском возрасте Группа крови: антиген-секреторный статус	Анамнез ИМВП в пременопаузальном возрасте Недержание мочи Атрофический вагинит вследствие дефицита эстрогенов Цистоцеле Увеличение объема остаточной мочи Группа крови: антиген-секреторный статус Катетеризация мочевого пузыря и нарушение функционального статуса у женщин пожилого возраста, живущих в домах престарелых

3.5.3. Лечение и наблюдение

Профилактика рецидивирующих ИМВП включает информацию по избеганию факторов риска, не-антибактериальные мероприятия и антибактериальную профилактику [125]. Рекомендуется соблюдать именно такой порядок профилактических мер, а также выявлять и устранять любые урологические факторы риска. Большой объем остаточной мочи требует коррекции, при необходимости с помощью чистой периодической катетеризации мочевого пузыря.

3.5.3.1. Анализ данных литературы

При обширном литературном поиске до 31 мая 2021 г. выявлено 3604 тезиса, из которых 361 отобраны для анализа полного текста публикаций. Всего проанализировано 114 систематических обзоров или рекомендаций, составленных по результатам систематического литературного поиска, и 131 отдельных статьи. Кроме того, дополнительно найдено 18 публикаций в списках литературы. В зависимости от метода профилактики, выбранные исследования разделяли на одну из девяти подгрупп. Вопрос по данным литературы был следующим: какой метод профилактики снижает риск рецидива симптоматических инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин?

3.5.3.2. Изменение образа жизни

Перед началом длительной антибактериальной профилактики рекомендуется информировать женщин о поведенческих мероприятиях и мерах личной гигиены, связанных с повышением риска рецидива ИМВП (недостаточное употребление жидкости, отсроченное мочеиспускание после полового акта, подмывание после акта дефекации сзади кпереди, спринцевание и ношение тугого синтетического нижнего белья), хотя в исследованиях убедительно не показано связи между ними [128, 129]. По данным открытого РКИ, дополнительный прием 1,5 литров жидкости в течение 12 месяцев у женщин пременопаузального возраста с рецидивирующими ИМВП, которые ранее употребляли недостаточное количество жидкости (<1,5 литров) снижает число рецидивов цистита и необходимость в антибактериальной терапии [130].

3.5.3.3. Неантибактериальная профилактика

3.5.3.3.1. Гормональная терапия

В четырех метаанализах показано, что топическая терапия эстрогенами в виде крема или пессария связана с тенденцией к профилактике ИМВП [131–134]. Во всех исследованиях эффективность эстрогенов была выше, чем у плацебо, но уступала показателям для антибактериальной терапии. Благодаря фармакокинетике, к побочным эффектам относятся местное раздражение и кровотечение легкой степени; системные эффекты отсутствуют. Применение пероральных эстрогенов не превосходит по эффективности плацебо для профилактики рецидивирующих ИМВП. Более того, они имеют неблагоприятный профиль системных побочных эффектов. В проспективном несравнительном исследовании, включавшем 30 женщин пременопаузального возраста с рецидивирующими ИМВП, получавших пероральные контрацептивы, описано положительное влияние топических эстрогенов [135].

3.5.3.3.2. Профилактика иммуноактивными препаратами

В ряде метаанализов и систематических обзоров, проведенных по 9 РКИ, показана эффективность и безопасность ОМ-89 (Уро-Ваксома) для профилактики рецидивирующих ИМВП по сравнению с плацебо при коротком наблюдении (до 6 месяцев) [132, 136, 137]. По данным метаанализа трех небольших РКИ, вагинальные свечи, содержащие 10 уропатогенов, нейтрализованных при высокой температуре, снижают риск рецидива ИМВП по сравнению с плацебо [136–138]. При этом буст-терапия увеличивает выраженность профилактического эффекта.

3.5.3.3.3. Профилактика пробиотиками (штаммы лактобактерий)

Опубликовано четыре метаанализа с различными результатами и 10 систематических обзоров [132, 139–151]. В двух метаанализах показано положительное влияние пробиотиков в профилактике рецидива ИМВП по сравнению с плацебо [143, 145]. Противоречивые результаты четырех метаанализов связаны с различными штаммами лактобактерий и различиями в схеме применения, длительности и популяции пациентов. В большинстве исследований показано, что не все штаммы лактобактерий эффективны для восстановления микрофлоры влагалища и профилактики ИМВП. Наибольшим эффектом обладают штаммы *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* B-54, *L. reuteri* RC-14, *L. casei shirota* и *L. crispatus* CTV-05 [132, 141, 143, 145]. Хотя в метаанализах, включавших все штаммы, не выявлено положительного влияния пробиотиков [132, 141, 143, 145], при анализе чувствительности с исключением исследований, посвященных неэффективным штаммам, получен положительный эффект [143].

Из десяти систематических обзоров в семи авторы пришли к выводу о наличии профилактического влияния у вагинальных пробиотиков при рецидивирующих ИМВП [133, 134, 139, 142, 144, 146–149, 151]. Тем не менее, опубликованные данные имеют низкое качество, поэтому рабочая группа не может дать рекомендации по пути введения, оптимальной дозировке и длительности профилактики.

3.5.3.3.4. Профилактика клюквенным соком

Опубликовано шесть метаанализов и ряд систематических обзоров, включающих 82 исследования [132, 152–156]. В Кокрейновском обзоре и метаанализе показано, что по сравнению с плацебо, водой или отсутствием лечения, препараты клюквы не снижают риск развития симптоматических ИМВП в целом и у женщин с рецидивирующими ИМВП [152]. Тем не менее, в пяти последующих метаанализах авторы пришли к выводу, что в определенных группах пациентов препараты клюквы могут оказывать защитное влияние [132, 153–156]. Различия в результатах метаанализов связаны с клиническими и методологическими различиями во включенных исследованиях [157]. Хотя эффективность препаратов клюквы остается противоречивой, достигнут консенсус рабочей группы о том, что врачи могут рекомендовать его для профилактики рецидивирующих ИМВП у женщин, которые проинформированы о слабой доказательной базе, учитывая благоприятное соотношение риск/польза. Тем не менее, не получено убедительных данных по оптимальной дозировке или длительности терапии.

3.5.3.3.5. Профилактика D-маннозой

В метаанализе, включавшем одно РКИ, одно РКИ с переходом между группами и одно проспективное когортное исследование (n = 390), показано, что D-манноза превосходит по эффективности плацебо в профилактике рецидивирующих ИМВП и сопоставима с антибактериальной профилактикой [158]. В другом систематическом обзоре авторы пришли к выводу о положительном влиянии D-маннозы

при ИМВП, но для подтверждения этих данных требуются дополнительные исследования [139].

3.5.3.3.6. Внутрипузырные инстилляции

Внутрипузырные инстилляции гиалуроновой кислоты (ГК) и хондроитин сульфата (ХС) используются для восстановления гликозаминогликанового слоя при лечении интерстициального цистита, гиперактивного мочевого пузыря, постлучевого цистита и для профилактики рецидивирующих ИМВП [159]. По данным метаанализа ($n = 143$), включавшего два РКИ и две нерандомизированных исследования, показано снижение частоты ИМВП в год и удлинение времени до рецидива в группе внутрипузырных инстилляций ГК и ее комбинации с ХС по сравнению с контрольной группой [160]. Кроме того, при анализе подгрупп двух РКИ, посвященных оценке инстилляций ГК в комбинации с ХС, выявлено снижение частоты ИМВП в год и удлинение среднего времени до рецидива, наряду с уменьшением выраженности болевого синдрома в тазу и показателя шкалы urgency/учащенного мочеиспускания (PUF). Тем не менее, на фоне терапии не наблюдалось уменьшения количества мочеиспусканий [160].

В другом метаанализе ($n=800$), включавшем два РКИ и шесть нерандомизированных РКИ, показано, что по сравнению с контрольной группой, внутрипузырные инстилляции ГК в комбинации с ХС или в виде монотерапии позволяет снизить частоту ИМВП в год и удлинить время до рецидива [161]. Кроме того, комбинированные инстилляции связаны с более выраженным снижением показателя шкалы PUF и общего показателя симптомов, а также пропорции пациентов с рецидивом ИМВП в течение периода наблюдения [161].

Поскольку РКИ доступны только для комбинированной внутрипузырной терапии ШК и ХС, качество данных по ней выше.

3.5.3.3.7. Метенамина гиппурат

В Кокрейновском обзоре 2012 г., включавшем 13 исследований с высокой неоднородностью данных, показана эффективность метенамина гиппурата для профилактики рецидивирующих ИМВП у пациентов без аномалий почек, особенно при краткосрочном наблюдении [162]. Эти данные не подтверждены в метаанализе 6 исследований, проведенном в 2021 г. Хотя в них показана тенденция к профилактическому эффекту метенамина гиппурата при рецидивирующих ИМВП, результаты свидетельствуют об отсутствии различий в эффективности с какой-либо из групп сравнения [163]. Учитывая противоречивые результаты, нельзя дать убедительных рекомендаций по применению метенамина гиппурата.

3.5.3.4. Антибактериальная профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей

3.5.3.4.1. Постоянная профилактика низкими дозами антибиотиков и посткоитальная профилактика

Опубликовано четыре метаанализа, ряд систематических анализов и рекомендаций [134, 164–174]. Авторы всех доступных метаанализов пришли к выводу, что антибактериальная профилактика наиболее эффективна против рецидивов ИМВП по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [164–166]. Антибактериальная профилактика может проводиться в течение длительного периода времени или после полового акта. Эффективность обоих подходов сопоставима. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по оптимальной длительности антибактериальной профилактики, поскольку в исследованиях длительность наблюдения составила от 3 до 12 месяцев. После прекращения терапии наблюдается тенденция к рецидиву ИМВП, особенно у пациенток с тремя или более рецидивами в год. Посткоитальная антибактериальная профилактика показана только после консультирования и поведенческой терапии, когда другие методы лечения неэффективны.

Различия в показателях между различными антибиотиками не достигли статистического различия. Выбор препарата должен зависеть от местных показателей резистентности. Режимы включают нитрофурантоин 50 мг или 100 мг 1 раз в сутки, фосфомицин трометамол 3 г каждые 10 дней, а во время беременности – цефалексин 125 мг или 250 мг или цефаклор 250 мг 1 раз в сутки [125, 175]. Посткоитальная профилактика для снижения риска рецидива показана беременным женщинам с частыми обострениями ИМВП до беременности [176].

3.5.3.4.2. Самодиагностика и самолечение

При хорошей комплаентности допустимы самодиагностика и самолечение коротким курсом антибиотика [177]. Выбор препаратов аналогичен таковому при спорадических острых неосложненных ИМВП (см. раздел 3.4.4.4).

3.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению рецидивирующих ИМВП

Резюме по данным литературы	УД
Дополнительные методы исследования, включая цистоскопию, методы визуализации и другие, имеют низкую диагностическую ценность при рецидивирующих ИМВП	3
Увеличение питьевого режима является эффективной стратегией профилактики рецидивирующих ИМВП у женщин постменопаузального возраста с высоким риском рецидива, которые потребляют менее 1,5 л жидкости в день	3
Заместительная терапия эстрогенами обладает некоторой эффективностью в профилактике рецидивирующих ИМВП у женщин постменопаузального возраста	1b
По данным ряда РКИ, иммуноактивная профилактика превосходит по эффективности плацебо у женщин с рецидивирующими ИМВП и имеет хороший профиль безопасности	1a
Пробиотики, содержащие штаммы <i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> B-54 и RC-14, <i>L. casei shirota</i> или <i>L. crispatus</i> CTV-05, эффективны для восстановления микрофлоры влагалища и профилактики рецидивирующих ИМВП	1b
В литературе представлены противоречивые данные по эффективности препаратов клюквы для профилактики ИМВП	1a
На основании небольшого числа публикаций можно сделать вывод о снижении числа эпизодов ИМВП при приеме D-маннозы, которая представляется эффективным препаратом для профилактики ИМВП у отдельных пациентов	2
На основании небольшого числа публикаций можно прийти к выводу о снижении числа эпизодов ИМВП на пациента в год на фоне внутривагинальных инстилляций гликозаминогликанов, а также удлинении интервала между обострениями	2
Длительная антибактериальная профилактика низкими дозами и посткоитальная антибактериальная профилактика снижают риск рецидива ИМВП	1b
В проспективном когортном исследовании показано, что периодическое самостоятельное назначение антибиотиков у женщин с рецидивирующими ИМВП является эффективным, безопасным и экономически целесообразным	2b

Рекомендации	СР
Для диагностики рецидивирующих ИМВП необходимо выполнять посев мочи.	Сильная
Женщинам моложе 40 лет с рецидивирующими ИМВП и отсутствием других факторов риска не обязательно проводить обширные диагностические процедуры (цистоскопию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости)	Слабая
Рекомендуйте пациентам увеличить потребление жидкости, поскольку это может снизить риск рецидива ИМВП	Слабая
Для профилактики рецидивирующих ИМВП у женщин постменопаузального возраста рекомендуются вагинальные эстрогены	Слабая
Для снижения риска рецидивирующих ИМВП у женщин всех возрастов показана иммуноактивная профилактика	Сильная
Вагинальные или пероральные пробиотики, содержащие штаммы, способствующие восстановлению микрофлоры влагалища, позволяют профилактировать ИМВП	Слабая
Препараты клюквы снижают риск рецидива ИМВП, однако следует информировать пациентов о низком качестве и противоречивых результатах исследований	Слабая
D-манноза снижает риск рецидива ИМВП, но следует информировать пациентов о необходимости подтверждения результатов первых исследований	Слабая
Внутривагинальные инстилляци гиалуроновой кислоты в виде монотерапии или комбинации с хондроитин сульфатом позволяют профилактировать ИМВП при неэффективности менее инвазивных методов. Следует информировать пациентов о необходимости подтверждения результатов первых исследований	Слабая
При неэффективности изменений образа жизни для профилактики рецидивирующих ИМВП показана непрерывная антибактериальная терапия или посткоитальная профилактика, однако необходимо предупреждать пациентов о возможных побочных эффектах	Сильная
При хорошей комплаентности допустимо самолечение короткими курсами антибактериальной терапии	Сильная

3.6. Острый неосложненный пиелонефрит

Неосложненным считается пиелонефрит у небеременных женщин пременопаузального возраста без выявленных урологических нарушений или сопутствующих заболеваний.

3.6.1. Диагностика

3.6.1.1. Клиническая диагностика

К симптомам, позволяющим заподозрить острый пиелонефрит, относят озноб, боль в поясничной области, тошноту и рвоту, фебрильную температуру ($>38^{\circ}\text{C}$) или болезненность при пальпации в области реберно-позвоночного угла. Пиелонефрит может протекать без признаков цистита [178]. Беременные с острым пиелонефритом требуют особого внимания, поскольку ИМВП могут не только оказывать неблагоприятное влияние на женщину с анемией, почечной и дыхательной недостаточностью, но также и на плод, с увеличением частоты преждевременных родов [179].

3.6.1.2. Дифференциальная диагностика

Крайне важно дифференцировать в как можно более ранние сроки неосложненный и осложненный, преимущественно обструктивный, пиелонефрит, поскольку он быстро может перейти в уросепсис. Дифференциальная диагностика проводится с помощью методов визуализации (см. раздел 3.6.1.4).

3.6.1.3. Лабораторная диагностика

Для постановки диагноза необходим анализ мочи с оценкой количества лейкоцитов, эритроцитов и нитритов [180]. Кроме того, во всех случаях пиелонефрита рекомендуется выполнить посев мочи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

3.6.1.4. Инструментальная диагностика

Пациентам с мочекаменной болезнью в анамнезе, нарушением функции почек или высоким уровнем рН мочи показано УЗИ [181]. При сохранении у пациента фебрильной температуры в течение более 72 часов от начала терапии или ухудшении клинического состояния показаны дополнительные исследования, например спиральная компьютерная томография (КТ) без болюсного усиления или экскреторная урография [181]. Для диагностики отягчающих факторов у беременных женщин предпочтительно использовать УЗИ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) во избежание риска облучения плода [181].

3.6.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике неосложненного пиелонефрита

Резюме по данным литературы	УД
Всем пациентам с острым пиелонефритом в дополнение к общему анализу мочи необходимо выполнять посев мочи на стерильность с определением чувствительности к антибиотикам	4
В проспективном обсервационном когортном исследовании показано, что методы визуализации можно проводить не всем взрослым пациентам с ИМВП и фебрильной температурой, без потери клинически важной информации при использовании простых клинических прогностических правил	2b
При сохранении фебрильной температуры в течение 72 часов после лечения или подозрении на осложнения, например сепсис, показаны дополнительные методы исследования, включая КТ без контрастного усиления	4

Рекомендации	СР
Для рутинной диагностики необходимо выполнить общий анализ мочи (например, анализ тест-полосками), включая оценку эритроцитов, лейкоцитов и нитритов	Сильная
Пациентам с пиелонефритом необходимо выполнять посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам	Сильная
Для исключения обструктивного пиелонефрита необходимо выполнить УЗИ верхних мочевыводящих путей	Сильная

3.6.3. Лечение

3.6.3.1. Амбулаторное лечение

Фторхинолоны и цефалоспорины являются единственными препаратами, которые можно рекомендовать для пероральной эмпирической терапии неосложненного пиелонефрита [182]. При этом пероральные цефалоспорины создают значительно более низкую концентрацию в крови и моче, чем внутривенные. Следует избегать использования таких препаратов, как нитрофурантоин, пероральный фосфомицин и пивмециллин, поскольку они не создают достаточную концентрацию в ткани почки [183]. При аллергии или доказанной резистентности к фторхинолонам альтернативные вари-

анты включают триметоприм/сульфаметоксазол (160/800 мг) или пероральные бета-лактамы, при подтвержденной чувствительности. Если такие препараты назначаются до получения результатов посева, необходимо вначале внутривенно ввести парентеральный препарат длительного действия (например, цефтриаксон). При остром пиелонефрите короткий амбулаторный курс антибиотиков сопоставим по клинической и микробиологической эффективности с длительной терапией, но после него чаще развивается рецидив в течение 4–6 недель. Кроме того, необходимо учитывать местные рекомендации и показатели резистентности [184].

3.6.3.2. Стационарное лечение

Больным с неосложненным пиелонефритом, которым требуется госпитализация, вначале назначают внутривенные антибиотики, включая фторхинолоны, аминогликозид (с или без ампициллина), цефалоспорины с расширенным спектром действия или пенициллины [185]. Клиническая эффективность цефтолозана/тазобактама при неосложненном пиелонефрите составляет более 90% [186, 187]. При штаммах, резистентных к левофлоксацину, он превосходит его по комбинированной частоте выздоровления [188]. Комбинация цефтазидима и авибактама эффективна для лечения резистентных к цефтазидиму *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* [189].

Новые антимикробные препараты включают имипенем/циластатин, цефидерокол, меропенем/ваборбактам и плазмицин. В РКИ II фазы получены хорошие показатели клинического выздоровления при использовании имипенема/циластатина [190]. Цефтазидим/авибактам и дорипенем имеют сопоставимую эффективность против патогенов, резистентных к цефтазидиму, и могут выступать в качестве альтернативы карбапенемам [191]. В РКИ III фазы показано, что меропенем/ваборбактам не уступает по эффективности пиперациллину/тазобактаму [192]. Он также эффективен при *Enterobacteriaceae*, резистентных к карбапенемам, с показателями выздоровления 65% по сравнению с наилучшей доступной терапией [193]. Плазмицин 1 раз в сутки не уступает меропенему в лечении осложненных ИМВП и острого пиелонефрита, вызванного *Enterobacteriaceae*, включая полирезистентные штаммы [194]. По данным РКИ II фазы, цефидерокол не уступает по эффективности имипенему/циластатину в лечении осложненных ИМВП у пациентов с полирезистентными грамотрицательными штаммами [195].

Карбапенемы и новые препараты с широким спектром действия показаны только пациентам, у которых в первых результатах посева предполагаются полирезистентные штаммы. Выбор препаратов зависит от локальных данных по резистентности и результатов анализа чувствительности. При симптомах уросепсиса рекомендуется эмпирически назначать препараты, активные против бактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра [196]. После улучшения состояния, когда пациенты могут пить воду, их можно переводить на пероральные препараты [197].

3.6.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению неосложненного пиелонефрита

Резюме по данным литературы	УД
Фторхинолоны и цефалоспорины являются единственными препаратами, которые рекомендуются для пероральной эмпирической терапии неосложненного пиелонефрита	1b
Препараты для внутривенного введения при неосложненном пиелонефрите включают фторхинолоны, аминогликозиды (в том числе с ампициллином), цефалоспорины с расширенным спектром действия или пенициллины	1b
Карбапенемы и новые препараты с широким спектром действия показаны только пациентам, у которых в первых результатах посева предполагаются полирезистентные штаммы	4
Выбор антибактериальной терапии зависит от локальной чувствительности, и его следует оптимизировать по результатам посева мочи	3

Рекомендации	СР
Первой линией терапии неосложненного пиелонефрита у пациентов, которым не требуется госпитализация, является короткий курс фторхинолонов	Сильная
Пациентам с неосложненным пиелонефритом, которым требуется госпитализация, показана внутривенная антибактериальная терапия	Сильная
После улучшения клинического состояния и возможности принимать жидкость необходимо переводить пациентов с парентеральной терапии на пероральные антибиотики	Сильная
Нитрофурантоин, пероральный фосфомицин и пивмециллинам не показаны для лечения неосложненного пиелонефрита	Сильная

Таблица 3.3. Рекомендации по эмпирической пероральной антибактериальной терапии при неосложненном пиелонефрите

Антибиотик	Ежедневная доза	Длительность терапии	Комментарии
Ципрофлоксацин	500–750 мг 2 раза в день	7 дней	Резистентность к фторхинолонам не должна превышать 10%
Левифлоксацин	750 мг 1 раз в день	5 дней	
ТМП-сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	14 дней	При эмпирическом использовании этих препаратов вначале необходимо внутривенно вводить антибиотики длительного действия (например, цефтриаксон)
Цефподоксим	200 мг 2 раза в день	10 дней	
Цефтибутен	400 мг 1 раз в день	10 дней	

Таблица 3.4. Рекомендации по эмпирической парентеральной антибактериальной терапии при неосложненном пиелонефрите

Рекомендации		
Первая линия терапии		
Антибиотик	Ежедневная доза	Комментарии
Ципрофлоксацин	400 мг 2 раза в день	
Левифлоксацин	750 мг 1 раз в день	
Цефотаксим	2 г 3 раза в день	Не исследовались для монотерапии при остром неосложненном пиелонефрите
Цефтриаксон	1–2 г 1 раз в день	Изучалось применение более низкой дозы, но рекомендуется использовать более высокую дозу
Вторая линия терапии		
Цефепим	1–2 г 2 раза в день	Изучалось применение более низкой дозы, но рекомендуется использовать более высокую дозу
Пиперациллин/тазобактам	2,5–4,5 г 3 раза в день	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 раза в день	
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 раза в день	
Гентамицин	5 мг/кг 1 раз в день	Не исследовались для монотерапии при остром неосложненном пиелонефрите
Амикацин	15 мг/кг 1 раз в день	
Альтернативные препараты		
Имипенем/циластатин	0,5/0,5 г 3 раза в день	Карбапенемы показаны только пациентам, у которых при исследовании мочи выявлены полирезистентные штаммы
Меропенем	1 г 3 раза в день	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 раза в день	
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 раза в день	
Цефидерокол	2 г 3 раза в день	
Меропенем-ваборбактам	2 г 3 раза в день	
Плазомицин	15 мг/кг 1 раз в день	

Беременным женщинам с пиелонефритом при легкой степени выраженности симптомов и доступности хорошего наблюдения можно проводить амбулаторное лечение соответствующими антибиотиками [198, 199]. При более тяжелом течении пиелонефрита, как правило, требуется госпитализация с поддерживающей терапией. После улучшения состояния можно заменить парентеральную терапию пероральной с общей длительностью лечения 7–10 дней. У мужчин с фебрильной ИМВП, пиелонефритом, рецидивирующей инфекцией или при подозрении на отягощающие факторы рекомендуется терапия в течение не менее двух недель, предпочтительно с назначением фторхинолонов, поскольку в процесс часто вовлекается ПЖ [200].

3.6.4. Наблюдение

Рутинное выполнение ОАМ или посев мочи на стерильность у бессимптомных пациентов не показаны.

3.7. Осложненные инфекции мочевыводящих путей

3.7.1. Введение

Осложненные ИМВП развиваются у пациентов, у которых общие факторы риска (например, сахарный диабет или иммуносупрессия) или специфические анатомические или функциональные нарушения мочевыводящих путей (обструкция, неполное мочеиспускание вследствие дисфункции детрузора) затрудняют эрадикацию инфекции по сравнению с неосложненными ИМВП [201–203]. Новый подход к лече-

нию осложненных ИМВП предполагает также учитывать инфекции, вызванные полирезистентными штаммами [204]. В таблице 5 представлены факторы, которые рассматриваются в качестве причин осложненных ИМВП. Группа осложненных ИМВП включает различные фоновые состояния, поэтому характеристики пациентов могут сильно отличаться. По этой причине очевидно, что для диагностики и лечения осложненных ИМВП неэффективен стандартный подход, хотя в большинстве случаев применимы общие принципы терапии. Следующие рекомендации основаны на рекомендациях Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) Немецкой рабочей группы по антибактериальной терапии [205].

Таблица 3.5. Факторы, связанные с осложненными ИМВП [204–207]

Обструкция на любом уровне мочевыводящих путей	ИМВП у мужчин
Инородные тела	Беременность
Неполное опорожнение мочевого пузыря	Сахарный диабет
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	Иммуносупрессия
Недавно проводимые инструментальные вмешательства	Нозокомиальные инфекции
Выделение бактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра	Выделение полирезистентных штаммов

3.7.2. Диагностика

3.7.2.1. Клиническая картина

Осложненные ИМВП не всегда проявляются симптоматически (дизурией, императивными позывами, учащенным мочеиспусканием, болью в поясничной области, болезненностью при пальпации в области реберно-позвоночного угла, болью в надлобковой области и лихорадкой), хотя в некоторых случаях симптомы могут быть нетипичными, например, при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, катетер-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей (КАИМВП) или у больных после радикальной цистэктомии с деривацией мочи. Кроме того, у пациентов с нефростомой могут быть атипичные симптомы. Клиническая картина осложненных ИМВП может варьировать от тяжелого острого обструктивного пиелонефрита с угрозой развития уросепсиса до послеоперационных КАИМВП, которые могут разрешаться самостоятельно после удаления катетера. Следует также иметь в виду, что симптомы, особенно СНМ, могут быть обусловлены не только ИМВП, но и другими урологическими нарушениями, такими как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и вегетативная дисфункция у пациентов с повреждением спинного мозга и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Кроме того, у пациентов с осложненными ИМВП часто имеются сопутствующие заболевания, например сахарный диабет и почечная недостаточность, которая может вызывать урологические нарушения.

3.7.2.2. Посев мочи на стерильность

Для выявления или исключения клинически значимой бактериурии при подозрении на осложненные ИМВП рекомендуется выполнять посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.

3.7.3. Микробиология возбудителей и резистентность к антибиотикам

Осложненные ИМВП могут быть вызваны широким спектром микроорганизмов, который намного больше, чем при неосложненных ИМВП, и при этом с высокой вероятностью возбудители будут резистентны к антибиотикам (особенно при осложненной ИМВП, связанной с лечением) [206, 207]. *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* spp. и *Enterococcus* spp. – наиболее распространенные возбудители, которые выделяются у пациентов с осложненными ИМВП. Преобладающими патогенами являются представители семейства Enterobacteriaceae (60–75%), среди которых основное место по частоте занимает *E. coli*, особенно если заболевание начинается с ИМВП. Спектр возбудителей осложненных ИМВП может варьировать и различаться в разных лечебных учреждениях [208].

3.7.4. Основные принципы лечения осложненных ИМВП

Обязательно проводить адекватное лечение сопутствующих урологических нарушений или осложняющих факторов. Оптимальная антибактериальная терапия осложненных ИМВП зависит от тяжести состояния при диагностике, а также локальных данных по резистентности и специфических факторов риска пациента (например, аллергии). Кроме того, необходимо выполнить посев мочи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Вначале проводится эмпирическая терапия с последующим переходом на (пероральный) препарат, согласно результатам анализа.

3.7.4.1. Выбор антибиотиков

Учитывая современные показатели резистентности к амоксициллину, ко-амоксиклаву, ТМП и триметоприму/сульфаметоксазолу, можно прийти к выводу, что эти препараты не подходят для эмпирической терапии неосложненного пиелонефрита, а следовательно, и для лечения всех осложненных ИМВП [209]. Это также относится к ципрофлоксацину и другим фторхинолонам у урологических больных [209].

Больные с ИМВП и системными симптомами, которым требуется госпитализация, вначале должны получать антибиотики внутривенно, например аминогликозиды с или без амоксициллина, цефалоспорины второго поколения или пенициллины с расширенным спектром действия с или без аминогликозида [205]. Выбор между этими препаратами проводится с учетом локальных данных по резистентности, а режим терапии выбирают по результатам анализа чувствительности [183]. Эти рекомендации подходят не только для пиелонефрита, но и для всех других осложненных ИМВП.

В настоящее время изучаются альтернативные режимы для лечения осложненных ИМВП, особенно вызванных полирезистентными штаммами. По данным объединенного анализа исследований III фазы, цефтолозан/тазобактам 1,5 г каждые 8 часов дает высокие показатели клинического выздоровления при осложненных ИМВП, вызванных *Enterobacteriaceae*, вырабатывающими бета-лактамазы расширенного спектра [210]. Цефидерокол (2 г) 3 раза в сутки не уступает по эффективности имипенему/циластатину (1 г) 3 раза в сутки в лечении осложненных ИМВП у пациентов с полирезистентными грамотрицательными штаммами [195]. В РКИ II фазы показано, что имипенем/циластатин в комбинации с релобакомом (250 или 125 мг) сопоставим по эффективности с монотерапией имипенемом/циластатином в лечении осложненных ИМВП [190]. Согласно результатам систематического обзора, в котором у 25% пациентов выявлены *Enterobacteriaceae*, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра, цефтазидим/авибактам обладает аналогичной эффективностью с карбапенемами в лечении осложненных ИМВП, но чаще вызывает нежелательные явления [211]. Плазмицин 1 раз в сутки не уступает по эффективности меропенему в лечении осложненных ИМВП, вызванных *Enterobacteriaceae*, включая полирезистентные штаммы [194].

Учитывая высокие показатели резистентности, особенно у пациентов, госпитализированных в отделение урологии, фторхинолоны не являются препаратами выбора для эмпирической терапии, особенно если больной получал ципрофлоксацин в течение последних 6 месяцев [212]. Фторхинолоны рекомендуются в качестве эмпирической терапии только в случае нетяжелого течения, если можно начинать лечение с пероральных препаратов, или при аллергических реакциях на бета-лактамы антибиотиков. Левофлоксацин 750 мг в/в 1 раз в сутки в течение 5 дней не уступает 7–14-дневному курсу левофлоксацина 500 мг 1 раз в сутки, при котором вначале препарат вводится инфузионно, а после улучшения состояния пациент переводится на пероральный прием [213].

3.7.4.2. Продолжительность антибактериальной терапии

Рекомендуемая длительность лечения обычно составляет от 7 [214] до 14 дней (у мужчин, если не исключен простатит) [215], но зависит от коррекции сопутствующих изменений. Если у пациента нет гемодинамических нарушений и фебрильной температуры в течение не менее 48 часов, можно сократить длительность терапии до 7 дней при наличии относительных противопоказаний к применяемому препарату [213].

3.7.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению осложненных ИМВП

Резюме по данным литературы	УД
Пациентам с ИМВП и системными симптомами, которым требуется госпитализация, показана внутривенная антибактериальная терапия с учетом локальных данных по резистентности или результатов ранее выполненного посева и последующей коррекцией после получения результатов посева мочи	1b
Если показатели резистентности к фторхинолонам превышают 10%, а у пациента имеются противопоказания к цефалоспорином третьего поколения или аминогликозидам, в качестве эмпирической терапии осложненного пиелонефрита у женщин можно использовать ципрофлоксацин	2
В случае аллергии на пенициллины допустимо назначать цефалоспорины третьего поколения, за исключением системных анафилактических реакций в анамнезе	2
При осложненных ИМВП с системными проявлениями эмпирическая терапия должна перекрывать бета-лактамазы расширенного спектра, если есть риск наличия бактерий, вырабатывающих эти ферменты, на основании высоких показателей распространенности, результатов ранее выполненного посева или ранее проводимой антибактериальной терапии	2
Левофлоксацин 750 мг в/в 1 р/сут в течение 5 дней не уступает 7–14-дневному курсу левофлоксацина 500 мг 1 р/сут, при котором вначале препарат вводится инфузионно, а после улучшения симптоматики пациент переводится на пероральный прием	2

Рекомендации	СР
Рекомендуется комбинация: <ul style="list-style-type: none"> • амоксициллина и аминогликозидов; • цефалоспорины второго поколения и аминогликозида; • в/в цефалоспорины третьего поколения в виде эмпирической терапии осложненных ИМВП с системными проявлениями 	Сильная
Ципрофлоксацин можно использовать только в том случае, если показатели местной резистентности составляют < 10%, когда: <ul style="list-style-type: none"> • весь курс терапии проводится перорально; • пациентам не требуется госпитализация; • имеется аллергия на бета-лактамы антибиотики 	Сильная
Не рекомендуется назначать ципрофлоксацин и другие фторхинолоны для эмпирической терапии осложненных ИМВП у пациентов из урологического отделения или если больные получали фторхинолоны в течение последних 6 месяцев	Сильная
Необходимо проводить коррекцию анатомических изменений и/или осложняющих факторов	Сильная

3.8. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей

3.8.1. Введение

КАИМВП развиваются у пациентов с установленным катетером или у тех, кому проводилась катетеризация в течение 48 часов. Проводить анализ литературы затруднительно, поскольку во многих опубликованных исследованиях используется термин «катетер-ассоциированная бактериурия» без указания, у какой части пациентов была бессимптомная бактериурия, а у какой – ИМВП, связанные с катетером, а в ряде публикаций используют термин «КАИМВП», описывая катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию [206].

3.8.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

КАИМВП являются основной причиной вторичной нозокомиальной бактериемии, примерно 20% случаев которой связаны с мочевыводящими путями. Смертность у таких больных составляет около 10% [216]. По данным международного опроса (n = 11 282), проведенного в 183 больницах и посвященного точечной распространенности, частота ИМВП составляет 12,9% от всех нозокомиальных инфекций [217]. Встречаемость бактериурии, связанной с постоянными катетерами, достигает 3–8% в день [218–222]. Длительность катетеризации, возможно, является наиболее важным фактором риска развития КАИМВП [223, 224]. В систематическом обзоре и метаанализе средняя встречаемость КАИМВП достигла 13,79 на 1000 госпитализированных пациентов с распространенностью 9,33% [225]. Согласно результатам, факторы высокого риска включают женский пол, длительную катетеризацию и госпитализацию, сахарный диабет и пребывание в отделении интенсивной терапии [225].

Катетеризация нарушает защитные механизмы и упрощает доступ уропатогенов в мочевой пузырь. Постоянный катетер облегчает колонизацию уропатогенами, обеспечивая поверхность для прикрепления клеток, связывающих рецепторы, распознаваемые бактериальными адгезинами, таким образом усиливая адгезию микробов. Кроме того, нарушение целостности слизистой мочевыводящих путей создает новые места связывания для бактериальных адгезинов, а за счет скопления ниже уровня катетера увеличивается объем остаточной мочи [226]. При КАИМВП часто выделяется несколько уропатогенов, включая полирезистентные штаммы.

3.8.3. Диагностика

3.8.3.1. Клиническая диагностика

Признаки и симптомы КАИМВП включают появление или нарастание фебрильной температуры, озноба, нарушений ментального статуса, вялости или недомогания без других установленных причин, боль в боку, болезненность в области реберно-позвоночного угла, острую гематурию, дискомфорт в малом тазу, а у больных, у которых удален катетер, дизурию, urgentное или учащенное мочеиспускание, боль или болезненность в надлонной области [205]. Наличие или отсутствие запаха мочи или мутной мочи у пациентов с катетером само по себе не позволяет дифференцировать катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию и КАИМВП [205, 206].

3.8.3.2. Лабораторная диагностика

Микробиологически КАИМВП определяется как наличие одного или более штаммов в концентрации $\geq 10^3$ КОЕ/мл в одном образце мочи, полученной с катетера, или в средней порции свежесобранной

щенной мочи у пациентов, которым удалили уретральный катетер, цистостому или уропрезерватив в течение предыдущих 48 часов [206]. У больных с катетером пиурия не является диагностическим критерием КАИМВП. Наличие, отсутствие или выраженность пиурии не позволяют дифференцировать катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию и КАИМВП. Пиурию при катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии не следует рассматривать в качестве показания для назначения антибактериальной терапии. Отсутствие пиурии у больных с клиническими симптомами исключает диагноз КАИМВП [206].

3.8.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике катетер-ассоциированных ИМВП

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с постоянным уретральным или надлобковым катетером развивается бессимптомная бактериурия, при которой не показана антибактериальная терапия	1a
Наличие или отсутствие запаха мочи или мутной мочи у пациентов с катетером само по себе не позволяет дифференцировать катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию и КАИМВП	2
Микробиологически КАИМВП определяется как концентрация одного или более штаммов $\geq 10^3$ КОЕ/мл в одном образце мочи, полученной с катетера, или в средней порции мочи, полученной при мочеиспускании, у пациентов с катетером, удаленным в течение предыдущих 48 часов	3

Рекомендации	СР
При отсутствии симптомов у пациентов с катетером не обязательно выполнять посев мочи на стерильность	Сильная
Пиурия не является показателем КАИМВП	Сильная
Наличие или отсутствие запаха мочи или мутной мочи само по себе не является дифференциальным признаком катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии и КАИМВП	Сильная

3.8.4. Лечение

3.8.4.1. Ограничение сроков катетеризации и своевременное удаление катетера

Постоянные катетеры следует использовать только при наличии клинических показаний; например, при задержке мочи или необходимости точного контроля за объемом диуреза. Протоколы ограничения сроков катетеризации являются важной частью мультимодальных мероприятий для снижения частоты КАИМВП. Протоколы для медсестер в больницах и общественные мультимодальные таргетные инфекционные программы снижают риск КАИМВП [227, 228]. Дополнительные меры, например система электронного напоминания, способствуют своевременному удалению катетера в больнице (включая нереанимационные палаты). В систематическом обзоре 19 различных методов снижения риска ИМВП, включая удаление катетера и уменьшение срока катетеризации у пациентов, получающих лечение на дому, описано снижение риска КАИМВП и показателей катетеризации [229]. В другой публикации, включавшей более 2800 пациентов отделения хирургической онкологии, показано, что повышение комплаентности к профилактическим мероприятиям сопровождается значительным снижением частоты КАИМВП [230].

3.8.4.2. Обработка уретры и использование хлоргексидина

В сетевом метаанализе 33 исследований ($n = 6490$) не выявлено различий в частоте КАИМВП при сравнении различных методов обработки уретры и дезинфекции [231]. Эффективность хлоргексидина (повязки, смоченные 2% раствором, или 4% мыло) в снижении риска КАИМВП остается противоречивой. В РКИ, включавшем 10 783 пациентов в отделении реанимации, использование хлоргексидина не влияло на результаты [232]. При этом по данным систематического обзора 15 исследований, включавших только пациентов в отделениях интенсивной терапии, ежедневная обработка катетера хлоргексидином снижает риск КАИМВП (ОР 0,68) [233].

3.8.4.3. Альтернативы постоянному уретральному катетеру

Альтернативные методы включают периодическую катетеризацию или установку цистостомы. В систематическом обзоре, включавшем пациентов после гинекологических операций, показано, что постоянный катетер связан с более высоким риском симптоматических ИМВП, чем периоди-

ческая катетеризация [234]. В другом метаанализе исследований, в которых оценивали женщин в послеродовом периоде, не выявлено различий в частоте ИМВП между периодической и постоянной катетеризацией [234]. По данным проспективного когортного исследования, у пациентов с цистостомой, получающих лечение на дому, ниже частота КАИМВП и вероятность госпитализации, но чаще выявляются полирезистентные штаммы [235].

Согласно результатам Кокрейновского обзора, опубликовано недостаточно данных, чтобы оценить эффективность различных стратегий замены постоянных катетеров [88]. В другом Кокрейновском обзоре, посвященном сравнению уретрального катетера (постоянного или периодической катетеризации) и цистостомы при краткосрочном наблюдении, не получено убедительных данных по влиянию на частоту ИМВП [236]. В систематическом обзоре, в котором оценивали пациентов с нейрогенным мочевым пузырем, не найдено РКИ или исследований с псевдорандомизацией, поэтому авторы не смогли прийти к выводу о применении различных типов катетеров [237]. Как следствие, хотя в ряде исследований показано положительное влияние периодической катетеризации или цистостомы на частоту КАИМВП, опубликованных данных недостаточно, чтобы рекомендовать их применение на рутинной основе [238].

3.8.4.4. Импрегнированные или гидрофильные катетеры

Гидрофильные катетеры эффективны в снижении частоты КАИМВП. В метаанализе 7 РКИ, в которых сравнивали гидрофильные и поливинилхлоридные (стандартные) катетеры для периодической катетеризации, показано снижение частоты ИМВП (0,84) в группе гидрофильных катетеров [239]. В систематическом обзоре и заявлении о мероприятиях по профилактике ИМВП у пациентов со *spina bifida* даны рекомендации по использованию одноразовых и гидрофильных катетеров для периодической катетеризации [240].

Катетеры, импрегнированные серебром, не снижают риск КАИМВП. В небольшом РКИ, включавшем 54 пациента из отделения интенсивной терапии, не выявлено различий в частоте ИМВП между катетерами, импрегнированными серебром, и стандартными силиконовыми катетерами Фолея [241]. В когортном исследовании, в котором пациенткам устанавливали цистостому во время пластики пролапса органов малого таза, различие в частоте ИМВП через 6 недель составило 5%, хотя оно не было статистически значимым [242]. В систематическом обзоре 26 исследований ($n = 12\,422$) показано, что катетеры, импрегнированные серебром, значительно дороже, но не снижают риск КАИМВП [243]. В том же исследовании обнаружено, что катетеры, импрегнированные нитрофуразоном, позволяют уменьшить частоту КАИМВП, хотя различие имело пограничную значимость (ОР 0,84, 95% ДИ 0,71–0,99) [243]. В РКИ ($n = 214$) не показано эффективности катетеров, импрегнированных нитрофуразоном, после трансплантации почки [244]. Кроме того, в другом РКИ не выявлено влияния катетеров, импрегнированных серебром, на частоту ИМВП у 489 больных с повреждением спинного мозга [245].

С микробиологической точки зрения микроорганизмы, вызывающие КАИМВП, могут отличаться от бактерий, выделяемых с уретрального катетера или цистостомы, поэтому важное значение имеет посев мочи на стерильность [238].

3.8.4.5. Антибактериальная профилактика перед удалением или установкой катетера

Во многих РКИ изучался вопрос снижения частоты симптоматических ИМВП после удаления катетера у взрослых пациентов при проведении антибактериальной профилактики. В систематический обзор и метаанализ включено семь РКИ ($n = 1520$).

Результаты свидетельствуют об эффективности профилактики с отношением риска 0,45 (95% ДИ 0,28–0,72); абсолютным снижением риска на 5,8% (с 10,5 до 4,7%) и числом пациентов, которых необходимо пролечить, 17 [245]. Тем не менее результаты отдельных включенных исследований противоречат общим выводам метаанализа, и в пяти публикациях не показано эффективности [245]. В другое РКИ включено 172 пациента после лапароскопической радикальной простатэктомии, рандомизированных в группу ципрофлоксацина ($n = 80$, 7 дней) и отсутствия лечения ($n = 80$) после удаления уретрального катетера, в среднем через 9 дней после операции. В течение 4 недель после удаления катетера не отмечалось различий в инфекционных осложнениях. В группе профилактики выделено больше патогенов (11), устойчивых к ципрофлоксацину, по сравнению с контрольной группой (3) [246]. В отношении установки катетера в систематическом обзоре и метаанализе показано, что антибактериальная профилактика снижает показатели бактериурии и других признаков инфекции, таких как пиурия и фебрильная температура, а также частоту выделения грамотрицательных штаммов в моче хирургических пациентов, у которых уретральный катетер был установлен в течение не менее 24 часов после операции [246].

3.8.4.6. Антибактериальная профилактика при периодической самокатетеризации

В РКИ, включавшем 404 пациентов, проводящих стерильную периодическую катетеризацию, показано снижение частоты симптоматических ИМВП на 48% при проведении антибактериальной профилактики [247]. При наблюдении в течение 9–12 месяцев резистентность к антибиотикам, применяемым для лечения ИМВП, была выше в группе профилактики по сравнению с контрольной группой.

Несмотря на умеренную эффективность в снижении КАИМВП, рутинное применение при такой частой процедуре, как катетеризация, приведет к значительному увеличению применения антибактериальных препаратов. Как показано в ряде РКИ, данная стратегия связана с ростом резистентности бактерий. Использование антибиотиков является основным фактором развития резистентности. Современные принципы рациональной антибактериальной терапии не поддерживают рутинную антибактериальную профилактику при замене катетера или стерильной периодической катетеризации, даже если она позволяет предотвратить развитие ИМВП [238].

3.8.4.7. Антибактериальная терапия при подозрении на катетер-ассоциированные ИМВП

Перед началом антибактериальной терапии по поводу предполагаемой КАИМВП необходимо выполнить посев мочи на стерильность, учитывая широкий спектр возможных уропатогенов и увеличение резистентности к антибиотикам. Для посева используют мочу, полученную из только что установленного катетера, после чего начинают антибактериальную терапию [206]. По данным исследования всемирной распространенности инфекций в урологии (Global Prevalence on Infections in Urology; GPIU), уропатогены, вызывающие КАИМВП, сопоставимы с уропатогенами, выделяемыми при других осложненных ИМВП, поэтому лечение проводится согласно вышеописанным рекомендациям (см. раздел 3.7.5) [248].

Рекомендованная длительность антибактериальной терапии при КАИМВП составляет 7 дней при быстром устранении симптомов и 14 дней в случае замедленного ответа, вне зависимости от того, остается ли у пациента катетер или нет [206]. При отсутствии тяжелых проявлений можно назначить левофлоксацин на 5 дней. В литературе не опубликовано убедительных данных, чтобы дать аналогичные рекомендации по другим фторхинолонам. С увеличением резистентности к фторхинолонам необходимо по возможности выбирать другие препараты для эмпирической терапии, в зависимости от локальных микробиологических данных. Пятидневный курс антибиотика с заменой катетера не уступает по показателям клинического выздоровления десятидневному курсу с сохранением катетера [249].

При отсутствии симптомов пиелонефрита у женщин в возрасте ≤ 65 лет можно провести трехдневный курс терапии после удаления постоянного катетера. Если катетер остается в течение двух недель после развития КАИМВП и его нельзя убрать, необходимо его заменить для ускорения ответа и снижения риска катетер-ассоциированной бактериурии и КАИМВП. Если можно удалить катетер, перед началом антибактериальной терапии следует взять среднюю порцию мочи на посев [206]. Постоянный катетер не рекомендуется менять на рутинной основе. Необходимо соблюдать правила установки и ухода за катетером [250].

3.8.4.8. Рекомендации по лечению и профилактике катетер-ассоциированных ИМВП

Резюме по данным литературы	УД
В систематическом обзоре 19 различных методов снижения риска ИМВП, включая удаление катетера и уменьшение срока катетеризации у пациентов, получающих лечение на дому, описано успешное снижение риска КАИМВП и показателей катетеризации	1b
В метаанализе 7 РКИ, в которых сравнивали гидрофильные и поливинилхлоридные (стандартные) катетеры для периодической катетеризации, показано снижение частоты ИМВП (0,84) в группе гидрофильных катетеров	1a
Хотя в метаанализе показана эффективность антибактериальной профилактики для снижения риска инфекционных осложнений после удаления катетера, результаты пяти из семи исследований не подтвердили эти результаты, включая возможное отсутствие эффективности	1a
В более позднем РКИ не показано эффективности антибактериальной профилактики для снижения инфекционных осложнений в течение 4 недель после удаления катетера	1b

Рекомендации	СР
Лечение симптоматических КАИМВП проводится согласно рекомендациям для осложненных ИМВП (см. раздел 3.7.5)	Сильная
Перед началом антибактериальной терапии у пациентов, которым удаляется уретральный катетер, необходимо выполнять посев мочи на стерильность	Сильная
Катетер-ассоциированная бессимптомная бактериурия в целом не требует лечения	Сильная
Необходимо проводить лечение катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии перед травматическими урологическими вмешательствами (например, трансуретральной резекцией ПЖ)	Сильная
Перед началом антибактериальной терапии рекомендуется заменить или удалить постоянный катетер	Сильная
Не рекомендуется наносить местные антисептики или антибиотики на катетер, уретру или меатус	Сильная
Для профилактики КАИМВП не рекомендуется назначать антибиотики	Сильная
Антибактериальная профилактика перед удалением постоянного катетера для снижения риска симптоматических ИМВП не показана	Слабая
Длительность катетеризации должна быть минимальной	Сильная
Для снижения риска КАИМВП следует использовать гидрофильные катетеры	Сильная
Антибактериальная профилактика не показана на рутинной основе для профилактики ИМВП после удаления катетера или при периодической самокатетеризации	Слабая

3.9. Уросепсис

3.9.1. Введение

Диагноз уросепсиса следует устанавливать как можно раньше, особенно у пациентов с осложненными ИМВП. Синдром системного воспалительного ответа, известный как ССВО (фебрильная температура или гипотермия, лейкоцитоз или лейкопения, тахикардия, тахипноэ), считается первым событием в каскаде полиорганного поражения [251, 252], однако он не включен в последние критерии сепсиса (табл. 6) [12]. Чем тяжелее сепсис, тем выше летальность пациентов.

Лечение уросепсиса состоит из адекватных мероприятий по поддержанию жизни, своевременной и соответствующей антибиотикотерапии, дополнительной терапии и оптимальной коррекции нарушений со стороны мочевыводящих путей [253]. Обязательным и первоочередным мероприятием является устранение любой обструкции мочевыводящих путей [253]. Пациентов с уросепсисом рекомендуется лечить совместно с реаниматологами и специалистами по инфекциям.

Уросепсис может быть следствием как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций. В большинстве случаев развития нозокомиального уросепсиса можно избежать путем проведения стандартных мероприятий по инфекционному контролю в стационаре, таких как сокращение длительности госпитализации, раннее удаление постоянных уретральных катетеров, избегание неоправданных катетеризаций, правильное использование закрытых дренажных систем и ежедневное соблюдение правил асептики для предупреждения перекрестного инфицирования.

Диагноз сепсиса устанавливается на основании клинических проявлений инфекции, сопровождающихся симптомами системного воспаления, органной дисфункции и стойкой гипотензией, связанной с аноксией тканей (табл. 6).

3.9.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

ИМВП могут проявляться бактериурией со слабо выраженными клиническими симптомами или сепсисом/тяжелым сепсисом, что зависит от локализации и системного распространения процесса. Важно отметить, что за очень короткое практически неопасное состояние может прогрессировать до тяжелого сепсиса.

Показатели смертности при тяжелом сепсисе варьируют в зависимости от источника инфекции [254]; для уросепсиса, как правило, они ниже, чем для сепсиса другой этиологии [255]. Сепсис чаще развивается у мужчин, чем у женщин [256]. За последние годы частота развития сепсиса увеличивалась на 8,7% в год [254], однако связанная с ним летальность снизилась, что позволяет говорить об улучшении лечения пациентов (за период 1995–2000 гг. общая больничная летальность

снизилась с 27,8 до 17,9%) [257]. Кроме того, увеличилась частота развития сепсиса (это не относится к уросепсису), вызванного грибами, а преобладающими возбудителями при сепсисе стали грамположительные бактерии, в то время как ведущими возбудителями при уросепсисе остаются грамотрицательные штаммы [248, 258].

При уросепсисе, как и при других формах сепсиса, тяжесть заболевания определяется преимущественно состоянием иммунной системы организма. К пациентам, более склонным к развитию уросепсиса, относятся пожилые люди, больные сахарным диабетом, пациенты с иммуносупрессией (например, после трансплантации), пациенты, получающие противоопухолевые химиопрепараты или кортикостероиды. Уросепсис также зависит от местных факторов, таких как мочекаменная болезнь, обструкция мочевыводящих путей на любом уровне, врожденная уропатия, нейрогенный мочевого пузыря или эндоскопические вмешательства. При этом у любого пациента могут появляться бактерии, способные вызвать воспаление мочевыводящих путей.

3.9.3. Диагностика

Для диагностики системных симптомов при сепсисе рекомендуется использовать полную версию шкалы Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) или сокращенную версию, quickSOFA (табл. 6). Следует отправлять на посев мочу, два забора крови [260] или отделяемое по дренажам. При наличии показаний необходимо без задержек выполнять УЗИ и КТ [260].

Таблица 3.6. Определения и критерии сепсиса и септического шока [14, 220, 221]

Состояние	Определение
Сепсис	Угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа на инфекцию. С клинической точки зрения органная дисфункция представляет собой повышение показателя индекса обследования при органной недостаточности, связанной с сепсисом (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA)) до 2 баллов и выше. Для быстрой диагностики разработана сокращенная шкала quickSOFA (qSOFA): частота дыхательных движений 22 в минуту и выше, нарушение сознания или систолическое давление 100 мм рт. ст. и ниже
Септический шок	Септический шок определяется как вариант сепсиса, при котором особенно выражены сердечно-сосудистые, клеточные и метаболические расстройства и выше риск смерти, чем при сепсисе. Септический шок диагностируется по следующим критериям: потребность в вазопрессорах для поддержания среднего артериального давления 65 мм рт. ст. или выше и уровень лактата крови > 2 ммоль/л (> 18 мг/дл) при отсутствии гиповолемии

3.9.4. Физиология и биохимические маркеры

E. coli остается самым распространенным возбудителем уросепсиса. В некоторых странах выделяются штаммы, обладающие резистентностью или полирезистентностью, которые трудно поддаются лечению [258]. Чаще всего уросепсис развивается у иммунокомпрометированных пациентов (на фоне иммуносупрессивной терапии), при этом типичные проявления системного сепсиса сочетаются с проявлениями локальной инфекции.

3.9.4.1. Цитокины как маркеры воспалительного ответа

Цитокины являются одним из звеньев патогенеза сепсиса [255]. Они представляют собой белки, которые регулируют выраженность и продолжительность воспалительного ответа. Цитокины выделяются различными клетками, включая моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, в ответ на различные бактериальные стимулы. При тяжелом сепсисе нарушается сложное равновесие между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. После первичного провоспалительного ответа следует иммуносупрессивная фаза. Сепсис может быть проявлением подавленного состояния иммунной системы, которая не способна уничтожать возбудителей инфекции, и/или нерегулируемой и избыточной активации воспаления. У некоторых пациентов развитие сепсиса может объясняться генетической предрасположенностью. Механизмы нарушения функции органов и смерти у пациентов с сепсисом до конца не изучены [255].

3.9.4.2. Биохимические маркеры

Прокальцитонин является белком-предшественником кальцитонина. У здоровых людей прокальцитонин в крови не определяется. При тяжелых генерализованных инфекциях (бактериальных,

паразитарных или грибковых) с системными проявлениями уровень прокальцитонина может повышаться [261]. Напротив, при тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения уровень прокальцитонина не повышен или повышен незначительно. Другим маркером сепсиса является среднерегionalный проадреномедуллин. Он играет важную роль в индукции гипердинамической циркуляции на ранних стадиях сепсиса и прогрессировании до септического шока [262]. Контроль уровня прокальцитонина имеет важное значение у пациентов с высокой вероятностью развития сепсиса и для дифференциальной диагностики между инфекционными и неинфекционными причинами тяжелых воспалительных реакций [261, 263]. Кроме того, лактат крови является маркером органной дисфункции, который связан со смертностью при сепсисе [264]. По этой причине у пациентов с тяжелой инфекцией необходимо оценивать уровень лактата в динамике.

3.9.5. Лечение

3.9.5.1. Профилактика

Септический шок является самой частой причиной смерти госпитализированных пациентов с внебольничными и нозокомиальными инфекциями (20–40%). Сепсис запускает каскад реакций, последовательно прогрессирующих в тяжелый сепсис и септический шок. Лечение уросепсиса включает в себя устранение причины (обструкции), адекватные мероприятия по поддержанию жизненно важных функций и адекватную антибактериальную терапию [255, 260]. В такой ситуации для обеспечения пациента наилучшей медицинской помощью урологам рекомендуется тесно взаимодействовать с реаниматологами и специалистами по инфекционным заболеваниям.

3.9.5.1.1. Профилактические мероприятия с доказанной или высоковероятной эффективностью
Наиболее эффективные методы профилактики нозокомиального уросепсиса аналогичны таковым для других нозокомиальных инфекций [265, 266]:

- изоляция всех пациентов, инфицированных полирезистентными штаммами микроорганизмов, для того чтобы избежать перекрестного инфицирования;
- рациональное использование антибиотиков с целью профилактики и лечения подтвержденных инфекций для предотвращения селекции резистентных штаммов. Выбор антимикробных препаратов должен основываться на данных о преобладающих в данном лечебном учреждении возбудителях инфекций;
- сокращение длительности госпитализации. Известно, что длительное пребывание в стационаре перед операцией приводит к увеличению частоты нозокомиальных инфекций;
- как можно более раннее (по состоянию пациента) удаление уретрального катетера. Развитию НИМВП способствует как катетеризация мочевого пузыря, так и стентирование мочеоточника [267]. Антибиотикопрофилактика не предотвращает колонизацию стента, которая наблюдается у 70 и 100% пациентов, которым устанавливают стент на короткое и длительное время соответственно;
- использование закрытой дренажной системы и минимизация нарушения ее целостности (например, для сбора образцов мочи или промывания мочевого пузыря);
- использование минимально инвазивных методов для устранения обструкции мочевыводящих путей до стабилизации состояния пациента;
- для профилактики перекрестной инфекции следует уделять внимание простым мероприятиям асептики, включая рутинное использование одноразовых перчаток, частую обработку рук и соблюдение мер контроля над инфекционными заболеваниями.

3.9.5.1.2. Адекватная периоперационная антибиотикопрофилактика

В разделе 3.15 описаны принципы периоперационной антибиотикопрофилактики. Перед назначением антибиотиков с профилактической целью следует учесть возможные побочные эффекты.

3.9.5.2. Лечение

В одноцентровом РКИ показано, что ранняя целенаправленная интенсивная терапия улучшает выживаемость больных в неотложном отделении, поступающих с септическим шоком [268]. Однако в многоцентровых исследованиях с более качественным оказанием реанимационных мероприятий эта стратегия не приносила положительного результата [269–271]. Авторы метаанализа индивидуальных данных пациентов из этих исследований пришли к выводу, что ранняя целенаправленная

терапия не превосходит по эффективности стандартную терапию и связана с более высокими затратами на госпитализацию [272].

3.9.5.2.1. Антимикробная терапия

Стартовая эмпирическая терапия должна включать антибиотики широкого спектра действия и в последующем корректироваться на основании результатов анализа чувствительности [253, 260]. Дозы антибактериальных препаратов имеют неопределимое значение у пациентов с сепсис-синдромом и должны быть высокими, за исключением пациентов с почечной недостаточностью [253]. Антибиотики обязательно необходимо назначать не позднее чем через час после постановки клинического диагноза «сепсис» [253].

3.9.5.2.2. Контроль над очагом инфекции

Обструкция мочевыводящих путей является самым частым источником уросепсиса. Устранение любой обструкции мочевыводящих путей и удаление инородных тел, таких как мочевые катетеры или камни, само по себе может привести к разрешению симптомов и выздоровлению. Это является ключевым компонентом стратегии лечения. Обструкция требует немедленного разрешения.

3.9.5.2.3. Дополнительные мероприятия

Наиболее важные дополнительные мероприятия в лечении сепсиса [253, 260]:

- инфузионная терапия кристаллоидами или альбумином, если кристаллоидов недостаточно для повышения артериального давления; пассивные изменения сердечного выброса и пульсового давления при поднятии ног являются прогностическими факторами эффективности инфузионной терапии у взрослых [273];
- в качестве вазопрессоров рекомендуется использовать норэпинефрин; добутамин предпочтительнее при дисфункции миокарда;
- гидрокортизон вводят только в случае, если на фоне инфузионной терапии и вазопрессоров среднее артериальное давление не превышает 65 мм рт. ст.;
- гемотрансфузия показана для достижения уровня гемоглобина 70–90 г/л;
- механическая вентиляция проводится с дыхательным объемом 6 мл/кг, плато давления ≤ 30 см H_2O и высоким положительным конечным давлением выдоха;
- седация должна быть минимальной; необходимо избегать препаратов, вызывающих нейромышечную блокаду;
- уровень глюкозы не должен превышать 180 мг/дл;
- для профилактики тромбоза глубоких вен подкожно вводят низкомолекулярные гепарины;
- в группах риска показана профилактика стрессовых язв с использованием ингибиторов протонной помпы;
- энтеральное питание рекомендуется в ранние сроки (<48 часов).

Синдром сепсиса в урологии остается тяжелым состоянием с высокими показателями летальности. Опубликованы рекомендации, разработанные в рамках кампании «За выживание при сепсисе», целью которой является снижение смертности при сепсисе до 25% в течение последующих нескольких лет [253, 260, 274]. Раннее выявление симптомов позволяет снизить смертность благодаря своевременному лечению нарушений со стороны мочевыводящих путей, таких как обструкция и мочекаменная болезнь. Адекватные мероприятия по поддержанию жизни и соответствующая антибактериальная терапия создают наилучшие условия для увеличения выживаемости пациентов. Профилактика сепсиса зависит от тщательного соблюдения мер по предотвращению нозокомиальных инфекций и разумного применения антибиотиков с целью профилактики и лечения.

3.9.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уросепсиса

Резюме по данным литературы	УД
Парентеральная антибактериальная терапия высокими дозами препаратов широкого спектра действия в течение первого часа после постановки диагноза сепсиса должна покрывать все возможные уропатогены, и ее следует корректировать после получения результатов анализа чувствительности	2b
Необходимо как можно раньше обеспечить мероприятия для устранения диагностированного и/или подозреваемого очага инфекции	3

Рекомендации	СР
Для выявления пациентов с риском развития сепсиса следует использовать шкалу quickSOFA	Сильная
Перед началом антибактериальной терапии необходимо взять на посев мочу и два забора крови	Сильная
В течение первого часа после появления клинических признаков сепсиса необходимо назначить высокие дозы парентеральных антибиотиков широкого спектра	Сильная
Коррекция эмпирической антибактериальной терапии проводится на основании результатов анализа чувствительности	Сильная
Необходимо удалять инородные тела, устранять обструкцию и дренировать абсцессы мочевыводящих путей	Сильная
Необходимо обеспечивать адекватные мероприятия по поддержанию жизни	Сильная

Таблица 3.7. Рекомендации по парентеральной терапии уросепсиса

Антибиотик	Ежедневная доза	Комментарии
Цефотаксим	2 г 3 р/сут	7–10 дней Более длительные курсы показаны при медленном клиническом ответе
Цефтазидим	1–2 г 3 р/сут	
Цефтриаксон	1–2 г 1 р/сут	
Цефепим	2 г 2 р/сут	
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3 р/сут	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 р/сут	
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 р/сут	
Гентамицин*	5 мг/кг 1 р/сут	
Амикацин*	15 мг/кг 1 р/сут	
Эртапенем	1 г 1 р/сут	
Имипенем/циластатин	0,5 г 3 р/сут	
Меропенем	1 г 3 р/сут	

* Не изучались в виде монотерапии при уросепсисе.

3.10. Уретрит

3.10.1. Введение

Уретрит может быть инфекционным и неинфекционным. Воспаление уретры, как правило, начинается с СНМ, и его необходимо дифференцировать от других инфекций нижних мочевыводящих путей. Инфекция, вызывающая уретрит, обычно передается при половом контакте.

3.10.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

С терапевтической и клинической точки зрения выделяют гонококковый уретрит, вызванный *N. gonorrhoeae*, и негонококковый уретрит, который является неспецифическим и может иметь различную этиологию. К возбудителям относятся *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *T. vaginalis*. Роль штаммов *Ureaplasma* в развитии уретрита остается противоречивой. Последние данные свидетельствуют о возможной роли *U. urealyticum*, но не *U. parvum* в качестве этиологического фактора [275]. Частота выявления различных возбудителей следующая: *C. trachomatis* – 11–50%; *M. genitalium* – 6–50%; штаммы *Ureaplasma* – 5–26%; *T. vaginalis* – 1–20% и аденовирусы – 2–4% [276].

Возбудители инфекции могут либо находиться внеклеточно на поверхности эпителия, либо проникать внутрь эпителиальных клеток (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*) и вызывать развитие пиогенной инфекции. Хламидии и гонококки могут попадать в выше расположенные отделы мочеполового тракта и вызывать эпидидимит у мужчин и цервицит, эндометрит или сальпингит у женщин [277].

Симптомами уретрита являются болезненность при мочеиспускании и слизисто-гнойное или гнойное отделяемое из уретры. Тем не менее во многих случаях уретрит протекает бессимптомно.

3.10.3. Резюме по данным литературы

Авторы провели систематический литературный поиск с января 2014 г. по февраль 2019 г. Всего найдено 488 публикаций, из которых 71 статья выбрана для анализа полного текста. Для дополнительного анализа отобрано 13 систематических обзоров литературы или рекомендаций, основанных на систематическом литературном поиске [275–287], и 17 оригинальных статей [288–304].

Кроме того, из литературного списка найденных публикаций дополнительно выбрано 11 статей [305–315]. Поиск был направлен на следующие вопросы по данным литературы:

1. Какой оптимальный метод выявления возбудителя при уретрите?
2. Какая оптимальная терапия при уретрите для клинического и микробиологического выздоровления?

3.10.4. Диагностика

У пациентов с симптомами уретрита диагноз можно установить на основании одного из следующих критериев [276, 277]:

- слизистые, слизисто-гнойные или гнойные выделения из уретры;
- окраска выделений из уретры по Граму или метиленовым синим с подтверждением воспаления. Классическим критерием диагностики уретрита считается обнаружение в окрашенном по Граму отделяемом или мазке из уретры 5 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения. С учетом более высокой диагностической точности предложен порог ≥ 2 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении [292, 305–307], хотя он не подтвержден в других исследованиях [291]. По этой причине, в соответствии с рекомендациями ЕАУ 2016 г. по лечению негонококкового уретрита [276], рекомендуется использовать порог ≥ 5 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении до тех пор, пока не будет подтверждена точность другого порогового значения;
- наличие ≥ 10 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении в мочевом осадке или положительный тест на лейкоцитарную эстеразу в первой порции свежевыпущенной мочи.

Подтверждение воспаления уретры при окрашивании выделений из уретры по Граму с выявлением расположенных внутриклеточно грамтрицательных диплококков указывает на гонококковый уретрит. Диагноз негонококкового уретрита устанавливают при подтверждении воспаления путем окрашивания выделений из уретры по Граму и при отсутствии внутриклеточных диплококков. С целью определения тактики лечения необходимо всегда проводить точную диагностику (окрашивание по Граму, микроскопический анализ первой порции свежевыпущенной мочи, тест на лейкоцитарную эстеразу), чтобы получить объективное подтверждение уретрита [276, 277, 290].

В последних исследованиях показано, что очень важное значение в отношении комплаентности и применимости в рутинной клинической практике имеет время забора [288, 289].

При соответствии критериям уретрита необходимо провести выполнить анализ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *C. trachomatis*, *M. genitalium* и *N. gonorrhoea*, даже если при первичной диагностике не выявлено гонореи [276, 279]. ПЦР-диагностика превосходит по чувствительности и специфичности другие тесты, доступные для диагностики хламидийной и гонококковой инфекции [280, 308]. По диагностической ценности исследование первой порции мочи не уступает мазку из уретры [308]. При позднем начале лечения и положительном результате ПЦР-диагностики на гонорею необходимо выполнить посев отделяемого из уретры, чтобы оценить профиль резистентности возбудителя [277]. Посев на *N. gonorrhoeae* и хламидии необходим в основном при неэффективности лечения и контроля над развитием устойчивости к применяемым препаратам. Трихомонады обычно можно обнаружить при микроскопии [277] или методом ПЦР-диагностики [282].

Негонококковый уретрит классифицируется как персистирующий, если симптомы сохраняются в течение 3–4 недель после лечения. В таких случаях необходимо использовать ПЦР-диагностику на патогены, вызывающие уретрит, включая *T. vaginalis*, через 4 недели после завершения терапии [276, 293].

3.10.5. Лечение

При тяжелом течении уретрита после установки диагноза можно начинать эмпирическую терапию. При легких симптомах рекомендуется отложить лечение до получения результатов ПЦР-диагностики. Кроме того, необходимо провести обследование и лечение всех половых партнеров из группы риска, сохраняя конфиденциальность [276, 296].

3.10.5.1. Гонококковый уретрит

При гонококковом уретрите рекомендуется комбинированная терапия с использованием двух антибиотиков с различным механизмом действия, чтобы не допустить повышения резистентности бактерий [277]. В качестве первой линии рекомендуется использовать цефтриаксон 1 г в/м или

в/в с эритромицином 1 г внутрь. Благодаря хорошим показателям чувствительности по сравнению с другими препаратами, хорошей комплаентности однократному приему и из-за риска ко-инфекции *C. trachomatis* также рекомендуется азитромицин [277]. При аллергии на азитромицин можно использовать доксициклин в комбинации с цефтриаксоном или цефиксимом [277]. В качестве альтернативы цефтриаксону рекомендуется прием цефиксима 400 мг внутрь, однако данный препарат имеет менее благоприятные фармакодинамические свойства и может привести к появлению резистентности [278, 314].

Кроме того, изучался ряд других схем лечения гонококкового уретрита. В рандомизированном несравнительном исследовании двойной терапии с открытым приемом, в котором сравнивали комбинацию гентамицина 240 мг в/м и азитромицина 2 г внутрь однократно ($n = 202$) с комбинацией гемифлоксацина 320 мг и азитромицина 2 г внутрь однократно ($n = 199$), частота микробиологического выздоровления составила 100 и 99,5% соответственно [310]. В систематическом обзоре 2014 г., посвященном однократному введению гентамицина (в/м), авторы пришли к выводу, что опубликовано недостаточно данных за или против данной схемы в лечении неосложненной гонореи [284]. В трех проспективных исследованиях с одной группой, в которые вошли пациенты с гонококковым уретритом, показатели микробиологического выздоровления при использовании азитромицина пролонгированного действия 2 г внутрь однократно составили 83% ($n = 36$), 93,8% ($n = 122$) и 90,9% ($n = 33$) соответственно [300, 301, 303]. Монотерапия азитромицином обычно не рекомендуется, чтобы не повышать резистентность к макролидам [277]. Спектиномицин 2 г в/м однократно обеспечивает микробиологическое выздоровление более чем в 96% случаев [311, 314] и выглядит приемлемой альтернативой при гонорее мочеполовых путей. В открытом РКИ сравнивали пероральный фосфомицина трометамол 3 г на 1-й, 3-й и 5-й дни ($n = 60$) и цефтриаксон в дозе 250 мг в/м в комбинации с азитромицином в дозе 1 г внутрь однократно ($n = 61$) у мужчин с неосложненными ИМВП. При анализе по протоколу показатели клинического и микробиологического выздоровления составили 96,8 и 95,3% соответственно [304].

Увеличение резистентности гонококков и появление полирезистентных штаммов гонореи по всему миру признано кризисом системы здравоохранения, что указывает на важность приверженности к лечению [283, 295, 315].

3.10.5.2. Негонококковый уретрит

При негонококковом уретрите без выявленного уропатогена первой линией терапии является доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней. В качестве альтернативы можно назначить азитромицин в дозе 500 мг (на 1-й день) и по 250 мг со 2-го по 4-й дни. При *M. genitalium* данный режим сопоставим по эффективности с однократным приемом азитромицина в дозе 1 г, который связан с развитием резистентности к макролидам и снижением общих показателей выздоровления [276, 279, 285, 299]. В ретроспективном когортном исследовании не выявлено различий в показателях выздоровления и развитии резистентности *M. genitalium* к макролидам при уретрите [297]. При выявлении резистентных штаммов *M. genitalium* рекомендуется назначить моксифлоксацин 400 мг в течение 7–14 дней [276, 277, 286]. В случае неэффективности азитромицина и моксифлоксацина пристинамицин (зарегистрирован во Франции) является единственным антимикробным препаратом с подтвержденной активностью против *M. genitalium* [279, 298, 309]. В России применяется джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, но он не обеспечивает эрадикации штаммов, резистентных к макролидам [279].

При хламидийном уретрите однократный прием азитромицина в дозе 1 г сопоставим по эффективности с доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней [313]. В Кокрейновском обзоре показано, что у пациентов с *C. trachomatis* азитромицин, возможно, уступает по микробиологической эффективности доксициклину, однако различие в клинической эффективности минимально или отсутствует [287]. Фторхинолоны, например офлоксацин или левофлоксацин, являются препаратами второй линии лишь в тех случаях, когда нельзя использовать другие препараты [312].

При выявлении *U. urealyticum* эффективность доксициклина в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней сопоставима с однократным приемом азитромицина в дозе 1 г [276, 294]. При уретрите, вызванном *T. vaginalis*, первой линией терапии является однократный пероральный прием метронидазола или тинидазола в дозе 2 г. В обзоре Sena и соавт. представлены варианты лечения при персистирующей или рецидивирующей инфекции *T. vaginalis* [282].

В случае персистенции негонококкового уретрита терапия должна быть направлена на *M. genitalium* и *T. vaginalis* [276, 277].

3.10.6. Наблюдение

Повторное обследование для подтверждения эрадикации возбудителя показано, если есть сомнения в комплаентности, симптомы не разрешаются или рецидивируют после окончания лечения. Пациентов нужно проинформировать о необходимости полового воздержания в течение одной недели после начала терапии, при условии разрешения симптомов и адекватного лечения половых партнеров. Отчетность и поиск половых партнеров проводятся в соответствии с национальными рекомендациями и совместно со специалистами в венерологии, если это необходимо. Больные, у которых диагностируется новая ИППП, должны обследоваться на наличие других ИППП, включая ВИЧ-инфекцию и сифилис [281].

3.10.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению уретрита

Резюме по данным литературы	УД
Выявление в отделяемом или мазке из уретры с окраской по Граму 5 и более лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении ($\times 1000$) и гонококков, расположенных внутриклеточно в виде грамотрицательных диплококков, свидетельствует о гонококковом уретрите	3b
Валидированные методы ПЦР-диагностики первой порции мочи превосходят по чувствительности и специфичности другие доступные тесты для диагностики хламидийной и гонококковой инфекции	2a
При гонококковом уретрите наибольшей эффективностью обладает комбинация цефтриаксона и азитромицина	2a
При выявлении <i>C. trachomatis</i> у мужчин азитромицин, возможно, уступает по микробиологической эффективности доксициклину, однако различие в клинической эффективности минимально или отсутствует	1a
При выявлении <i>U. urealyticum</i> эффективность доксициклина 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней сопоставима с однократным приемом азитромицина в дозе 1 г	2a

Рекомендации	УД
Для предварительной диагностики гонококкового уретрита необходимо выполнить окраску по Граму мазка из уретры или отделяемого из уретры	Сильная
Перед началом эмпирической терапии для диагностики хламидийной и гонококковой инфекции необходимо выполнить ПЦР-диагностику первой порции свежесобранной мочи или отделяемого из уретры	Сильная
Пациентам с симптомами легкой степени не следует назначать терапию до получения результатов ПЦР-диагностики	Сильная
Пациентам с положительным результатом ПЦР-диагностики показан посев отделяемого из уретры перед началом лечения для оценки резистентности уропатогена к антибиотикам	Сильная
Выбор терапии зависит от выявленного патогена с учетом локальной резистентности	Сильная
Необходимо проводить лечение половых партнеров с сохранением конфиденциальности	Сильная

Таблица 3.8. Рекомендации по антибактериальной терапии уретрита

Патоген	Антибиотик	Доза и длительность терапии	Альтернативный режим
Гонококк	Цефтриаксон	1 г в/в* однократно	Цефиксим 400 мг внутрь однократно в сочетании с азитромицином 1,0 г внутрь однократно При аллергии на цефалоспорины: • гентамицин 240 мг в/м однократно плюс азитромицин 2 г внутрь однократно • гемифлоксацин 320 мг внутрь однократно плюс азитромицин 2 г внутрь однократно • спектиномицин 2 г в/м однократно • фосфомицина трометамол 3 г внутрь на 1-й, 3-й и 5-й дни. При аллергии на азитромицин, в комбинации с цефтриаксоном или цефиксимом: • доксициклин 100 мг внутрь 2 р/сут 7 дней
	Азитромицин	1 г внутрь однократно	

Негонококковые инфекции (невыявленные патогены)	Доксициклин	100 мг 2 р/сут внутрь 7–10 дней	Азитромицин 0,5 г внутрь в 1-й день, по 250 мг внутрь со 2-го по 5-й день
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Азитромицин или доксициклин	1–1,5 г внутрь однократно 100 мг 2 р/сут внутрь 7 дней	Левифлоксацин 500 мг внутрь 1 р/сут 7 дней Офлоксацин 200 мг внутрь 2 р/сут 7 дней
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Азитромицин	0,5 г внутрь в 1-й день, по 250 мг внутрь со 2-го по 5-й день	При резистентности к макролидам: моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут 7–14 дней
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Доксициклин	100 мг 2 р/сут внутрь 7–10 дней	Азитромицин 1,0–1,5 г внутрь однократно
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Метронидазол Тинидазол	2 г внутрь однократно 2 г внутрь однократно	Метронидазол 500 мг внутрь 2 р/сут 7 дней
Персистирующий негонеонкокковый уретрит			
Если применялся доксициклин	Азитромицин и метронидазол	500 мг внутрь в 1-й день, 250 мг внутрь 4 дня 400 мг 2 р/сут внутрь 5 дней	В случае резистентности <i>M. genitalium</i> к макролидам азитромицин следует заменить на моксифлоксацин
Если применялся азитромицин	Моксифлоксацин и метронидазол	400 мг внутрь 1 р/сут 7–14 дней 400 мг внутрь 2 р/сут 5 дней	

* Несмотря на отсутствие РКИ, накапливаются данные о безопасности и эффективности внутривенного введения цефтриаксона для лечения гонорейной инфекции с целью избежать дискомфорта при внутримышечной инъекции [316].

3.11. Бактериальный простатит

3.11.1. Введение

Бактериальный простатит – это заболевание, которое вызывается бактериальными патогенами. Рекомендуется использовать классификацию, предложенную Национальным институтом по изучению сахарного диабета, заболеваний пищеварительной системы и патологии почек (NIDDK) и Национальным институтом здоровья США (NIH), согласно которой бактериальный простатит с подтвержденным или подозреваемым возбудителем следует дифференцировать от синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) (табл. 9) [317–319].

Таблица 3.9. Классификация простатита и СХТБ по NIDDK/NIH [317–319]

Группа	Название и описание
I	Острый бактериальный простатит
II	Хронический бактериальный простатит
III	Хронический абактериальный простатит – синдром хронической тазовой боли Хронический абактериальный простатит – синдром хронической тазовой боли
IIIA	Воспалительный СХТБ (наличие лейкоцитов в семенной жидкости/секрете ПЖ/третьей порции мочи)
IIIB	Невоспалительный СХТБ (отсутствие лейкоцитов в семенной жидкости/секрете ПЖ/третьей порции мочи*)
IV	Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический простатит)

* Третья порция мочи – моча, полученная после массажа ПЖ.

3.11.2. Резюме по данным литературы

Рабочая группа провела литературный поиск с 1980 г. по июль 2017 г. Всего найдено 856 публикаций, включая один систематический обзор [320], шесть РКИ [321–326], два описательных обзора [327, 328], проспективное когортное исследование [329], два проспективных срезовых исследования [330, 331] и ретроспективное когортное исследование [323].

В ретроспективном исследовании [332] изучали возможную роль атипичных возбудителей в развитии простатита у 1442 пациентов в течение 4 лет. У 74,2% больных подтверждена инфекционная этиология; *C. trachomatis*, *T. vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum* выделены у 37,2, 10,5 и 5% па-

циентов соответственно, а *E. coli* – всего в 6,6% случаев. В срезовых исследованиях проведена валидация пробы Meares и Stamey для выделения патогенов и определения чувствительности [330, 331]. Доказательства имеют хороший уровень, особенно в отношении атипичных возбудителей, эпидемиологии и антибактериальной терапии.

В систематическом обзоре антибактериальной терапии при хроническом бактериальном простатите (ХБП) [320], в котором сравнивали различные режимы антибактериальной терапии в 18 исследованиях (n = 2196), подтверждена роль фторхинолонов в качестве препаратов первой линии. При этом не выявлено различий между левофлоксацином, цiproфлоксацином и прулифлоксацином в отношении микробиологического излечения, клинической эффективности и нежелательных явлений. Также подтверждена эффективность макролидов и тетрациклинов при выявлении атипичных возбудителей.

В РКИ по комбинированной терапии [325, 326] показано, что дополнительное назначение экстрактов трав/растений или ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа позволяет улучшить качество жизни и симптомы у пациентов с ХБП; однако эти исследования включали недостаточное количество пациентов, чтобы сделать окончательные выводы.

Авторы обзора по лечению бактериального простатита [327] оценили эффективность различных препаратов в лечении острого и хронического бактериального простатита на основании результатов 40 исследований. Они отмечают, что терапия ХБП осложняется отсутствием активного механизма транспорта антибиотиков в воспаленную ткань и секрет ПЖ.

В одном РКИ сравнивали два различных режима метронидазола в лечении ХБП, вызванного *Trichomonas vaginalis* [324]. Метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней эффективен для эрадикации патогенов у 93,3% пациентов и неэффективен в 3,33% случаев. Вопрос по данным литературы был следующим: какая стратегия терапии оптимальна для клинического излечения и эрадикации возбудителя у пациентов с простатитом I или II категории?

3.11.3. Эпидемиология, этиология и патогенез

Простатит является распространенным заболеванием, однако бактериальная инфекция выделяется менее чем в 10% случаев [228]. Ведущими возбудителями ОБП являются энтеробактерии, в частности *E. coli* [333]. При ХБП спектр возбудителей шире и может включать атипичные патогены [327]. У пациентов с иммунодефицитом или ВИЧ-инфекцией простатит может вызываться такими «привередливыми» возбудителями, как *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida* spp., а также редкими патогенами, например *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* и *Histoplasma capsulatum* [334]. Значение внутриклеточных микроорганизмов, таких как *Chlamydia trachomatis*, остается неясным [335], однако в двух исследованиях описана их роль в качестве возбудителя ХБП [336, 337].

3.11.4. Диагностика

3.11.4.1. Анамнез и симптомы

Острый бактериальный простатит (ОБП), как правило, начинается с появления нарушений мочеиспускания и сильной, но плохо локализуемой боли. Часто это сопровождается общим недомоганием и фебрильной температурой. Трансректальная биопсия ПЖ повышает риск ОБП, несмотря на адекватную антибактериальную профилактику и использование антисептиков [321]. Диагноз ХБП устанавливают при длительности симптомов не менее трех месяцев [338–340]. Основные симптомы включают боль различной локализации, например в промежности, мошонке, половом члене и внутренней части бедра, а также СНМ [317–319].

3.11.4.2. Опросники для оценки симптомов

Имеются все основания, чтобы использовать симптомы заболевания в качестве классификационного параметра [341]. В связи с этим для количественной оценки симптомов простатита применяются специальные опросники [341, 342]. К ним относится индекс симптомов хронического простатита (CPSI), разработанный Международным обществом по изучению простатита, однако его польза для клинической практики остается неясной [329].

3.11.4.3. Клинические проявления

При проведении пальцевого ректального исследования у пациентов с ОБП можно обнаружить отечную и болезненную ПЖ. Массаж ПЖ противопоказан, поскольку он может привести к бактериемии и сепсису. Положительная прогностическая ценность анализа мочи тест-полоской на нитриты и лейкоциты составляет 95%, отрицательная прогностическая ценность – 70%. [343]. При ОБП необходимо выполнить посев крови и общий анализ крови. При подозрении на абсцесс ПЖ показаны различные методы визуализации [327].

В случае длительного сохранения симптомов (как при хроническом простатите) необходимо провести дифференциальный диагноз с СХТБ и другими заболеваниями мочеполовой системы и прямой кишки. Симптомы хронического простатита или СХТБ могут быть вызваны туберкулезом ПЖ. При наличии пиоспермии и гематоспермии у пациентов в эндемичных регионах или туберкулеза в анамнезе необходимо исключить поражение мочеполовой системы.

3.11.4.4. Культуральное исследование мочи и секрета предстательной железы

Наиболее важным исследованием при обследовании пациентов с ОБП является посев средней порции мочи [327]. Для определения категории хронического простатита важное значение [330, 331] по-прежнему имеет количественное определение концентрации патогенов и микроскопия разных порций мочи и секрета ПЖ, полученного после массажа, в соответствии с методикой, описанной Meares и Stamey [344]. Точное микробиологическое исследование материала при пробе Stamey–Meares дает важную информацию о наличии атипичных возбудителей, включая *C. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum* [332]. При этом двухстаканная проба обладает сопоставимой диагностической ценностью с четырехстаканной пробой [345].

3.11.4.5. Биопсия предстательной железы

Биопсия ПЖ не рекомендуется для рутинной диагностики простатита, и ее нельзя выполнять при нелеченом бактериальном простатите вследствие риска развития сепсиса.

3.11.4.6. Другие тесты

Трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) ПЖ позволяет выявлять абсцессы ПЖ, кальцификаты и расширение семенных пузырьков, однако, учитывая недостоверность результатов ТРУЗИ, оно не рекомендуется для диагностики простатита [346].

3.11.4.7. Дополнительные методы исследования

3.11.4.7.1. Анализ эякулята

Посев эякулята повышает диагностическую ценность четырехстаканной пробы [330], однако он чаще дает положительный результат, чем посев секрета ПЖ, у больных с абактериальным простатитом [331]. Во всех случаях следует исключать инфравезикальную обструкцию и стриктуру уретры с помощью урофлоуметрии, ретроградной уретрографии или эндоскопического исследования.

3.11.4.7.2. Анализ первой порции мочи

Благодаря своей неинвазивности предпочтительным методом выявления *C. trachomatis* является ПЦР-диагностика первой порции мочи. Кроме того, метод позволяет выявить инфицированные эпителиальные клетки с частицами *C. trachomatis* [347].

3.11.4.7.3. Простатический специфический антиген

У 60 и 20% пациентов с ОБП и ХБП повышен уровень простатического специфического антигена (ПСА) [328]. Снижение уровня ПСА после антибактериальной терапии (наблюдается примерно в 40% случаев) коррелирует с клиническим и микробиологическим излечением [322]. Измерение общего уровня ПСА и уровня свободного ПСА при простатите не дает дополнительной диагностической информации [348].

3.11.4.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике бактериального простатита

Резюме по данным литературы	УД
При ОБП положительная прогностическая ценность анализа мочи тест-полоской на нитриты и лейкоциты составляет 95%, отрицательная прогностическая ценность – 70%	3
При ХБП оптимальным методом исследования является анализ Meares и Stamey. В сравнительном исследовании показано, что двухстаканная проба обладает сопоставимой диагностической ценностью	2b
Первая порция мочи является предпочтительным материалом для выявления <i>C. trachomatis</i> методом ПЦР-диагностики	2b
ТРУЗИ не является достоверным методом и не рекомендуется для диагностики ХБП	3
Чувствительность посева эякулята составляет около 50%. Вследствие этого его не рекомендуется использовать для диагностики ХБП в качестве рутинного метода	3
У пациентов с ОБП может повышаться уровень ПСА. По этой причине его не рекомендуется определять, поскольку он не дает дополнительной диагностической информации	3

Рекомендации	СР
При ОБП нельзя проводить массаж ПЖ	Слабая
При симптомах ОБП для диагностики и планирования лечения рекомендуется выполнять анализ средней порции мочи тест-полоской на нитриты и лейкоциты	Слабая
При симптомах ОБП необходимо выполнить посев средней порции мочи для диагностики и планирования таргетной антибактериальной терапии	Слабая
При ОБП, сопровождающемся общим недомоганием и фебрильной температурой, необходимо взять общий анализ крови и посев крови на стерильность	Слабая
Больным с ХБП рекомендуется выполнить посев на атипичные возбудители, включая <i>Chlamydia trachomatis</i> или штаммы <i>Mycoplasma</i>	Слабая
Пациентам с ХБП проводится двух- или четырехстаканная проба Stamey–Meares	Сильная
ТРУЗИ показано лишь в отдельных случаях для исключения абсцесса	Слабая
Для диагностики ХБП не рекомендуется на рутинной основе выполнять только посев эякулята	Слабая

3.11.5. Лечение

3.11.5.1. Антибиотики

Антибактериальная терапия является жизненно необходимой при ОБП и рекомендуется при ХБП. Стандартом является терапия по результатам посева, а всем больным с ОБП показано эмпирическое лечение.

При ОБП можно назначать парентерально высокие дозы бактерицидных антибиотиков, таких как пенициллины широкого спектра, цефалоспорины третьего поколения или фторхинолоны [349]. В качестве стартовой терапии эти препараты могут применяться в комбинации с аминогликозидом [333–342, 349–353]. Дополнительные мероприятия включают прием достаточного количества жидкости и деривацию мочи [228]. После нормализации температуры и исчезновения параметров воспаления можно перевести пациента на пероральную терапию, общая длительность которой составляет около 2–4 недель [354].

Препаратами выбора для лечения ХБП, несмотря на высокую устойчивость уропатогенов, считаются фторхинолоны, поскольку они обладают выгодными фармакокинетическими свойствами [355], хорошим профилем безопасности и активностью в отношении грамотрицательных возбудителей, включая *P. aeruginosa* и *C. trachomatis* [320, 356]. При этом следует учитывать рост резистентности. Азитромицин и доксициклин действуют на атипичные возбудители, такие как *C. trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* [323, 332]. Левофлоксацин не обеспечивает излечение от *C. trachomatis* у пациентов с ХБП [357]. При инфекции *T. vaginalis* назначается метронидазол [324].

Длительность терапии фторхинолонами должна составлять не менее 14 дней, а курс азитромицина и доксициклина следует продлить как минимум до 3–4 недель [323, 332]. После установления первичного диагноза ХБП следует назначать антибиотики на период 4–6 недель [327]. В случае выделения или подозрения на внутриклеточные микроорганизмы показаны макролиды или тетрациклины [320, 355, 358].

3.11.5.2. Введение антибиотиков в предстательную железу

Этот метод лечения не оценивался в контролируемых исследованиях, и его применение не рекомендуется [359, 360].

3.11.5.3. Комбинированная терапия

Комбинация фторхинолонов с различными экстрактами трав положительно влияет на клинические симптомы и не повышает частоту нежелательных явлений [325]. Комбинация фторхинолонов и варденафила не повышает показатели микробиологической эффективности, не влияет на болевой синдром или СНМ по сравнению с монотерапией фторхинолонами [326].

3.11.5.4. Дренирование и хирургическое лечение

Примерно у 10% больных с ОБП развивается острая задержка мочи [361], которую можно разрешить цистостомой, периодической катетеризацией или установлением постоянного катетера. Как правило, рекомендуется установка цистостомы. Катетеризация мочевого пузыря у пациентов без острой задержки мочи повышает риск прогрессирования до ХБП [362].

При наличии абсцесса ПЖ эффективно как дренирование, так и консервативное лечение [363]. Размер абсцесса может влиять на тактику. В одном исследовании консервативное лечение было эффективным при размере абсцесса не более 1 см, а больным с более крупными абсцессами проводилась однократная аспирация или постоянное дренирование [364].

3.11.5.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению бактериального простатита

Резюме по данным литературы	УД
Схема лечения ОБП основана на клиническом опыте и неконтролируемых исследованиях. Для пациентов с системными симптомами предпочтительной является парентеральная антибактериальная терапия. После нормализации клинических анализов можно перейти на пероральные препараты с общей длительностью терапии 2–4 недели	2b
В систематическом обзоре подтверждена эффективность фторхинолонов в качестве препаратов первой линии терапии при ХБП. При этом отсутствуют различия между левофлоксацином, цiproфлоксацином и рулифлоксацином по эрадикации патогенов, клинической эффективности и нежелательным явлениям	3
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут в течение 14 дней обеспечивает эрадикацию <i>T. vaginalis</i> при ХБП в 93,3% случаев	1b
У пациентов с ХБП, вызванным облигатными внутриклеточными патогенами, макролиды превосходят фторхинолоны по микробиологической и клинической эффективности	1a
При назначении антибактериальной терапии следует учитывать локальные данные по резистентности	3

Рекомендации	СР
Острый бактериальный простатит	
Лечение ОБП проводится согласно рекомендациям для осложненных ИМВП (см. раздел 3.7.5)	Сильная
Хронический бактериальный простатит	
Первой линией терапии ХБП являются фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин)	Сильная
При выявлении в качестве этиологического фактора ХБП внутриклеточных патогенов следует назначить препараты группы макролидов (например, азитромицин) или тетрациклинов (например, доксициклин).	Сильная
При ХБП, вызванном <i>T. vaginalis</i> , показан метронидазол	Сильная

Таблица 3.10. Рекомендации по лечению хронического бактериального простатита

Рекомендации			
Антибиотик	Ежедневная доза	Длительность терапии	Комментарии
Фторхинолоны	Оптимальная пероральная суточная доза	4–6 недель	
Доксициклин	100 мг 2 р/сут	10 дней	Только при инфекции <i>C. trachomatis</i> или микоплазме
Азитромицин	500 мг 1 р/сут	3 недели	Только при инфекции <i>C. trachomatis</i>
Метронидазол	500 мг 3 р/сут	14 дней	Только при инфекции <i>T. vaginalis</i>

3.11.6. Наблюдение

Бессимптомным пациентам после лечения необязательно выполнять общий анализ мочи и/или посев мочи на стерильность, поскольку не существует валидированных методов подтверждения излечения при бактериальном простатите, кроме отсутствия симптомов [327]. У пациентов с сохраняющимися симптомами и повторным положительным результатом на ИППП рекомендуется обследование партнера(ов). Кроме того, можно повторить антибактериальную терапию, с более длительным курсом, более высокими дозами и/или другими препаратами [327].

3.12. Острый инфекционный эпидидимит

3.12.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Эпидидимит представляет собой распространенное заболевание с частотой от 25 до 65 случаев на 10 000 взрослых мужчин в год. Он может быть острым, хроническим или рецидивирующим [365]. Клинически острый эпидидимит характеризуется болью, отеком и повышением температуры придатка. Изменения могут вовлекать яичко и кожу мошонки. Как правило, эпидидимит связан с миграцией патогенов из уретры или мочевого пузыря, которые можно выявить в 90% случаев [366]. У детей и молодых мужчин важное значение имеет дифференциальная диагностика с перекрутом семенного канатика (яичка).

Основные патогены включают *Chlamydia trachomatis*, *Enterobacteriaceae* (обычно *E. coli*) и *Neisseria gonorrhoeae* [367]. У мужчин, которые совершают анальные половые контакты, или при патологии мочевыводящих путей повышен риск развития эпидидимита, вызванного *Enterobacteriaceae* [368]. При увеличении слюнных желез и продромальных симптомах вирусной инфекции следует подозревать вирус эпидемического паротита. Кроме того, необходимо помнить о туберкулезном эпидидимите, особенно в группах высокого риска, включая мужчин с иммунодефицитом и жителей стран с высокой распространенностью туберкулеза. Он часто приводит к образованию свищей на мошонке, из которых происходят выделения. К редким причинам эпидидимита относится *Brucella* и *Candida*.

3.12.2. Диагностика

Необходимо выполнить посев средней порции мочи на стерильность и проверить результаты ранее сданных анализов. Для выявления инфекции, передаваемой половым путем (ИППП), включая *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, проводится анализ первой порции мочи методом ПЦР. Для исключения гонореи рекомендуется мазок или соскоб из уретры для окраски по Граму [365, 369, 370]. При выявлении этих патогенов необходимо составлять отчет согласно местным требованиям. Всем пациентам с подозрением на ИППП рекомендуется обратиться в соответствующую клинику для проведения скрининга на другие ИППП. Пациентам с возбудителями семейства *Enterobacteriaceae* требуется исключать патологию нижних мочевыводящих путей. При подозрении на туберкулезный эпидидимит проводится посев трех последовательных утренних порций мочи на кислотоустойчивые бациллы (AFB), а материал отправляют на скрининг ДНК *Mycobacterium tuberculosis* молекулярно-генетическим методом [371]. Кроме того, рекомендуются микроскопия, посев на кислотоустойчивые бациллы и молекулярно-генетический анализ соответственно секрета ПЖ, эякулята и отделяемого из мошоночных свищей, а также материала, полученного при тонкоигольной аспирации. УЗИ органов мошонки превосходит по точности общий анализ мочи в диагностике острого эпидидимита [372] и позволяет исключить другие патологии [373].

3.12.3. Лечение

При подозрении на ИППП необходимо информировать о риске для полового партнера и рекомендовать воздержаться от половых контактов до завершения лечения. Эмпирическую антибактериальную терапию выбирают с учетом наиболее вероятных патогенов и степени попадания препаратов в воспаленный придаток. Препараты могут варьировать в зависимости от локальной резистентности и рекомендаций. Как правило, вначале назначаются антибиотики, активные против *C. trachomatis* и *Enterobacteriaceae*, с последующей коррекцией терапии после получения результатов посева. У пациентов с подозрением на *C. trachomatis* и *M. genitalium* хорошей клинической и микробиологической эффективностью обладает доксициклин и ряд препаратов фторхинолонового ряда. При пероральном приеме они создают достаточные концентрации в воспаленных мужских половых органах. Макролиды, включая азитромицин, эффективны против *C. trachomatis*, но отсутствуют данные об их накоплении в придатке; однако в первых фармакокинетических исследованиях показано, что азитромицин может эффективно накапливаться в ткани придатка при приеме нескольких доз [374]. Фторхинолоны остаются эффективными для перорального лечения *Enterobacteriaceae*, несмотря на рост локальной резистентности, в связи с чем необходимо обращаться к местным рекомендациям. Фторхинолоны неэффективны при гонорее. В таких случаях показано однократное введение высокой дозы цефалоспоринового третьего поколения; препарат выбора зависит от показателей резистентности и местных рекомендаций.

Клинический ответ на антибиотики у мужчин с тяжелым эпидидимитом оценивают примерно через три дня, а у пациентов с возможными или подтвержденными ИППП – через 14 дней для подтверждения выздоровления. Кроме того, необходимо выявлять и проводить лечение половых партнеров согласно местным рекомендациям системы здравоохранения.

3.12.4. Резюме по данным литературы

При литературном поиске найдено четыре клинических руководства, основанных на систематических обзорах [277, 369, 375, 376], по теме настоящего раздела. В них не описана оценка качества включенных исследований. Кроме того, в РКИ высокого качества, не охваченном датами поиска, показано, что 10-дневный курс ципрофлоксацина превосходит пивампициллин по клинической эффективности у мужчин старше 40 лет (80 и 60%) [377]. Результаты крупных сравнительных серий свидетельствуют о том, что молодой возраст и половые контакты в анамнезе не имеют достаточной прогностической ценности в отношении ИППП, чтобы можно было выбрать антибактериальные препараты для лечения острого эпидидимита [366].

Ниже представлены режимы эмпирической антибактериальной терапии, указанные в рекомендациях [277, 369, 375, 376.], по которым достигнут консенсус рабочей группы.

1. Мужчинам с острым эпидидимитом и низким риском гонореи (отсутствие выделений) рекомендуется назначить один или комбинацию двух препаратов с достаточной дозой и длительностью приема для эрадикации *Chlamydia trachomatis* и *Enterobacteriaceae*. Возможные варианты включают:
 - А. Фторхинолоны, активные против *Chlamydia trachomatis*, внутрь 1 р/сут в течение 10–14 дней*
 - В. Доксициклин, первая доза 200 мг внутрь, далее по 100 мг 2 р/сут в течение 10–14 дней* в сочетании с антибиотиком, активным против *Enterobacteriaceae***, в течение 10–14 дней*
2. Мужчинам с подозрением на гонорейный острый эпидидимит рекомендуется комбинация препаратов, активных против гонококков и *Chlamydia trachomatis*, например:
 - А. Цефтриаксон 1000 мг в/м однократно в сочетании с доксициклином, первая доза 200 мг внутрь, далее по 100 мг 2 р/сут в течение 10–14 дней*
3. Мужчинам с острым эпидидимитом, не проявляющим сексуальную активность, для эрадикации *Enterobacteriaceae* рекомендуется назначить один препарат с достаточной дозой и длительностью приема. Возможные варианты включают пероральный фторхинолон 1 р/сут в течение 10–14 дней*

* В зависимости от выявленного патогена и клинического ответа.

** При тяжелой инфекции, требующей госпитализации, проводится парентеральное лечение.

Для дренирования абсцесса или удаления некротизированной ткани может потребоваться хирургическое лечение. В сравнительном когортном исследовании показано, что невозможность отделить пропальпировать придаток и яичко, и наличие абсцесса на УЗИ является прогностическим фактором проведения хирургического вмешательства после начала антибактериальной терапии [378].

В когортном исследовании обнаружено изменение параметров эякулята на фоне эпидидимита, которые восстанавливаются после успешного лечения [379]. Результаты сравнительных когортных исследований свидетельствуют о плохом соблюдении клинических рекомендаций по диагностике и лечению эпидидимита, в частности урологами по сравнению с андрологами [380] и врачами первичного звена [381].

3.12.6. Скрининг

В крупном когортном скрининговом исследовании, посвященном носительству *C. trachomatis*, в которое вошла случайно выбранная группа из 5000 мужчин (анализ выполнен 1033 из них), не выявлено снижения риска развития эпидидимита в течение 9 лет наблюдения [382].

3.12.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению острого инфекционного эпидидимита

Резюме по данным литературы	УД
У молодых, сексуально активных пациентов в качестве этиологических факторов могут выступать ИППП и энтеробактерии	3
У пациентов в возрасте старше 40 лет ципрофлоксацин превосходит по эффективности пивмециллиам	1b
Отрицательный по риску сексуальный анамнез у сексуально активных мужчин не исключает наличия ИППП	3

Рекомендации	СР
Для выявления патогена проводится исследование средней и первой порции мочи	Сильная
Молодым, сексуально активным мужчинам рекомендуется вначале назначить один или комбинацию двух антибиотиков, активных против <i>Chlamydia trachomatis</i> и <i>Enterobacteriaceae</i> ; у пожилых пациентов без половых факторов риска при выборе препарата следует учитывать только <i>Enterobacteriaceae</i>	Сильная
При гонорейной инфекции показано однократное введение цефтриаксона в/м (500 мг) в сочетании с антибиотиком, активным против <i>Chlamydia trachomatis</i>	Сильная
После выявления патогена необходимо скорректировать антибактериальную терапию. Длительность терапии зависит от клинического ответа	Слабая
Соблюдайте национальные руководства по отчетности и выявлению/лечению ИППП у половых партнеров	Сильная

* Несмотря на отсутствие РКИ, накапливаются данные о безопасности и эффективности внутривенного введения цефтриаксона для лечения гонорейной инфекции с целью избежать дискомфорта при внутримышечной инъекции [316].



* Несмотря на отсутствие РКИ, накапливаются данные о безопасности и эффективности внутривенного введения цефтриаксона для лечения гонорейной инфекции с целью избежать дискомфорта при внутримышечной инъекции [316].

Рис. 3.2. Алгоритм диагностики и лечения острого эпидидимита у взрослых мужчин

3.13. Гангрена Фурнье (некротизирующий фасциит промежности и наружных половых органов)

3.13.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Гангрена Фурнье – агрессивная и часто фатальная полимикробная инфекция мягких тканей промежности, перианальной области и наружных половых органов [383]. Она представляет собой анатомическую разновидность некротизирующего фасциита, с которым ее объединяют общая этиология и подходы к лечению.

3.13.2. Диагностика

При гангрене Фурнье обычно развивается болезненный отек мошонки или промежности в сочетании с признаками тяжелого сепсиса [383]. При осмотре выявляются небольшие некротические буллы с эритемой и отеком окружающих тканей. При более запущенном процессе возникает крепитация при пальпации и экссудат со зловонным запахом. Факторы риска включают иммуносупрессию, чаще всего вызванную сахарным диабетом или нарушениями питания, высокий индекс массы тела, а также наличие в недавнем анамнезе катетеризации или операции на промежности. Более чем в 40% случаев наблюдается стертая клиника с недиагностированной болью, что часто приводит к отсрочке в лечении [384]. В этой связи требуется высокий уровень настороженности врача и тщательное обследование, особенно у полных и тучных пациентов. КТ или МРТ позволяют определить вовлечение параректальной клетчатки, на основании чего выставляют показания к выведению колостомы [383].

3.13.4. Лечение

Границы внутреннего некроза намного шире, чем это может казаться по внешним признакам, поэтому для снижения летальности требуется адекватная повторная хирургическая некрэктомия с выведением цистостомы [383]. Консенсус по сериям наблюдений заключается в том, что некрэктомия

должна быть ранней (<24 часов) и обширной, потому что отсроченное и/или неадекватное хирургическое лечение связано с более высокой смертностью [383]. Одновременно необходимо назначать парентеральные антибиотики, которые охватывают всех наиболее вероятных возбудителей и способны проникать в воспаленную ткань. Предлагаемый режим должен включать пенициллины широкого спектра действия или цефалоспорины третьего поколения, гентамицин и метронидазол или клиндамицин [383]. Терапию можно скорректировать на основании результатов анализа чувствительности.

3.13.5. Резюме по данным литературы

Рабочая группа провела систематический литературный поиск с 1980 г. по июль 2017 г. Всего найдено 640 публикаций, включая одно РКИ [385], два систематических обзора [386, 387], один описательный обзор [383], три регистровых исследования [388-390], одно проспективное когортное исследование [391] и два ретроспективных сравнительных когортных исследования, включавших не менее 25 пациентов [392, 393]. По данным трех реестровых исследований ($n = 650, 1641$ и 9249), проведенных в США [388-390], показатели смертности составляют 10, 7,5 и 5% соответственно. Факторы риска включают пожилой возраст, сахарный диабет и высокий индекс массы тела. В проспективном когортном исследовании показано, что, несмотря на прогностическую ценность болезнью-специфических шкал тяжести, они не превосходят общие балльные шкалы для интенсивной терапии [391]. Вопросы по данным литературы были следующими:

1. Какая стратегия антибактериального лечения наиболее эффективна в снижении летальности?
2. Какая стратегия некрэктомии и реконструкции наиболее эффективна в снижении летальности и способствует выздоровлению?
3. Существуют ли дополнительные методы, которые улучшают результаты лечения?

Относительно вопросов по данным литературы:

1. В ретроспективной серии случаев низкого качества [392], включавшей 168 пациентов, не выявлено различий в смертности при длительности парентеральной терапии ≤ 10 дней ($n = 80$) и > 10 дней ($n = 88$).
2. В систематическом обзоре методов ушивания раны [387] представлены доказательства низкого уровня из 16 серий случаев ($n = 425$). Авторы рекомендуют проводить первичное или вторичное ушивание раны при дефектах мошонки $\leq 50\%$ и использовать лоскуты или кожные трансплантаты при дефектах, занимающих $> 50\%$ мошонки, или при распространении на соседние участки.
3. В систематический обзор, посвященный гипербарической оксигенации [386], включены три сравнительные серии случаев и четыре другие серии случаев. Все они имели ретроспективный характер и были опубликованы до 2000 г. При анализе не показано эффективности метода, и авторы рекомендуют провести РКИ. Результаты более поздней сравнительной серии [393] свидетельствуют об эффективности гипербарической оксигенации у 16 пациентов по сравнению с 12 больными в контрольной группе в отношении снижения смертности и меньшей потребности в некрэктомии (низкое качество данных). В РКИ низкого качества [385], включавшем 30 пациентов, показано, что использование повязок, пропитанных медом, позволяет сократить длительность госпитализации (28 и 32 дня) по сравнению с повязками, пропитанными эдинбургским раствором лайма (EUSOL). Рабочая группа не нашла данных по эффективности вакуумной терапии для заживления ран при гангрене Фурнье.

3.13.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гангрены Фурнье

Резюме по данным литературы	УД
Показана ранняя эмпирическая парентеральная антибактериальная терапия, охватывающая все возможные патогены, препаратами, проникающими в воспаленные ткани	3
Авторы систематического обзора по технике ушивания раны рекомендуют первичное или вторичное ушивание при размере дефекта мошонки $\leq 50\%$ и использование лоскутов или трансплантатов при дефектах мошонки размером $> 50\%$ или распространении на соседние участки	3
В литературе опубликованы противоречивые данные по эффективности гипербарической оксигенации	3
В РКИ низкого качества показано, что компрессионные чулки, обработанные медом, позволяют уменьшить длительность госпитализации по сравнению с чулками, обработанными раствором EUSOL	3
В литературе не опубликовано данных по эффективности терапии отрицательным давлением (вакуумной) при гангрене Фурнье	4

Рекомендации	СР
После диагностики необходимо назначить антибиотики широкого спектра, с последующей коррекцией на основании результатов посева и клинического ответа	Сильная
В течение 24 часов после диагностики проводится полное и при необходимости повторное хирургическое лечение	Сильная
Не используйте дополнительную терапию вне рамок клинических исследований	Слабая

Таблица 3.11. Рекомендации по антибактериальной терапии гангрены Фурнье со смешанной бактериальной этиологией [394]

Препарат	Доза
Пиперацillin/тазобактам + ванкомицин	4,5 г каждые 6–8 часов в/в 15 мг/кг каждые 12 часов
Имипенем/циластатин	1 г каждые 6–8 часов в/в
Меропенем	1 г каждые 8 часов в/в
Эртапенем	1 г 1 р/сут
Гентамицин	5 мг/кг в сутки
Цефотаксим + метронидазол или клиндамицин	2 г каждые 6 часов в/в 500 мг каждые 6 часов в/в 600–900 мг каждые 8 часов в/в
Цефотаксим + фосфомицин + метронидазол	2 г каждые 6 часов в/в 5 г каждые 8 часов в/в 500 мг каждые 6 часов в/в

3.14. Лечение вируса папилломы человека у мужчин

3.14.1. Эпидемиология

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных вирусов, передаваемых половым путем. ВПЧ включает онкогенные (низкого и высокого риска) и неонкогенные типы. ВПЧ 16-го типа представляет собой наиболее распространенный онкогенный вариант, выявляемый в 20% случаев ВПЧ [395]. В метаанализе показано, что распространенность ВПЧ любого типа и ВПЧ высокого онкогенного риска у мужчин составляет 49 и 35% [396]. Как и у женщин, в половине случаев в половых органах у мужчин встречается коинфекция (≥ 2 типов ВПЧ) [397].

Распространенность ВПЧ зависит от условий исследования. У мужчин, обращающихся в урологические клиники, ВПЧ выявляется в 6% образцов мочи [398]. Согласно результатам метаанализа, ВПЧ встречается в эякуляте у 4,5–15,2% мужчин и приводит к снижению фертильности [395]. В срезном исследовании, включавшем 430 мужчин, обратившихся для лечения бесплодия, частота выявления ВПЧ в эякуляте составила 14,9% [399]. Наличие ВПЧ в эякуляте не связано со снижением его качества [399]. При этом в систематическом обзоре описана возможная связь ВПЧ со снижением качества эякулята и невынашиванием или преждевременным разрывом плодных оболочек во время беременности [400]. В обсервационном исследовании аногенитальных бородавок чаще всего выявлялся ВПЧ 6-го и/или 11-го типа, хотя ВПЧ 16-го типа коррелировал с выраженностью изменений при цитологическом исследовании с внутренней поверхности прямой кишки [401]. Встречаемость неонкогенных типов ВПЧ выше у мужчин, чем у женщин [365]. Примерно 33% случаев рака полового члена и до 90% раков анального канала у мужчин связаны с ВПЧ высокого онкогенного риска, в основном 16-го типа [402]. В марте 2022 г. опубликован обновленный вариант рекомендаций ЕАУ по раку полового члена, включающий результаты двух систематических обзоров по ВПЧ и раку полового члена. ВПЧ связан с развитием рака ротовой полости, ротоглотки и гортани примерно в 22,4, 4,4 и 3,5% случаев [403]. По данным систематических обзоров, распространенность ВПЧ в ротовой полости составляет 5,5–7,7%, а ВПЧ 16-го типа выявляется у 1–1,4% пациентов [404, 405].

3.14.2. Факторы риска

Факторы риска ВПЧ включают раннее начало половой жизни, большое количество партнеров, частые половые акты, курение и снижение иммунитета [406–410]. Встречаемость и распространенность ВПЧ значительно выше у мужчин, практикующих гомосексуальные контакты, по сравнению с гетеросексуалами [404, 407]. Распространенность ВПЧ в различных местах выше у лиц молодого возраста, ведущих активную половую жизнь, по сравнению с другими популяциями [406]. Постоянные половые привычки, обрезание и использование презервативов являются защитными факторами [396, 410–414]. Дополнительные факторы риска для орального пути передачи включают

прием алкоголя, плохую гигиену полости рта и особенности сексуального поведения (оральный и вагинальный секс) [404, 406]. По данным ряда исследований, положительный ВИЧ-статус, фимоз и наличие ВПЧ у партнера связаны с наличием ВПЧ в аногенитальной области и снижением его элиминации [411].

3.14.3. Пути передачи

ВПЧ обычно передается при прямом контакте с кожей или слизистыми. Самым частым путем передачи является вагинальный, оральный и анальный секс [408]. Кроме того, ВПЧ выявляется на поверхностях в медицинских учреждениях и общественных местах, что повышает вероятность заражения при контакте с кожей [415].

Для понимания всех путей передачи ВПЧ необходимо провести исследования по неполовым путям передачи и непенетративному сексу. На передачу ВПЧ также влияет генотип. Встречаемость ВПЧ 51-го и 52-го типов и распространенность ВПЧ 16-го и 18-го типов выше у мужчин в целом и мужчин группы высокого риска [408].

3.14.4. Элиминация

Время до элиминации ВПЧ составляет от 1,3 до 42,1 месяца [416]. Она зависит от генотипа ВПЧ, характеристик пациента и локализации образований [407, 411, 46]. ВПЧ 16-го типа является самым распространенным типом из группы высокого онкогенного риска и имеет самые низкие показатели регресса в различных локализациях [411].

3.14.5. Диагностика

В настоящее время не существует зарегистрированного метода выявления ВПЧ у мужчин. Рутинный анализ на ВПЧ или связанных с ним заболеваний у мужчин не рекомендуется. Необходимо проводить физикальное исследование для диагностики специфических образований. Кроме того, можно выполнить тест с уксусной кислотой для выявления субклинических изменений. При сомнениях в диагнозе или подозрении на малинизацию показана биопсия. Интрауретральные кондиломы встречаются относительно редко и, как правило, располагаются в дистальной части мочеугуса [417, 418]. Для диагностики интрауретральных бородавок или образований в мочевом пузыре проводится уретроцистоскопия [418]. При этом в литературе отсутствуют убедительные данные по применению инвазивных методов для выявления ВПЧ-ассоциированных интрауретральных образований. Подробные рекомендации по диагностике аногенитальных бородавок представлены в руководстве IUSTI [419].

3.14.6. Лечение заболеваний, связанных с вирусом папилломы человека

Примерно 90% ВПЧ-ассоциированных изменений не вызывают никаких проблем и проходят в течение двух лет. В случае развития аногенитальных бородавок требуется лечение для профилактики передачи ВПЧ и минимизации дискомфорта [419]. Из всех методов лечения только для хирургического удаления частота регресса достигает 100%.

3.14.6.1. Препараты для самостоятельного лечения

Пациенты могут самостоятельно использовать подофиллотоксин, салициловую кислоту, полифенон Е, 5-фторурацил и калия хлорид [419]. 5% крем с имиквимодом обеспечивает регресс бородавок на наружных половых органах или перианальной области у 50% пациентов без иммунодефицита [420], а также у больных с ВИЧ-инфекцией, которые получают высокоактивную антиретровирусную терапию [421]. В Кокрейновском обзоре РКИ подтверждена эффективность имиквимода по сравнению с плацебо в обеспечении полного регресса бородавок (ОР 4,03, 95% ДИ 2,03–7,99) [422]. Рекомендованная схема лечения включает нанесение 5% крема с имиквимодом на ночь 3 раза в неделю в течение 16 недель на все аногенитальные бородавки [419]. В РКИ, включавшем 502 пациента с генитальными и/или перианальными бородавками, показан полный регресс всех имеющихся и вновь появившихся бородавок у 57,2 и 56,3% пациентов при использовании 10% или 15% мази с синекатехинами соответственно по сравнению с 33,7% в группе плацебо [423]. Кроме того, использование 10% мази с синекатехинами после абляции образований СО₂-лазером позволяет снизить частоту ранних рецидивов [387]. Синекатехин наносится на бородавки 3 раза в сутки до их полного исчезновения, в течение максимум 16 недель. Показатели регресса для раствора и крема подофиллотоксина составляют 36–83 и 43–70% соответственно [419]. В систематическом обзоре и метаанализе подтверждена эффективность 0,5% раствора подофиллотоксина по сравнению с плацебо (ОР 19,86, 95% ДИ 3,88–101,65) [425]. Подофиллотоксин наносится самостоятельно

на образования 2 раза в сутки в течение 3 последовательных дней в неделю на протяжении 4–5 недель. В РКИ также показаны эффективность, безопасность и низкая стоимость 5% калия гидроксид в лечении генитальных бородавок у мужчин [426].

3.14.6.2. Методы лечения, применяемые врачом

Врачи могут проводить криотерапию (частота регресса – 79–88%, рецидива – 25–39%) и хирургическое лечение (частота регресса – 61–94%), включая иссечение, электрохирургию, электрокоагуляцию и лазерную терапию (частота регресса – 75%) [427, 428]. Данные методы обеспечивают регресс ВПЧ-ассоциированных образований практически в 100% случаев, но они не защищают от рецидива, поскольку не позволяют устранить невидимые ВПЧ-ассоциированные изменения [427, 428]. К настоящему времени не получено данных о более высокой эффективности какого-либо из методов. Тем не менее среди всех методов, включенных в систематический обзор и метаанализ, хирургическое лечение представляется наиболее эффективным, поскольку связано с минимальным риском рецидива [429].

3.14.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению аногенитальных бородавок

Резюме по данным литературы	УД
По данным Кокрейновского обзора РКИ, имиквимод превосходит плацебо в достижении полного регресса бородавок	1b
В РКИ показан полный регресс всех имеющихся и вновь появившихся бородавок при использовании 10% или 15% мази с синекатехинами у 57,2% и 56,3% пациентов соответственно по сравнению с 33,7% в группе плацебо	1b
В систематическом обзоре и метаанализе подтверждена эффективность 0,5% раствора подофиллотоксина по сравнению с плацебо	1b
В систематическом обзоре и метаанализе показано, что наиболее эффективным методом лечения, проводимым врачом, в отношении риска рецидива является хирургическое удаление	1a

Рекомендации	СР
Для лечения аногенитальных бородавок можно самостоятельно использовать 5% мазь с имиквимодом на ночь 3 раза в неделю в течение 16 недель (наносится на все образования)	Сильная
Для лечения аногенитальных бородавок можно самостоятельно использовать 10% или 15% мазь с синекатехинами 3 р/сут до полного исчезновения в течение максимум 16 недель (наносится на все образования)	Сильная
Для лечения аногенитальных бородавок можно самостоятельно использовать 0,5% раствор подофиллотоксина 2–3 р/сут в течение 3 последовательных дней в неделю на протяжении 4–5 недель	Сильная
Для лечения аногенитальных бородавок показана криотерапия или хирургическое лечение (иссечение, электрохирургия, электрокоагуляция и лазерная терапия) после информированной беседы с пациентом	Сильная

3.14.7. Обрезание для снижения распространенности вируса папилломы человека

Обрезание является простой хирургической операцией, которая снижает встречаемость ИППП, включая ВПЧ, сифилис и вирус простого герпеса 2-го типа [430]. В двух систематических обзорах и метаанализах показана обратная связь между обрезанием у мужчин и распространенностью ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний [414, 416]. Мужское обрезание рассматривается в качестве дополнительного профилактического мероприятия для снижения риска ВПЧ-ассоциированных заболеваний у мужчин и женщин, особенно в странах, в которых недоступны программы вакцинации против ВПЧ и скрининга рака шейки матки [416].

Резюме по данным литературы	УД
В двух систематических обзорах и метаанализах показана обратная связь между обрезанием у мужчин и распространенностью ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний	1a

Рекомендации	СР
Необходимо обсудить обрезание в качестве разовой профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний	Сильная

3.14.8. Терапевтическая вакцинация

К настоящему времени одобрены три вакцины против ВПЧ, но рутинная вакцинация проводится лишь в ряде стран, включая Австралию, Канаду, США и Австрию. Целью вакцинации мужчин является снижение заболеваемости раком анального канала и полового члена, а также головы и шеи [403, 431].

В систематическом обзоре (n = 5294) показана эффективность вакцинации против персистенции (в течение не менее 6 месяцев) аногенитальной инфекции ВПЧ 16-го типа в 46,9% случаев (28,6–60,8%) и персистенции инфекции в ротовой полости в 88% случаев (2–98%). Эффективность вакцины против анальной интраэпителиальной неоплазии II и III степени составляет 61,9% (21,4–82,8%) и 46,8% (20–77,9%) соответственно [403]. В систематическом обзоре не выявлено эффективности вакцины против пенильной интраэпителиальной неоплазии II и III степени, а также плоскоклеточного анального рака, рака полового члена, головы и шеи [403].

В исследовании III фазы, включавшем 180 мужчин, в котором оценивали потенциал рекомбинантной вакцины MVA E2 в лечении ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных изменений [432], получены перспективные результаты в отношении стимуляции иммунной системы против данных изменений, а также регресса уже имеющихся образований.

Резюме по данным литературы	УД
В литературе опубликованы единичные исследования по эффективности и безопасности терапевтической вакцинации у мужчин	2
Терапевтическая вакцинация против ВПЧ у мужчин обладает умеренной эффективностью против персистенции аногенитальной инфекции ВПЧ 16-го типа ((46,9% (28,6–60,8%)) и анальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (II степень: 61,9% (21,4–82,8%); III степень: 46,8% (20–77,9%))	1b

Рекомендации	СР
Вакцинация против ВПЧ показана мужчинам после хирургического удаления анальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени	Слабая

3.14.9. Профилактическая вакцинация

В систематическом обзоре и метаанализе показано, что вакцина обладает умеренной эффективностью в отношении ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний, вне зависимости от наличия ВПЧ у конкретного пациента. Эффективность вакцины выше у мужчин, не имевших в анамнезе ВПЧ [403]. Рекомендуется проводить раннюю вакцинацию мальчиков, чтобы получить оптимальное действие вакцины перед началом половой жизни [403]. В РКИ (n = 1124) отмечена высокая эффективность квадριвалентной вакцины по сравнению с плацебо в отношении персистенции ВПЧ 6-го, 11-го и 18-го типов [433]. Кроме того, вакцина вызывает сильный иммунный ответ, а также хорошо переносится. Нежелательные явления легкой степени включают боль и отек в месте инъекции [433]. Кроме того, в Кокрейновском обзоре подтверждена эффективность квадριвалентной вакцины против ВПЧ в профилактике заболеваний наружных половых органов и генитальных бородавок у мужчин [4345].

Несмотря на тот факт, что квадριвалентная вакцина одобрена к применению у мужчин молодого возраста в 2010 г., показатели вакцинации остаются низкими и составляют 10–15% [435]. Препятствия на пути к вакцинации включают низкую осведомленность о вакцине и ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, опасения в отношении безопасности и эффективности, экономические вопросы/стоимость, недооценку риска передачи ВПЧ при сексуальной активности [435]. Медицинские работники должны предоставлять доступную и понятную информацию по данным вопросам, чтобы информировать молодых мужчин и членов их семей о важности вакцинации для снижения риска развития некоторых видов злокачественных опухолей [435, 436].

Резюме по данным литературы	УД
Вакцина против ВПЧ эффективна для профилактики заболеваний наружных половых органов и генитальных бородавок у мужчин	1a
Вакцина против ВПЧ обладает умеренной эффективностью в отношении генитальных заболеваний, вне зависимости от наличия ВПЧ. Эффективность вакцины выше у мужчин, не имевших в анамнезе ВПЧ	1a
В систематическом обзоре выявлены различные проблемы для вакцинации против ВПЧ среди подростков и молодых мужчин, включая страх побочных эффектов, недостаток осведомленности по ВПЧ, расходы и изменения половой активности	1b
По данным интервенционного исследования, электронные сообщения повышают осведомленность среди студентов колледжей, но не увеличивают показатели вакцинации	2b

Рекомендации	СР
Ранняя вакцинация против ВПЧ показана мальчикам с целью получения оптимальной защиты, индуцированной вакциной, до начала половой жизни	Сильная
Для повышения осведомленности о вакцинации против ВПЧ среди молодых мужчин следует применять различные коммуникационные стратегии	Сильная

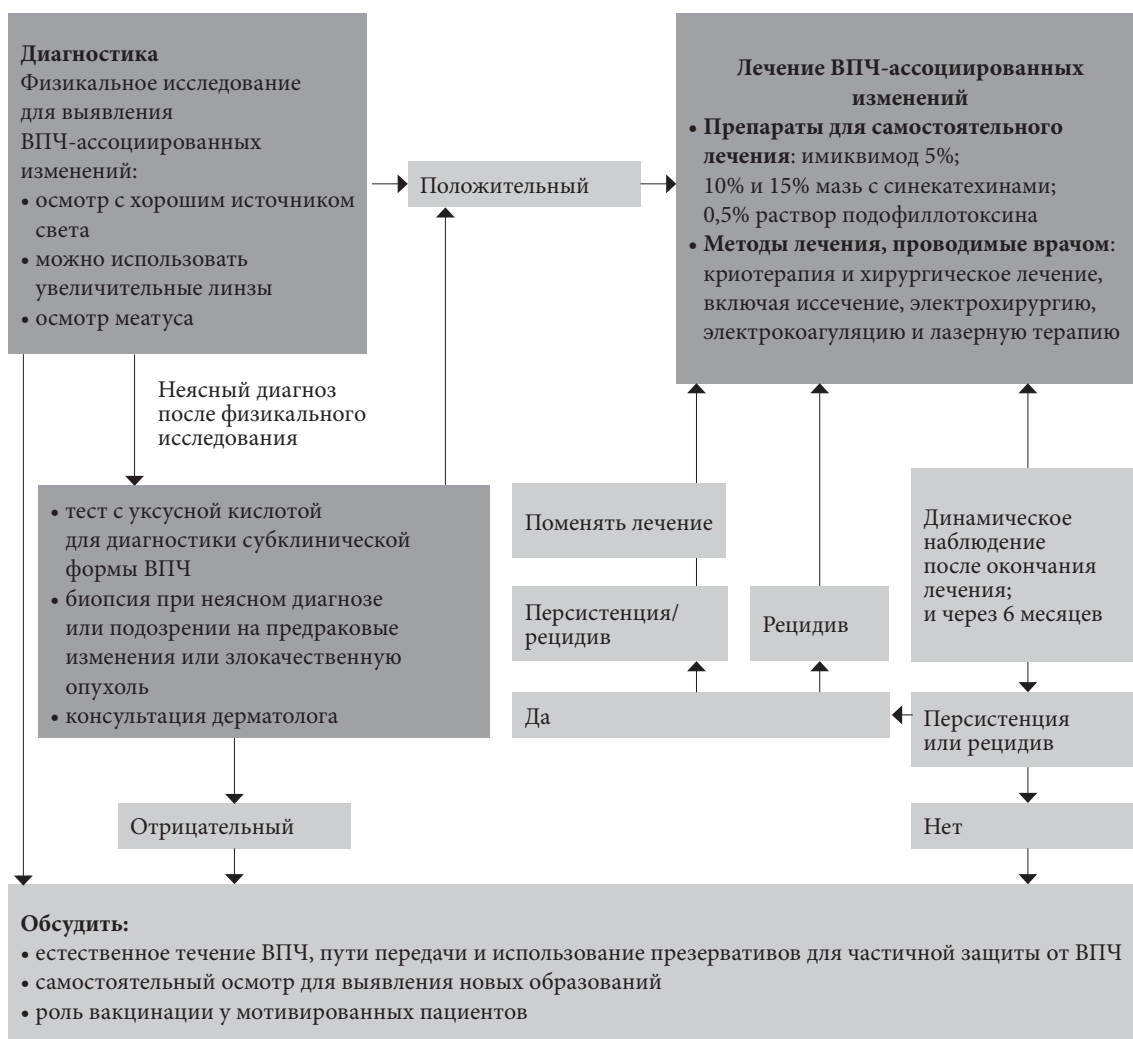


Рис. 3.3. Диагностический и лечебный алгоритм при вирусе папилломы человека у мужчин

3.15. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии

3.15.1. Общие принципы

3.15.1.1. Определение инфекционных осложнений

Европейский центр по профилактике и контролю над заболеваниями (ECDC) и CDC представили аналогичные критерии для оценки инфекционных осложнений [437, 438].

3.15.1.2. Неантибактериальные меры асептики

Разработаны различные неантибактериальные меры асептики для снижения риска раневой инфекции, многие из которых исторически стали рутинной частью операций. Эффективность мероприятий, изученных в РКИ, суммирована в Кокрейновских систематических обзорах по хирургическим ранам (<http://wounds.cochrane.org/news/reviews>). Урологи и клиники, в которых они работают, должны анализировать и проводить мониторинг мер поддержания асептики для снижения риска инфицированности патогенами самих пациентов (микробиом) и патогенами из внешней среды (нозокомиальные инфекции). Они включают использование правильных методов обработки и стерилизации инструментов, частое и тщательное мытье операционных и послеоперационных палат и дезинфекцию любых загрязнений. Хирургическая бригада должна готовиться к выполнению операции путем правильного мытья рук [439], использования соответствующей защитной одежды и поддержания асептики. Эти мероприятия следует продолжать в реанимации и палатах отделения.

Перед операцией пациентам необходимо принимать душ, хотя использование мыла с хлоргексидином не приносит дополнительной пользы [440]. Несмотря на доказательства низкого уровня, для удаления волосаного покрова лучше стричь волосы непосредственно перед разрезом, а не брить их [441]. Очистительные клизмы не рекомендуются, поскольку приносят не пользу, а вред [442, 443]. Согласно доказательствам низкого уровня, обработка кожи спиртовым раствором хлоргексидина эффективнее йодистых растворов в снижении риска раневой инфекции [444]. В исследованиях, посвященных инцизным пленкам, не показано снижения риска раневой инфекции [445].

3.15.1.3. Выявление бактериурии перед урологическими вмешательствами

Целью выявления бактериурии перед диагностическими и терапевтическими вмешательствами является снижение риска инфекционных осложнений путем устранения любой инфекции и оптимизации антибактериальной профилактики. В систематический обзор литературы включено 18 исследований, в которых сравнивали диагностическую точность различных индексных тестов (тест-полоски, автоматическая микроскопия, исследование методом dip-slide и проточная цитометрия) с посевом мочи в качестве стандарта сравнения [446]. Авторы пришли к выводу, что в настоящее время нельзя рекомендовать ни один из методов диагностики бактериурии у взрослых пациентов перед урологическими вмешательствами в качестве альтернативы посеву мочи [446].

3.15.1.4. Выбор препаратов

Урологи должны знать о локальной распространенности уропатогенов для каждого типа операций, профиле чувствительности и вирулентности, чтобы составить письменные рекомендации. В них необходимо охватить пять методов, определенных ECDC после систематического обзора литературы [447]. В идеале препарат для профилактики отличается от применяемых для лечения инфекции. Если риск раневой инфекции низкий или отсутствует, аминогликозиды (гентамицин) охватывают возможные уропатогены при СКФ >20 мл/мин; альтернативой являются цефалоспорины второго поколения [448]. При выборе препарата следует учитывать результаты недавно выполненного посева мочи, включая наличие полирезистентных штаммов, лекарственную аллергию, диарею, связанную с *C. difficile*, в анамнезе, принимаемые ранее антибиотики, признаки симптоматических ИМВП и уровень креатинина крови. Рабочая группа приняла решение не давать рекомендации по препаратам для каждого вмешательства, учитывая значительные различия в Европе и мире по уропатогенам, чувствительности и доступности препаратов.

3.15.2. Режимы профилактики при определенных процедурах и вопрос по данным литературы

При обновленном литературном поиске с февраля 2017 г. по июнь 2021 г. найдены РКИ, систематические обзоры и метаанализы, в которых изучали преимущества и недостатки антибактериальной профилактики перед отдельными урологическими вмешательствами. На основании опубликованных данных рабочая группа составила рекомендации по комплексному уродинамическому исследованию, цистоскопии, операциям по удалению камней (дистанционной ударно-волновой литотрипсии, уретероскопии и чрескожной нефролитотрипсии), трансуретральной резекции ПЖ и опухоли мочевого пузыря. Для нефрэктомии и простатэктомии доказательства имеют слишком низкий уровень, чтобы дать рекомендации в пользу антибактериальной профилактики или против нее. Общий вопрос по данным литературы был: позволяет ли антибактериальная профилактика снизить частоту симптоматических ИМВП в послеоперационном периоде после определенных вмешательств?

3.15.2.1. Комплексное уродинамическое исследование

При литературном поиске найден один Кокрейновский обзор по антибактериальной профилактике у женщин [449], включая три РКИ (n=325), в которых показано снижение риска бактериурии после исследования, но отсутствие различий в симптоматических ИМВП [449]. В предыдущий Кокрейновский обзор включено 9 РКИ (n = 973) с низким уровнем убедительности данных или неясным риском неточностей показано [450]. В четырех исследованиях описаны показатели ИМВП и не показано преимущества антибактериальной профилактики перед плацебо (ОР 0,73, 95% ДИ 0,52–1,03). По данным метаанализа 9 исследований, антибактериальная профилактика снижает риск бактериурии в послеоперационном периоде (ОР 0,35, 95% ДИ 0,22–0,56) [450].

3.15.2.2. Цистоскопия

При литературном поиске найдено три систематических обзора и метаанализ [451–453], а также одно дополнительное РКИ [454] по цистоскопии для удаления стента. Garcia-Perdomo и соавт. включили семь РКИ ($n = 3038$), в пяти из которых описаны показатели симптоматических ИМВП (данные умеренного качества), а в метаанализе показана эффективность антибактериальной профилактики (ОР 0,53, 95% ДИ 0,31–0,90; абсолютное снижение риска 1,3% (с 2,8 до 1,5%); число пациентов, которых необходимо пролечить, 74) [452]. Это преимущество не сохранялось при включении в метаанализ только двух исследований с низким риском неточностей. Sagey и соавт. проанализировали семь РКИ ($n = 5107$). В метаанализе, в который вошло шесть исследований, показано преимущество антибактериальной профилактики в снижении частоты симптоматической бактериурии (ОР 0,34, 95% ДИ 0,27–0,47; абсолютное снижение риска 3,4% (с 6 до 2,6%); число пациентов, которых необходимо пролечить, 28) [451]. Zeng и соавт. включили 20 РКИ и два квазирандомизированных исследования ($n = 7711$). Данные по симптоматическим ИМВП оценивались в 11 РКИ низкого качества. В метаанализе показано возможное преимущество антибактериальной профилактики [ОР (95% ДИ) 0,49 (0,28–0,86)] [453]. Тем не менее, по данным пяти РКИ, антибактериальная профилактика не снижает риск системных ИМВП по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [ОР (95% ДИ) 1,12 (0,38–3,32)]. Кроме того, она может повышать резистентность к антибиотикам [(ОР (95% ДИ) 1,73 (1,04–2,87))].

Учитывая низкий абсолютный риск ИМВП в развитых странах, большое количество выполняемых цистоскопий и высокий риск развития резистентности, рабочая группа настоятельно рекомендует не проводить антибактериальную профилактику перед уретроцистоскопией (гибкой или ригидной).

3.15.2.3. Операции при мочекаменной болезни

3.15.2.3.1. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия

При литературном поиске до ноября 2011 г. и октября 2012 г. найдено два систематических обзора и метаанализ соответственно по пациентам без бактериурии, которым проводилась дистанционная ударно-волновая литотрипсия [455, 456]. При последующем поиске включено еще одно РКИ [457]. Lu и соавт. проанализировали 9 РКИ ($n = 1364$) и не показали преимущества антибактериальной профилактики в снижении частоты фебрильной температуры или бактериурии после дистанционной литотрипсии [455]. Mrkobrada и соавт. включили 8 РКИ ($n = 940$) и также не выявили эффективности антибактериальной профилактики для снижения частоты фебрильной температуры или ИМВП по критериям исследования [456]. РКИ, проведенное Hsieh и соавт. ($n = 274$), имеет высокий риск неточностей. В нем не показано снижения частоты фебрильной температуры в течение недели после дистанционной ударно-волновой литотрипсии при однократном приеме левофлоксацина 500 мг и отсутствовали различия в частоте бактериурии [457]. В другом РКИ ($n=600$) с серьезным риском искажений не выявлено различий в ИМВП и положительном посеве мочи через 2 недели при использовании 200 мг офлоксацина в течение 3 дней после уретероскопии по сравнению с плацебо [457a].

Относительно больных с бактериурией или высоким риском осложнений, в РКИ сравнивали офлоксацин или триметоприм/сульфаметоксазол в течение 3 дней до операции и 4 дней после нее у 56 пациентов с мочеточниковыми стентами [458]. Авторы не обнаружили различий в частоте симптоматических ИМВП и бактериурии через 7 дней после дистанционной ударно-волновой литотрипсии.

3.15.2.3.2. Уретероскопия

При литературном поиске до июня 2017 г. найден один обновленный систематический обзор и метаанализ, включавшие 4591 пациентов [459]. По данным метаанализа, частота послеоперационной пиурии и бактериурии были ниже у пациентов, получавших антибактериальную профилактику (ОШ: 0,42, 95% ДИ 0,25–0,69 и ОШ: 0,25, 95% ДИ 0,11–0,58 соответственно). В 5 исследованиях, в которых оценивали частоту фебрильной ИМВП, не выявлено различий в показателях в зависимости от проведения антибактериальной профилактики (да или нет – ОШ: 0,82, 95% ДИ 0,40–1,67). Тем не менее, в группе профилактики была выше частота фебрильной температуры (ОШ: 1,75, 95% ДИ 1,22–1,50). При анализе подгрупп по типу профилактики не показано различий между однократным приемом препарата внутрь или внутривенным введением [459].

В РКИ, посвященном сравнению различных схем антибактериальной профилактики на основе ципрофлоксацина в отношении риска ССВО после уретероскопии, не выявлено различий, включая группу отсутствия профилактики [460]. При этом отсутствие антибактериальной профи-

лактики у больных с размером камня $>200 \text{ мм}^2$ связано с более высоким риском ССВО [460]. В другом РКИ, в котором сравнивали двукратный пероральный прием 3 г фосфомицина трометамин перед уретероскопией со стандартными препаратами, не показано различий в частоте ИМВП, бактериурии и фебрильной температуры [461].

Члены рабочей группы считают, что, несмотря доказательства низкого уровня об отсутствии эффективности антибактериальной профилактики в снижении риска ИМВП, врачи и пациенты предпочли бы проводить профилактику для предотвращения развития пиелонефрита или сепсиса. В идеале необходимо провести тщательно спланированное исследование.

3.15.2.3.3. Перкутанная нефролитотрипсия

При поиске до апреля 2019 г. найден самый крупный систематический обзор и метаанализ, включавший 13 сравнительных исследований ($n = 1549$) по антибактериальной профилактике перед перкутанной нефролитотрипсией [462]. По сравнению с однократным введением, предоперационная антибактериальная терапия позволяет снизить частоту сепсиса и фебрильной температуры (ОШ 0,31, 95% ДИ 0,20–0,50 и ОШ 0,26, 95% ДИ 0,14–0,48 соответственно) [462]. Аналогично, частота положительного посева мочи из лоханки и камня ниже при проведении предоперационной терапии. При этом авторы не выявили различий в частоте сепсиса в зависимости от проведения терапии после операции, хотя в случае назначения антибиотиков фебрильная температура наблюдалась чаще [462].

В четырех РКИ с низким риском неточностей сравнивали различные режимы антибактериальной профилактики перед перкутанной нефролитотрипсией [463–466]. Seyrek и соавт. сравнивали частоту ССВО у 191 пациента, которые получали комбинацию сульбактама/ампициллина или цефуроксим. Авторы не выявили различий в показателях ССВО или уро-сепсиса [463]. Tuzel и соавт. сравнивали однократное введение цефтриаксона и комбинацию цефтриаксона и цефалоспоринового третьего поколения до удаления нефростомы (в среднем через 3 дня) у 73 пациентов. Они не обнаружили различий в частоте инфекционных осложнений между двумя режимами [464]. Taken и соавт. сравнивали введение 1 г цефтриаксона и 1 г цефазолина за 30 минут до операции с продолжением терапии до удаления нефростомы. Между группами не выявлено различий в частоте ССВО или сепсиса [466]. Otag и соавт. оценивали внутривенное введение ципрофлоксацина 200 мг и 2 г цефотаксима за 30 минут и в течение 12 часов после операции. Фебрильная температура чаще наблюдалась в группе цефотаксима [465]. Следует отметить, что эти данные имеют высокий риск искажений, а также в публикациях не представлены показатели послеоперационных ИМВП. В этих исследованиях получены данные умеренного качества о том, что для профилактики симптоматической ИМВП после перкутанной нефролитотрипсии достаточно однократного введения антибиотика.

3.15.2.4. Трансуретральная резекция предстательной железы

В литературе опубликован систематический обзор 39 РКИ, в который включены исследования до 2009 г. [467]. При обновленном поиске до февраля 2017 г. не найдено дополнительных важных исследований. Из 39 публикаций, проанализированных Dahm и соавт., в шести исследованиях ($n = 1666$) оценивали риск септических явлений, в 17 описывали фебрильную температуру после операции и во всех 39 определяли бактериурию. В группе антибактериальной профилактики относительное снижение риска септических явлений по сравнению с плацебо составило 0,51 (95% ДИ 0,27–0,96), абсолютное снижение риска – 2% (с 3,4 до 1,4%), с числом пациентов, которых необходимо пролечить, 50. Снижение риска фебрильной температуры составило 0,64 (95% ДИ 0,55–0,75), а бактериурии – 0,37 (95% ДИ 0,32–0,41).

3.15.2.5. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря

При литературном поиске найден один систематический обзор [468], в который включено семь исследований ($n = 1725$). Антибактериальная профилактика не оказывает влияния на риск ИМВП [ОШ (95% ДИ) 1,55 (0,73–3,31)] и бессимптомной бактериурии после операции [ОШ (95% ДИ) 0,43 (0,18–1,04)] [468]. Авторы не проводили анализа подгрупп в зависимости от факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений, например размера опухоли. Только в одном из трех исследований оценивались факторы риска развития ИМВП и большинство параметров изучались не более, чем в одной публикации.

В РКИ ($n = 100$), посвященном сравнению приема фосфомицина внутрь (3 г на ночь перед операцией) и внутривенного введения цефокситина 2 г (за 30 минут до и через 24 часа после опера-

ции) показана не меньшая эффективность фосфомицина в профилактике ИМВП, даже у пациентов с более высоким риском осложнений [469].

Члены рабочей группы пришли к выводу о целесообразности рекомендаций слабой степени по проведению антибактериальной профилактики перед трансуретральной резекцией опухоли мочевого пузыря для пациентов с высоким риском развития сепсиса.

3.15.2.6. Мидуретральные слинги

В систематическом обзоре и метаанализе найдено одно исследование, посвященное оценке роли антибактериальной профилактики при установке мидуретрального слинга [470]. Исследование было приостановлено из-за низкой частоты инфекционных осложнений при первом запланированном промежуточном анализе. Оно включало 29 женщин в группе профилактики (цефазолин) и 30 в группе плацебо. Общий период наблюдения составил 6 месяцев. Между группами не наблюдалось различий в частоте раневой инфекции [1 (3,3%) и 0 (0%)] или бактериурии [3 (10%) и 1 (3,5%)] [470].

3.15.2.7. Абляция опухоли почки

В систематический обзор, опубликованный в 2018 г., включено 51 исследование ($n = 6952$) [471]. Инфекционные осложнения описаны в 74 случаях, включая фебрильную температуру (60,8%), абсцесс (21,6%) и ИМВП (8,1%). Антибактериальная профилактика проводилась в 5,4% случаев, однако из-за отсутствия описания результатов нельзя оценить ее влияние на инфекционные осложнения.

3.15.2.8. Трансректальная биопсия предстательной железы

3.15.2.8.1. Промежностная биопсия предстательной железы

В 7 исследованиях, в которые входили 1330 мужчин, сравнивали трансректальную и промежностную биопсию. После промежностной биопсии инфекционные осложнения развились у 22/673 (0,4%) пациентов по сравнению с 37/657 (1,1%) больных после трансректальной биопсии (ОР 1,81, 95% ДИ 1,09–3,00) [472]. Кроме того, в систематическом обзоре, включавшем 165 исследований ($n = 162\,577$), частота сепсиса после промежностной и трансректальной биопсии составила 0,1 и 0,9% соответственно [473]. Наконец, по данным популяционного исследования, проведенного в Великобритании ($n = 73\,630$), повторная госпитализация после промежностной и трансректальной биопсии потребовалась в 1,0 и 1,4% случаев соответственно [474]. Согласно опубликованным данным, несмотря на возможные логистические трудности, промежностная биопсия выглядит более предпочтительной. К настоящему времени не проводилось РКИ, в которых бы оценивали различные схемы антибактериальной профилактики для промежностной биопсии ПЖ.

3.15.2.8.2. Трансректальная биопсия предстательной железы

В метаанализе 8 исследований, которые включали 1786 мужчин, выявлено, что подготовка прямой кишки повидон-йодом перед биопсией в сочетании с антибактериальной профилактикой позволяет снизить частоту инфекционных осложнений (ОР 0,55, 95% ДИ 0,41–0,72) [472]. В другом РКИ не показано эффективности дезинфекции перианальной кожи [475], но подготовка прямой кишки повидон-йодом перед биопсией эффективнее его введения после биопсии [476].

В метаанализе четырех исследований, которые включали 671 пациента, оценивали пользу от очистительной клизмы перед трансректальной биопсией. Результаты не показали различий в частоте инфекционных осложнений (отношение риска (ОР) 0,96, 95% ДИ 0,64–1,54) [472].

В метаанализе 26 РКИ ($n = 3857$) не показано, что перипростатическое введение местных анестетиков связано с повышением риска инфекционных осложнений (ОР 1,07; 95% ДИ 0,77–1,48) [472]. По данным метаанализа 9 РКИ ($n = 2230$), частота инфекционных осложнений при использовании расширенной схемы для биопсии не отличается от показателей для стандартной схемы (ОР 0,80; 95% ДИ 0,53–1,22) [472]. В другом метаанализе не выявлено различий в частоте инфекционных осложнений в зависимости от типа насадки для иглы (одноразовая или многоразовая), типа иглы (коаксиальная и стандартная), размера иглы (толстая и тонкая) и количества точек введения анестетика для перипростатического блока (стандартное и расширенное) [472].

В метаанализе 11 исследований, в которые вошло 1753 пациента, показано снижение частоты инфекционных осложнений после биопсии в группе антибактериальной профилактики по сравнению с плацебо-контролем (ОР 0,56, 95% ДИ 0,40–0,77) [477].

Для профилактики чаще всего используют фторхинолоны, однако их неправильное и избыточное применение привело к увеличению резистентности. Кроме того, Европейская комиссия ввела строгие регуляторные нормы по применению фторхинолонов для антибактериальной профилактики перед операциями, включая биопсию ПЖ [121].

Авторы систематического обзора и метаанализа по антибактериальной профилактике инфекционных осложнений после биопсии ПЖ пришли к выводу, что в странах, в которых можно использовать фторхинолоны, рекомендуется назначать их на 24 часа, а в случае резистентности к фторхинолонам показана терапия по результатам посева или расширенная профилактика (комбинация двух и более различных классов антибиотиков) [477]. В странах, в которых фторхинолоны запрещены, можно использовать цефалоспорины и аминогликозиды. В метаанализе двух РКИ получены сопоставимые показатели инфекционных осложнений [477]. Согласно результатам метаанализа трех РКИ, фосфомицин превосходит по эффективности фторхинолоны (ОР 0,49, 95% ДИ 0,27–0,87), но необходимо критически оценивать его рутинное применение, учитывая серьезные инфекционные осложнения, описанные в нерандомизированных исследованиях [478]. Кроме того, можно проводить расширенную профилактику без фторхинолонов, но к настоящему времени не определена стандартная комбинация. Наконец, рекомендуется проводить таргетную профилактику на основании результатов мазка из прямой кишки/посева кала, но в литературе отсутствуют РКИ, посвященные другим препаратам, кроме фторхинолонов. На рис. 3.4 представлена схема для снижения инфекционных осложнений после биопсии ПЖ.

3.15.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике

Резюме по данным литературы	УД
В четырех из семи РКИ описаны показатели симптоматических ИМВП после комплексного уродинамического исследования, и в них не показано различий между антибактериальной профилактикой и плацебо	1b
В метаанализе пяти исследований умеренного качества показана эффективность антибактериальной профилактики для снижения частоты симптоматических ИМВП после цистоскопии, однако при включении в метаанализ только двух исследований с низким риском неточностей различия отсутствуют	1a
В двух метаанализах не выявлено преимуществ антибактериальной профилактики для снижения частоты фебрильной температуры и бактериурии или ИМВП по критериям исследования после дистанционной ударно-волновой литотрипсии у пациентов без бактериурии	1a
В двух метаанализах не выявлено преимуществ антибактериальной профилактики для снижения частоты симптоматических ИМВП после уретероскопии, однако она снижает риск бактериурии	1a
В метаанализе пяти РКИ умеренного качества показано, что антибактериальная профилактика снижает частоту ИМВП после перкутанной нефролитотрипсии	1a
Авторы двух РКИ пришли к выводу, что однократного введения антибиотика достаточно для профилактики симптоматических ИМВП после перкутанной нефролитотрипсии	1b
Авторы систематического обзора 39 РКИ пришли к выводу, что антибактериальная профилактика снижает частоту симптоматических ИМВП после перкутанной нефролитотрипсии	1b
В систематическом обзоре двух РКИ не выявлено преимуществ антибактериальной профилактики для трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря	1b
В метаанализе семи исследований (n = 1330) показано снижение частоты инфекционных осложнений в группе промежностной биопсии по сравнению с трансректальной биопсией	1a
В метаанализе 8 исследований (n = 1786) показано, что подготовка прямой кишки пovidон-йодом перед биопсией в сочетании с антибактериальной профилактикой позволяет снизить частоту инфекционных осложнений	1a
В метаанализе 11 исследований (n = 1753) показано снижение частоты инфекционных осложнений после биопсии в группе антибактериальной профилактики по сравнению с плацебо-контролем	1a

Рекомендации	СР
Антибактериальная профилактика не показана для снижения риска симптоматических ИМВП для следующих вмешательств: • комплексное уродинамическое исследование; • цистоскопия; • дистанционная ударно-волновая литотрипсия.	Сильная
Антибактериальная профилактика показана для снижения риска симптоматических ИМВП после уретероскопии	Слабая
Необходимо однократно вводить профилактическую дозу антибиотика для снижения риска симптоматических ИМВП после перкутанной нефролитотрипсии	Сильная
Антибактериальная профилактика показана для снижения риска симптоматических ИМВП после трансуретральной резекции ПЖ	Сильная
Антибактериальная профилактика показана для снижения риска симптоматических ИМВП после трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря у пациентов группы высокого риска	Слабая
Для снижения риска инфекционных осложнений рекомендуется выполнять промежностную биопсию ПЖ	Сильная
Перед промежностной биопсией необходимо проводить дезинфекцию кожи промежности	Сильная
Перед трансректальной биопсией необходимо проводить дезинфекцию прямой кишки повидон-йодом	Сильная
Согласно окончательному решению Европейской комиссии по ЕМЕА/Н/А-31/1452, фторхинолоны не показаны для профилактики при биопсии ПЖ	Сильная
Перед трансректальной биопсией ПЖ рекомендуется проводить таргетную профилактику на основании результатов мазка из прямой кишки/посева кала, усиленную профилактику (два и более препарата различных групп) или использовать альтернативные препараты (фосфомицина трометамол, цефалоспорины, аминогликозиды)	Слабая

Таблица 3.12. Рекомендации по предоперационной антибактериальной профилактике для урологических вмешательств

Как указано в разделе 3.15.1.4, рабочая группа приняла решение не давать рекомендации по специфическим препаратам для отдельных вмешательств, и приведенные ниже препараты являются лишь возможными вариантами. Урологи должны выбирать препараты для профилактики в зависимости от локальной встречаемости уропатогенов при каждом типе вмешательства, чувствительности и вирулентности.

Вмешательство	Рекомендованная профилактика	Препарат
Комплексное уродинамическое исследование	Нет	–
Цистоскопия	Нет	
Дистанционная литотрипсия	Нет	
Уретероскопия	Да	ТМП ТМП-сульфаметоксазол Цефалоспорины второго или третьего поколения Аминопенициллин в сочетании с ингибитором бета-лактамаз
Чрескожная нефролитотрипсия	Да (однократно)	
Трансуретральная резекция предстательной железы	Да	
Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря	Да, у пациентов с высоким риском развития сепсиса	
Трансректальная биопсия предстательной железы	Да	1. Таргетная профилактика – на основании мазка из прямой кишки или посева кала 2. Усиленная профилактика (два и более препарата различных групп)* 3. Альтернативные препараты: • фосфомицина трометамол (3 г перед биопсией и 3 г через 24–48 часов после биопсии) • цефалоспорины (цефтриаксон 3 г в/м; цефиксим 400 мг внутрь в течение 3 дней, начиная за 24 часа до биопсии) • аминогликозиды (гентамицин 3 мг/кг в/в; амикацин 15 мг/кг в/м)

* Обратите внимание, что второй вариант не соответствует стратегии рационального применения антибиотиков.

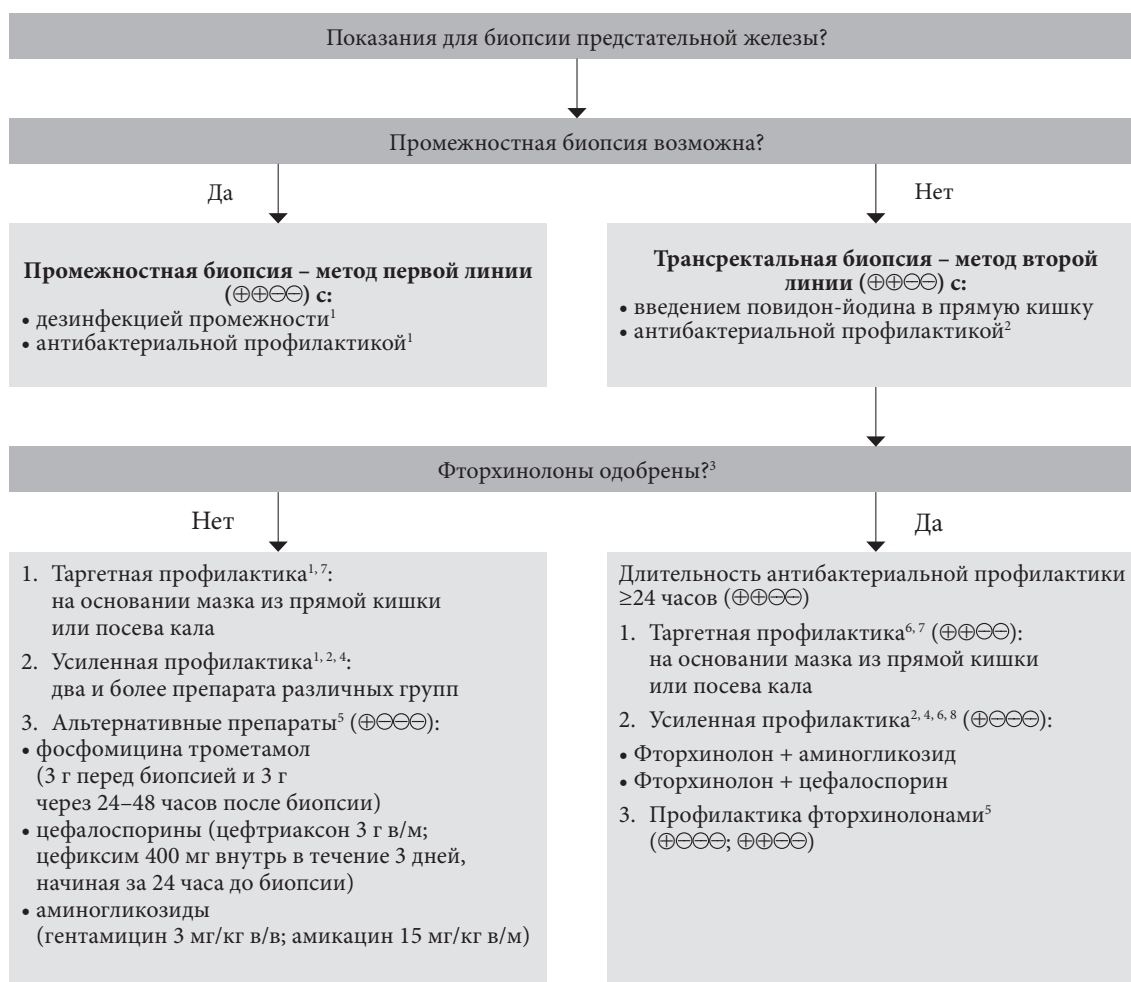


Рис. 3.4. Схема для снижения инфекционных осложнений после биопсии ПЖ

Предлагаемый алгоритм для снижения постбиопсийных осложнений

1. Не опубликовано РКИ, но мероприятия целесообразны.
2. Необходимо учитывать локальные показатели устойчивости к антибиотикам.
3. Запрещены Европейской комиссией из-за побочных эффектов.
4. Противоречит стратегии рационального применения антибиотиков.
5. Фосфомицина трометамол (три РКИ), цефалоспорины (два РКИ), аминогликозиды (два РКИ).
6. Только в одном РКИ сравнивали таргетную и усиленную профилактику.
7. Вначале предлагалось использовать альтернативные антибиотики в случае резистентности к фторхинолонам.
8. Различные схемы: фторхинолоны + аминогликозиды (три РКИ); фторхинолоны + цефалоспорины (одно РКИ).
9. Значительно уступает по эффективности таргетной и усиленной профилактике.

Уровни доказательств GRADE, используемые рабочей группой. Высокий уровень доказательств (⊕⊕⊕⊕): есть большая уверенность в том, что истинный эффект близок к предполагаемому. Средний уровень доказательств (⊕⊕⊕⊕): существует умеренная уверенность в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, будет близок к предполагаемому, но есть вероятность, что он существенно отличается. Низкий уровень доказательств (⊕⊕⊕⊕): в оценочном эффекте имеется ограниченный эффект: истинный эффект может существенно отличаться от оценочного. Очень низкий уровень доказательств (⊕⊕⊕⊕): уверенность в оценке эффекта очень мала: истинный эффект, вероятно, будет существенно отличаться от предполагаемого. Рисунок адаптирован из Pilatz и соавт. [479] с разрешения Elsevier.

4. Литература

1. Radmayr, C., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477258/>
2. Blok, B., et al. EAU Guidelines on Neuro-urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
<https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/>
3. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
4. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
5. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
6. Horan, T.C., et al. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control, 2008. 36: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538699/>
7. Rubin, R.H., et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis, 1992. 15 Suppl 1: S216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1477233/>
8. Rubin, R.H., et al. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. Taukirchen, Germany., 1993: 240. [No abstract available].
9. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Uncomplicated Urinary Tract Infections — Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. 2015.
<https://www.fda.gov/media/129531/download>
10. U.S. Department of Health and Human Services, F.a.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry 2018.
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/complicated-urinary-tractinfections-developing-drugs-treatment>
11. Johansen, T.E., et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018988/>
12. Singer, M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016. 315: 801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903338/>
13. Bell, B.G., et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis, 2014. 14: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405683/>
14. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>
15. Hulscher, M.E., et al. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. Lancet Infect Dis, 2010. 10: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185095/>
16. Goff, D.A., et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. Lancet Infect Dis, 2017. 17: e56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866945/>
17. Dellit, T.H., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis, 2007. 44: 159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17173212/>
18. Davey, P., et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 2: CD003543.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178770/>

19. Cefai, C., et al. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. NICE Guidelines, 2015.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>
20. Schuts, E.C., et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2016. 16: 847.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947617/>
21. Hermanides, H.S., et al. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. *Clin Infect Dis*, 2008. 46: 703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18230045/>
22. Spoorenberg, V., et al. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. *Clin Infect Dis*, 2014. 58: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24158412/>
23. Lutay, N., et al. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *J Clin Invest*, 2013. 123: 2366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728172/>
24. Hansson, S., et al. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II--Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *BMJ*, 1989. 298: 856.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2497823>
25. Cai, T., et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not to treat? *Clin Infect Dis*, 2012. 55: 771.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22677710/>
26. Nicolle, L.E., et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005. 40: 643.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714408/>
27. Kass, E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians*, 1956. 69: 56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13380946/>
28. Gleckman, R., et al. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol*, 1979. 9: 596.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/383746/>
29. Warren, J.W., et al. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis*, 1982. 146: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6815281/>
30. Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins., 1997.
31. Koves, B., et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Metaanalysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754533/>
32. Tencer, J. Asymptomatic bacteriuria--a long-term study. *Scand J Urol Nephrol*, 1988. 22: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3387908/>
33. Asscher, A.W., et al. The clinical significance of asymptomatic bacteriuria in the nonpregnant woman. *J Infect Dis*, 1969. 120: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5803281/>
34. Elder, H.A., et al. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1971. 111: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
35. Elder, H.A., et al. Use of sulfasymazine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*, 1966. 6: 142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4862162/>
36. Gold, E.M., et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1966. 27: 206.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5325600/>
37. Kass, E.H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Intern Med*, 1962. 56: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14454174/>
38. Kincaid-Smith, P., et al. Bacteriuria in Pregnancy. *Lancet*, 1965. 1: 395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14238090/>
39. Little, P.J. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet*, 1966. 2: 925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4162367/>

40. Mulla, N. Bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1960. 16: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14425118/>
41. Pathak, U.N., et al. Bacteriuria of pregnancy: results of treatment. *J Infect Dis*, 1969. 120: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5816817/>
42. Robertson, J.G., et al. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1968. 75: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5635245/>
43. Thomsen, A.C., et al. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet*, 1987. 1: 591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2881132/>
44. Williams, G.L., et al. Urinary concentrating ability in women with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Br Med J*, 1969. 3: 212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5792611/>
45. Wren, B.G. Subclinical renal infection and prematurity. *Med J Aust*, 1969. 2: 596.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5388374/>
46. Kazemier, B.M., et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2015. 15: 1324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255208/>
47. Christopher, L.J., et al. A trial of hippuramine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. *Ir J Med Sci*, 1969. 8: 331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5806178/>
48. Reeves, D.S. Laboratory and clinical studies with sulfametopyrazine as a treatment for bacteriuria in pregnancy. *J Antimicrob Chemother*, 1975. 1: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1100589/>
49. Whalley, P.J., et al. Short-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1977. 49: 262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/320525/>
50. Bint, A., et al. A comparative trial of pivmecillinam and ampicillin in bacteriuria of pregnancy. *Infection*, 1979. 7: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/232697/>
51. Harris, R.E., et al. Single-dose antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1982. 59: 546.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7070725/>
52. Bailey, R.R., et al. Comparison of single dose with a 5-day course of co-trimoxazole for asymptomatic (covert) bacteriuria of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1983. 23: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6606421/>
53. Masterton, R.G., et al. Single-dose amoxycillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium - a controlled clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 1985. 92: 498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3888250/>
54. Pedler, S.J., et al. Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteriuria during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985. 27: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4004191/>
55. Campbell-Brown, M., et al. Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987. 294: 1579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3113538/>
56. Pregazzi, R., et al. [Single-dose antibiotic therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Results and complications]. *Minerva Ginecol*, 1987. 39: 289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3601207/>
57. Gerstner, G.J., et al. Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin. *Gynecol Obstet Invest*, 1989. 27: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2659442/>
58. Olsen, L., et al. Single-dose versus six-day therapy with sulfamethizole for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. A prospective randomised study. *Dan Med Bull*, 1989. 36: 486.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2680315/>
59. Thomsen, H., et al. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. *Infection*, 1990. 18 Suppl 2: S94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2286469/>

60. Bayrak, O., et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysf*, 2007. 18: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941068/>
61. Estebanez, A., et al. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin- clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009. 28: 1457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19768649/>
62. Lumbiganon, P., et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2009. 113: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19155904/>
63. Widmer, M., et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD000491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26560337/>
64. Zhanel, G.G., et al. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis*, 1991. 13: 150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2017615/>
65. Harding, G.K., et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med*, 2002. 347: 1576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12432044/>
66. Mody, L., et al. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA*, 2014. 311: 844.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24570248/>
67. Boscia, J.A., et al. Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women. *JAMA*, 1987. 257: 1067.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3806896/>
68. Abrutyn, E., et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med*, 1994. 120: 827.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818631/>
69. Abrutyn, E., et al. Does treatment of asymptomatic bacteriuria in older ambulatory women reduce subsequent symptoms of urinary tract infection? *J Am Geriatr Soc*, 1996. 44: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8600199/>
70. Nicolle, L.E., et al. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. *Am J Med*, 1987. 83: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3300325/>
71. Nicolle, L.E. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*, 1997. 11: 647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9378928/>
72. Silver, S.A., et al. Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2009. 20: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119801/>
73. Trautner, B.W. Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. *Nat Rev Urol*, 2011.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22143416/>
74. Nicolle, L.E., et al. Bacteriuria in elderly institutionalized men. *N Engl J Med*, 1983. 309: 1420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6633618/>
75. Potts, L., et al. A double-blind comparative study of norfloxacin versus placebo in hospitalised elderly patients with asymptomatic bacteriuria. *Arch Gerontol Geriatr*, 1996. 23: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15374159/>
76. Renneberg, J., et al. Single-day treatment with trimethoprim for asymptomatic bacteriuria in the elderly patient. *J Urol*, 1984. 132: 934.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6387184/>
77. Ouslander, J.G., et al. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? *Ann Intern Med*, 1995. 122: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
78. Moradi, M., et al. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J*, 2005. 2: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17629893/>
79. Amari, E.B.E., et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dialysis Transpl*, 2011. 26: 4109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21592976/>
80. Green, H., et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: Retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013. 32: 127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918514/>

81. Origuen, J., et al. Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. *Am J Transplant*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088545/>
82. Nicolle, L.E. Urinary tract infections in patients with spinal injuries. *Curr Infect Dis Rep*, 2014. 16: 390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445675/>
83. Wullt, B., et al. Bladder, bowel and bugs--bacteriuria in patients with intestinal urinary diversion. *World J Urol*, 2004. 22: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15309491/>
84. Darouiche, R.O., et al. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis*, 2005. 41: 1531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16231269/>
85. Sunden, F., et al. *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J Urol*, 2010. 184: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483149/>
86. Bonkat, G., et al. Microbial biofilm formation and catheter-associated bacteriuria in patients with suprapubic catheterisation. *World J Urol*, 2013. 31: 565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926265/>
87. Tenke, P., et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2008. 31 Suppl 1: S68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18006279/>
88. Cooper, F.P., et al. Policies for replacing long-term indwelling urinary catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 7: CD011115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457774/>
89. Dasgupta, R., et al. Preoperative antibiotics before endourologic surgery: current recommendations. *J Endourol*, 2009. 23: 1567.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19785548/>
90. Sobel, J.D., et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*, 2000. 30: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619727/>
91. Grabe, M., et al. The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. *Scand J Urol Nephrol*, 1984. 18: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6202000/>
92. Grabe, M., et al. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. *Eur J Clin Microbiol*, 1987. 6: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3569248/>
93. Cafferkey, M.T., et al. Antibiotics for the prevention of septicaemia in urology. *J Antimicrob Chemother*, 1982. 9: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7107549/>
94. Murphy, D.M., et al. Bacteraemia during prostatectomy and other transurethral operations: influence of timing of antibiotic administration. *J Clin Pathol*, 1984. 37: 673.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6725613/>
95. Chong, J.T., et al. Pre-procedural antibiotics for endoscopic urological procedures: Initial experience in individuals with spinal cord injury and asymptomatic bacteriuria. *J Spinal Cord Med*, 2015. 38: 187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621035/>
96. Cordero-Ampuero, J., et al. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clin Orthopaed Rel Res*, 2013. 471: 3822.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430723/>
97. Sousa, R., et al. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? *Clin Infect Dis*, 2014. 59: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24723280/>
98. Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon*, 2003. 49: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601337/>
99. Wagenlehner, F.M., et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21776311/>
100. Stamm, W.E., et al. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*, 1993. 329: 1328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8413414/>

101. Foxman, B., et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol*, 2001. 54: 710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438412/>
102. van Buul, L.W., et al. The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure. *J Am Med Dir Assoc*, 2018. 19: 757.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910137/>
103. Bent, S., et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*, 2002. 287: 2701.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020306/>
104. Bradbury, S.M. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract*, 1988. 38: 363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3256648/>
105. Lifshitz, E., et al. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med*, 2000. 160: 2537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10979067/>
106. Fihn, S.D. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med*, 2003. 349: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12867610/>
107. Foxman, B., et al. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am*, 2003. 17: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12848468/>
108. Falagas, M.E., et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Infect*, 2009. 58: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19195714/>
109. Gagyor, I., et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ*, 2015. 351: h6544.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698878/>
110. Vik, I., et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med*, 2018. 15: e1002569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763434/>
111. Kronenberg, A., et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*, 2017. 359: j4784.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113968/>
112. Wagenlehner, F.M., et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double- Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int*, 2018. 101: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231252/>
113. Gupta, K., et al. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med*, 2007. 167: 2207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998493/>
114. Lecomte, F., et al. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin*, 1997. 19: 399.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X96802095>
115. Nicolle, L.E. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*, 2000. 46 Suppl 1: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11051622/>
116. Huttner, A., et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother*, 2015. 70: 2456.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066581/>
117. Gupta, K., et al. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19: 554.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12135847/>
118. Warren, J.W., et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*, 1999. 29: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10589881/>

119. Hooton, T.M., et al. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA*, 2012. 307: 583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318279/>
120. Hooton, T.M., et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *Jama*, 2005. 293: 949.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728165/>
121. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Quinolone and fluoroquinolone Article-31 referral, 2019.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disablingpotentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf
122. Vazquez, J.C., et al. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD002256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908537/>
123. Wagenlehner, F.M., et al. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2011. 38 Suppl: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019184/>
124. Geerts, A.F., et al. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013. 69: 1701.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660771/>
125. Hooton, T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*, 2001. 17: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11295405/>
126. van Haarst, E.P., et al. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology*, 2001. 57: 1068.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377307/>
127. Hooton, T.M., Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women, in EAU/International Consultation on Urological Infections. T, K.G. Naber, A.J. Schaeffer, C.F. Hynes & et al., Editors. 2010, European Association of Urology: The Netherlands.
128. Adatto, K., et al. Behavioral factors and urinary tract infection. *JAMA*, 1979. 241: 2525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/439337/>
129. Lumsden, L., et al. Effects of an educational intervention on the rate of recurrent urinary tract infections in selected female outpatients. *Women Health*, 1985. 10: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3984360/>
130. Hooton, T.M., et al. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 2018. 178: 1509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285042/>
131. Chen, Y.Y., et al. Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J*, 2021. 32: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564121/>
132. Beerepoot, M.A.J., et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*, 2013. 190: 1981.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23867306>
133. Leckie, K.J. What is the evidence for the role of oestrogen in the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women? An evidence-based review. *J Clin Gerontol Geriatr*, 2010. 1: 31.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210833510000298?via%3Dihub>
134. Duenas-Garcia, O.F., et al. Pharmacological agents to decrease new episodes of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women. A systematic review. *Female Pelvic Med Reconstruct Surg*, 2016. 22: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26825411/>
135. Pinggera, G.M., et al. Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives. *Eur Urol*, 2005. 47: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15661421/>
136. Aziminia, N., et al. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int*, 2019. 123: 753.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30378242/>
137. Prattley, S., et al. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806578/>
138. Naber, K.G., et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*, 2009. 33: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18963856/>

139. Kranz, J., et al. Current Evidence on Nonantibiotic Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30292420/>
140. Abad, C.L., et al. The role of *Lactobacillus* probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections – A systematic review. *J Chemother*, 2009. 21: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567343/>
141. Canales, J., et al. Are probiotics effective in preventing urinary tract infection? *Medwave*, 2018. 18: e7186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624569/>
142. Falagas, M.E., et al. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: A review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs*, 2006. 66: 1253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16827601/>
143. Grin, P.M., et al. *Lactobacillus* for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol*, 2013. 20: 6607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433130/>
144. Hanson, L., et al. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *J Midwife Women's Health*, 2016. 61: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27218592/>
145. Ng, Q.X., et al. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Medical Hypotheses*, 2018. 114: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602464/>
146. Akgul, T., et al. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turkish J Urol*, 2018. 44: 377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487041/>
147. Andreu, A. *Lactobacillus* as a probiotic for preventing urogenital infections. *Rev Med Microbiol*, 2004. 15: 1.
https://journals.lww.com/revmedmicrobiol/Abstract/2004/01000/Lactobacillus_as_a_probiotic_for_preventing.1.aspx
148. Barrons, R., et al. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: A review. *Clin Ther*, 2008. 30: 453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18405785/>
149. Hoesl, C.E., et al. The probiotic approach: An alternative treatment option in urology. *Eur Urology*, 2005. 47: 288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15716188/>
150. Ray, K. Infection: *Lactobacillus* probiotic could prevent recurrent UTI. *Nat Rev Urol*, 2011. 8: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21660070/>
151. Reid, G., et al. Probiotics to prevent urinary tract infections: The rationale and evidence. *World J Urol*, 2006. 24: 28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16389539/>
152. Jepson, R.G., et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: CD001321.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076891/>
153. Fu, Z., et al. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr*, 2017. 147: 2282.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046404/>
154. Luis, A., et al. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *J Urol*, 2017. 198: 614.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288837/>
155. Wang, C.H., et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012. 172: 988.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777630/>
156. Tambunan, M.P., et al. Cranberries for women with recurrent urinary tract infection: A meta-analysis. *Med J Indonesia*, 2019. 28: 268.
<http://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/3299/1579>
157. Liska, D.J., et al. Cranberries and Urinary Tract Infections: How Can the Same Evidence Lead to Conflicting Advice? *Adv Nutr*, 2016. 7: 498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184277/>
158. Lenger, S.M., et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2020. 223: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497610/>

159. Damiano, R., et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. *Eur Urol*, 2011. 59: 645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21272992/>
160. De Vita, D., et al. Effectiveness of intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in recurrent bacterial cystitis: A randomized study. *Int Urogynecol J*, 2012. 23: 1707. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614285/>
161. Goddard, J.C., et al. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*, 2018. 29: 933. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181550/>
162. Lee, B.S., et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: CD003265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076896/>
163. Bakhit, M., et al. Use of methenamine hippurate to prevent urinary tract infections in community adult women: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*, 2021. 71: e528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001538/>
164. Nalliah, S., et al. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy nonpregnant women: A network meta-Analysis. *Indian J Urol*, 2019. 35: 147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000921/>
165. Ahmed, H., et al. Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*, 2017. 7: e015233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554926/>
166. Price, J.R., et al. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 215: 548. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27457111/>
167. Albert, X., et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* (Online), 2004: CD001209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266443/>
168. Eells, S.J., et al. Recurrent urinary tract infections among women: Comparative effectiveness of 5 prevention and management strategies using a markov chain monte carlo model. *Clin Infect Dis*, 2014. 58: 147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24065333/>
169. Anger, J., et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol*, 2019. 202: 282. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31042112/>
170. Kranz, J., et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int*, 2018. 100: 271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29539622/>
171. Epp, A., et al. No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. *J Obstet Gynaecol Canada*, 2017. 39: e422. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935065/>
172. Lichtenberger, P., et al. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2011. 38: 36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22055655/>
173. Sen, A. Recurrent cystitis in non-pregnant women. *BMJ Clin Evid*, 2008. 2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19445741/>
174. Chew, L.D., et al. Recurrent cystitis in nonpregnant women. *Western J Med*, 1999. 170: 274. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379218/>
175. Rudenko, N., et al. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol: Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittel- Forschung/Drug Research*, 2005. 55: 420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080282/>
176. Pfau, A., et al. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 1992. 14: 810. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1576275/>
177. Schaeffer, A.J., et al. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*, 1999. 161: 207. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037399/>
178. Scholes, D., et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med*, 2005. 142: 20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630106/>

179. Hill, J.B., et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2005. 105: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625136/>
180. Fulop, T. Acute Pyelonephritis Workup. 2012.
<https://emedicine.medscape.com/article/245559-workup>
181. van Nieuwkoop, C., et al. Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection. *Clin Infect Dis*, 2010. 51: 1266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034195/>
182. Catrall, J.W.S., et al. A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018. 37: 2285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191339/>
183. Gupta, K., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011. 52: e103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292654/>
184. Berti, F., et al. Short versus long course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Italian J Med*, 2018. 12: 39.
<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/article/view/itjm.2018.840/1079>
185. Hooton, T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*, 2012. 366: 1028.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417256/>
186. Arakawa, S., et al. The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in Japanese patients with uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infection. *J Infect Chemother*, 2019. 25: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30420153/>
187. Armstrong, E.S., et al. Outcomes of high-dose levofloxacin therapy remain bound to the levofloxacin minimum inhibitory concentration in complicated urinary tract infections. *BMC Infect Dis*, 2016. 16: 710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887579/>
188. Huntington, J.A., et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: Results from the ASPECT-cUTI trial. *J Antimicrob Chemother*, 2016. 71: 2014.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26994090/>
189. Carmeli, Y., et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intraabdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*, 2016. 16: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107460/>
190. Sims, M., et al. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*, 2017. 72: 2616.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28575389/>
191. Wagenlehner, F.M., et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*, 2016. 63: 754.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313268/>
192. Kaye, K.S., et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-Tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA*, 2018. 319: 788.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29486041/>
193. Wunderink, R.G., et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther*, 2018. 7: 439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270406/>
194. Wagenlehner, F.M.E., et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*, 2019. 380: 729.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786187/>
195. Portsmouth, S., et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2018. 18: 1319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509675/>
196. Pitout, J.D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*, 2010. 70: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20166768/>

197. Mombelli, G., et al. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med*, 1999. 159: 53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9892331/>
198. Millar, L.K., et al. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1995. 86: 560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7675380/>
199. Wing, D.A., et al. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1998. 92: 249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9699761/>
200. Ulleryd, P., et al. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis*, 2003. 35: 34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12685882/>
201. Reyner, K., et al. Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. *Am J Emerg Med*, 2016. 34: 694. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26905806/>
202. Heyns, C.F. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. *World J Urol*, 2012. 30: 77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720861/>
203. Spoorenberg, V., et al. [Better antibiotic use in complicated urinary tract infections; multicentre cluster randomised trial of 2 improvement strategies]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2016. 160: D460. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27438395/>
204. Bader, M.S., et al. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*, 2017. 129: 242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27712137/>
205. Geerlings, S.E., et al. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. *SWAB Guidelines*, 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17100128/>
206. Hooton, T.M., et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2010. 50: 625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175247/>
207. Peterson, J., et al. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006. *Clin Ther*, 2007. 29: 2215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18042477/>
208. Bader, M.S., et al. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*, 2010. 122: 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21084776/>
209. Wagenlehner, F., et al. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. *Pathogens*, 2016. 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797640/>
210. Popejoy, M.W., et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother*, 2017. 72: 268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707990/>
211. Sternbach, N., et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2018. 73: 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659836/>
212. van der Starre, W.E., et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*, 2011. 66: 650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21123286/>
213. Ren, H., et al. Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin (750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin (500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-inferiority clinical trial. *Int Urol Nephrol*, 2017. 49: 499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108978/>
214. Wagenlehner, F.M., et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *The Lancet*, 2015. 385: 1949. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931244/>

215. Rudrabhatla, P., et al. Stopping the effective non-fluoroquinolone antibiotics at day 7 vs continuing until day 14 in adults with acute pyelonephritis requiring hospitalization: A randomized non-inferiority trial. *PLoS ONE*, 2018. 13: e0197302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
216. Gould, C.V., et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010. 31: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156062/>
217. Magill, S.S., et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New Engl J Med*, 2014. 370: 1198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670166/>
218. Garibaldi, R.A., et al. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med*, 1974. 291: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4834750/>
219. Kunin, C.M., et al. Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. *N Engl J Med*, 1966. 274: 1155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5934951/>
220. Hartstein, A.I., et al. Nosocomial urinary tract infection: a prospective evaluation of 108 catheterized patients. *Infect Control*, 1981. 2: 380.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6795141/>
221. Warren, J.W., et al. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. *J Infect Dis*, 1987. 155: 1151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3572035/>
222. Classen, D.C., et al. Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection. *Am J Infect Control*, 1991. 19: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1863002/>
223. Saint, S., et al. Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? *Arch Intern Med*, 1999. 159: 800.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10219925/>
224. Maki, D.G., et al. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis*, 2001. 7: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11294737/>
225. Li, F., et al. Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Adv Nurs*, 2019. 75: 517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259542/>
226. Jacobsen, S.M., et al. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev*, 2008. 21: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202436/>
227. Durant, D.J. Nurse-driven protocols and the prevention of catheter-associated urinary tract infections: A systematic review. *Am J Infect Contr*, 2017. 45: 1331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28982611/>
228. Mody, L., et al. A targeted infection prevention intervention in nursing home residents with indwelling devices a randomized clinical trial. *JAMA Internal Med*, 2015. 175: 714.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775048/>
229. Meddings, J., et al. Systematic review of interventions to reduce urinary tract infection in nursing home residents. *J Hospital Med*, 2017. 12: 356.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459908/>
230. Kachare, S.D., et al. Toward eliminating catheter-associated urinary tract infections in an academic health center. *J Surg Res*, 2014. 192: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25150082/>
231. Cao, Y., et al. Comparison of the preventive effect of urethral cleaning versus disinfection for catheter-associated urinary tract infections in adults: A network meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2018. 76: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243912/>
232. Noto, M.J., et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2015. 313: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602496/>
233. Huang, H.P., et al. The efficacy of daily chlorhexidine bathing for preventing healthcare-associated infections in adult intensive care units. *Korean J Int Med*, 2016. 31: 1159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048258/>

234. Li, M., et al. The effect of bladder catheterization on the incidence of urinary tract infection in laboring women with epidural analgesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J*, 2019. 30: 1419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834958/>
235. Gibson, K.E., et al. Indwelling urethral versus suprapubic catheters in nursing home residents: determining the safest option for long-term use. *J Hospital Infect*, 2019. 102: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30056015/>
236. Kidd, E.A., et al. Urethral (indwelling or intermittent) or suprapubic routes for short-term catheterisation in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 2015: CD004203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26661940/>
237. Jamison, J., et al. Catheter policies for management of long term voiding problems in adults with neurogenic bladder disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249436>
238. Kranz, J., et al. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Dtsch Arztebl Int*, 2020. 117: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102727/>
239. Rognoni, C., et al. Intermittent catheterisation with hydrophilic and non-hydrophilic urinary catheters: systematic literature review and meta-analyses. *BMC Urol*, 2017. 17: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073354/>
240. Tradewell, M., et al. Systematic review and practice policy statements on urinary tract infection prevention in adults with spina bifida. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: S205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29928619/>
241. Akcam, F.Z., et al. An investigation of the effectiveness against bacteriuria of silver-coated catheters in shortterm urinary catheter applications: A randomized controlled study. *J Infect Chemother*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030965/>
242. Singh, R., et al. Randomized controlled trial of silver-alloy-impregnated suprapubic catheters versus standard suprapubic catheters in assessing urinary tract infection rates in urogynecology patients. *Int Urogynecol J*, 2019. 30: 779.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145671/>
243. Lam, T.B.L., et al. Types of indwelling urethral catheters for short-term catheterisation in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 2014: CD004013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25248140/>
244. Menezes, F.G., et al. A randomized clinical trial comparing Nitrofurazone-coated and uncoated urinary catheters in kidney transplant recipients: Results from a pilot study. *Transpl Infect Dis*, 2019. 21: e13031.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30451342/>
245. Bonfill, X., et al. Efficacy and safety of urinary catheters with silver alloy coating in patients with spinal cord injury: a multicentric pragmatic randomized controlled trial. The ESCALE trial. *Spine J*, 2017. 17: 1650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578163/>
246. Lusardi, G., et al. Antibiotic prophylaxis for short-term catheter bladder drainage in adults. *The Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 7: CD005428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824735/>
247. Pickard, R., et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis to prevent urinary tract infection in adults who perform clean intermittent self-catheterisation: The AnTIC RCT. *Health Tech Assess*, 2018. 22: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29766842/>
248. Cek, M., et al. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients--a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010. *World J Urol*, 2014. 32: 1587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24452449/>
249. Darouiche, R.O., et al. Short versus long course of antibiotics for catheter-associated urinary tract infections in patients with spinal cord injury: a randomized controlled noninferiority trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014. 95: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24035770/>
250. Saint, S., et al. Preventing Catheter-Associated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27682041/>
251. Bone, R.C., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest*, 1992. 101: 1644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1303622/>
252. Levy, M.M., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31: 1250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682500/>

253. Dellinger, R.P., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 2013. 39: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23361625/>
254. Martin, G.S., et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003. 348: 1546.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700374/>
255. Hotchkiss, R.S., et al. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 2003. 348: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519925/>
256. Rosser, C.J., et al. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. *Am J Surg*, 1999. 177: 287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10326844/>
257. Brun-Buisson, C., et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*, 2004. 30: 580.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14997295/>
258. Tandogdu, Z., et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. *World J Urol*, 2016. 34: 1193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658886/>
259. Wilson, M.L., et al. Principles and procedures for blood cultures; Approved Guideline. *Clin Lab Stand Inst*, 2007.
https://clsi.org/media/1448/m47a_sample.pdf
260. Howell, M.D., et al. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA*, 2017. 317: 847.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28114603/>
261. Brunkhorst, F.M., et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*, 2000. 26 Suppl 2: S148.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18470710/>
262. Angeletti, S., et al. Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines Measurement in Sepsis Diagnosis: Advantages from Test Combination. *Dis Markers*, 2015. 2015: 951532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635427/>
263. Harbarth, S., et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164: 396.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11500339/>
264. Mikkelsen, M.E., et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*, 2009. 37: 1670.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325467/>
265. Carlet, J., et al. Guidelines for prevention of nosocomial infections in intensive care unit. *Arnette Ed Paris* 1994: 41. [No abstract available].
266. Riedl, C.R., et al. Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol*, 1999. 36: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10364656/>
267. DeGroot-Kosolcharoen, J., et al. Evaluation of a urinary catheter with a preconnected closed drainage bag. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1988. 9: 72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3343502/>
268. Rivers, E., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001. 345: 1368.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794169/>
269. Mouncey, P.R., et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*, 2015. 372: 1301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25776532/>
270. Investigators, A., et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1496.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25272316/>
271. Pro, C.I., et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*, 2014. 370: 1683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24635773/>
272. Investigators, P., et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock – A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med*, 2017. 376: 2223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28320242/>
273. Monnet, X., et al. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*, 2016. 6: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27858374/>

274. Dellinger, R.P., et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004. 32: 858.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15090974/>
275. Zhang, N., et al. Are *Ureaplasma* spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*, 2014. 9: e113771.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25463970/>
276. Horner, P.J., et al. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*, 2016. 27: 928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147267/>
277. Workowski, K.A., et al. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention, 2015. 64: 1.
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
278. Bartoletti, R., et al. Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments? *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318465/>
279. Jensen, J.S., et al. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016. 30: 1650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27505296/>
280. Miller, J.M., et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*, 2018. 67: e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955859/>
281. Wagenlehner, F.M.E., et al. The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. *Deutsches Arzteblatt Int*, 2016. 113: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931526/>
282. Sena, A.C., et al. Persistent and recurrent *Trichomonas vaginalis* infections: Epidemiology, treatment and management considerations. *Exp Rev Anti-Infect Ther*, 2014. 12: 673.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24555561/>
283. Shigemura, K., et al. History and epidemiology of antibiotic susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae*. *Current Drug Targets*, 2015. 16: 272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410409/>
284. Hathorn, E., et al. The effectiveness of gentamicin in the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*: A systematic review. *Syst Rev*, 2014. 3: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25239090/>
285. Lau, A., et al. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital *mycoplasma genitalium*: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2015. 61: 1389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240201/>
286. Manhart, L.E., et al. Efficacy of Antimicrobial Therapy for *Mycoplasma genitalium* Infections. *Clin Infect Dis*, 2015. 61: S802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26602619/>
287. Paez-Canro, C., et al. Antibiotics for treating urogenital *Chlamydia trachomatis* infection in men and nonpregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 2019: CD010871.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30682211/>
288. Atkinson, L.M., et al. 'The waiting game': are current chlamydia and gonorrhoea near-patient/point-of-care tests acceptable to service users and will they impact on treatment? *Int J STD AIDS*, 2016. 27: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092579/>
289. Harding-Esch, E.M., et al. Impact of deploying multiple point-of-care tests with a sample first' approach on a sexual health clinical care pathway. A service evaluation. *Sexually Transmitted Infections*, 2017. 93: 424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159916/>
290. Mensforth, S., et al. Auditing the use and assessing the clinical utility of microscopy as a point-of-care test for *Neisseria gonorrhoeae* in a Sexual Health clinic. *Int J STD AIDS*, 2018. 29: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705094/>
291. Moi, H., et al. Microscopy of Stained Urethral Smear in Male Urethritis; Which Cutoff Should be Used? *Sex Trans Dis*, 2017. 44: 189.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178118/>
292. Sarier, M., et al. Microscopy of Gram-stained urethral smear in the diagnosis of urethritis: Which threshold value should be selected? *Andrologia*, 2018. 50: e13143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238498/>

293. Falk, L., et al. Time to eradication of *Mycoplasma genitalium* after antibiotic treatment in men and women. *J Antimicrob Chemother*, 2015. 70: 3134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283670/>
294. Khosropour, C.M., et al. Efficacy of standard therapies against *Ureaplasma* species and persistence among men with nongonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial. *Sexually Transmitted Infections*, 2015. 91: 308.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616607/>
295. Kirkcaldy, R.D., et al. *Neisseria gonorrhoeae* Antimicrobial Susceptibility Surveillance – The Gonococcal Isolate Surveillance Project, 27 Sites, United States, 2014. Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002), 2016. 65: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27414503/>
296. Ong, J.J., et al. Should female partners of men with non-gonococcal urethritis, negative for Chlamydia trachomatis and *Mycoplasma genitalium*, be informed and treated? Clinical outcomes from a partner study of heterosexual men with NGU. *Sex Trans Dis*, 2017. 44: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079749/>
297. Read, T.R.H., et al. Azithromycin 1.5g over 5 days compared to 1g single dose in urethral mycoplasma genitalium: Impact on treatment outcome and resistance. *Clin Infect Dis*, 2017. 64: 250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011607/>
298. Read, T.R.H., et al. Use of pristinamycin for Macrolide-Resistant mycoplasma genitalium infection. *Emerging Infect Dis*, 2018. 24: 328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29350154/>
299. Salado-Rasmussen, K., et al. *Mycoplasma genitalium* testing pattern and macrolide resistance: A Danish nationwide retrospective survey. *Clin Infect Dis*, 2014. 59: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24729494/>
300. Soda, M., et al. Evaluation of the microbiological efficacy of a single 2-gram dose of extended-release azithromycin by population pharmacokinetics and simulation in Japanese patients with gonococcal urethritis. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2018. 62: e01409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038284/>
301. Takahashi, S., et al. Clinical efficacy of a single two Gram dose of azithromycin extended release for male patients with urethritis. *Antibiotics*, 2014. 3: 109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025738/>
302. Unemo, M., et al. Five-day azithromycin treatment regimen for mycoplasma genitalium infection also effectively eradicates chlamydia trachomatis. *Acta Dermato-Venereologica*, 2015. 95: 730.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823977/>
303. Yasuda, M., et al. A single 2 g oral dose of extended-release azithromycin for treatment of gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother*, 2014. 69: 3116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24948703/>
304. Yuan, Z., et al. Randomized controlled clinical trial on the efficacy of fosfomycin trometamol for uncomplicated gonococcal urethritis in men. *Clin Microbiol Infect*, 2016. 22: 507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27064136/>
305. Berntsson, M., et al. Viral and bacterial aetiologies of male urethritis: findings of a high prevalence of Epstein-Barr virus. *Int J STD AIDS*, 2010. 21: 191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215624/>
306. Couldwell, D.L., et al. *Ureaplasma urealyticum* is significantly associated with non-gonococcal urethritis in heterosexual Sydney men. *Int J STD AIDS*, 2010. 21: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20498103/>
307. Rietmeijer, C.A., et al. Recalibrating the Gram stain diagnosis of male urethritis in the era of nucleic acid amplification testing. *Sex Transm Dis*, 2012. 39: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22183839/>
308. Centers for Disease, C., et al. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae*--2014. *MMWR Recomm Rep*, 2014. 63: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622331/>
309. Bissessor, M., et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis*, 2015. 60: 1228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25537875/>
310. Kirkcaldy, R.D., et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis*, 2014. 59: 1083.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031289/>

311. Kojima, M., et al. Single-dose treatment of male patients with gonococcal urethritis using 2g spectinomycin: microbiological and clinical evaluations. *Int J Antimicrob Agents*, 2008. 32: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539003/>
312. Lanjouw, E., et al. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS*, 2016. 27: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26608577/>
313. Lau, C.Y., et al. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis*, 2002. 29: 497.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12218839/>
314. Moran, J.S., et al. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis*, 1995. 20 Suppl 1: S47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7795109/>
315. Unemo, M., et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev*, 2014. 27: 587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982323/>
316. Muratani, T., et al. Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Urol*, 2008. 15: 837.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665871/>
317. Alexander, R.B., et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 1998. 52: 744.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9801092/>
318. Alexander, R.B., et al. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. *Urology*, 1996. 48: 568.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8886062/>
319. Zermann, D.H., et al. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol*, 1999. 161: 903.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022711/>
320. Perletti, G., et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD009071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23934982/>
321. Dadashpour, M., et al. Acute Prostatitis After Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy: Comparing Two Different Antibiotic Prophylaxis Regimen. *Biomed Pharmacol J*, 2016. 9: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
322. Schaeffer, A.J., et al. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol*, 2005. 174: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947609/>
323. Skerk, V., et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents*, 2003. 21: 457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727080/>
324. Vickovic, N., et al. Metronidazole 1.5 gram dose for 7 or 14 days in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by *Trichomonas vaginalis*: A randomized study. *J Chemother*, 2010. 22: 364.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21123162/>
325. Cai, T., et al. *Serenoa repens* associated with *Urtica dioica* (ProstaMEV) and curcumin and quercetin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. *Int J Antimicrob Agents*, 2009. 33: 549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19181486/>
326. Aliaev Iu, G., et al. [Wardenafil in combined treatment of patients with chronic bacterial prostatitis]. *Urologiia*, 2008: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19256057/>
327. Lipsky, B.A., et al. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*, 2010. 50: 1641.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20459324/>
328. Wise, G.J., et al. Atypical infections of the prostate. *Curr Prostate Rep*, 2008. 6: 86.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11918-008-0014-2>
329. Turner, J.A., et al. Validity and responsiveness of the national institutes of health chronic prostatitis symptom index. *J Urol*, 2003. 169: 580.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544311/>
330. Zegarra Montes, L.Z., et al. Semen and urine culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis. *Int Braz J Urol*, 2008. 34: 30.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18341719/>

331. Budia, A., et al. Value of semen culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis: a simplified method. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40: 326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916775/>
332. Skerk, V., et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int J Antimicrob Agents*, 2004. 24 Suppl 1: S53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364308/>
333. Schneider, H., et al. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome--an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia*, 2003. 35: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14535851/>
334. Naber, K.G., et al. Prostatitis, epididymitis and orchitis, In: *Infectious diseases*, D. Armstrong & J. Cohen, Editors. 1999, Mosby: London.
335. Badalyan, R.R., et al. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia*, 2003. 35: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14535852/>
336. Berger, R.E., Epididymitis., In: *Sex Trans Dis*, K.K. Holmes, P.-A. Mardh, P.F. Sparling & P.J. Wiesner, Editors. 1984, McGraw-Hill: New York.
337. Robinson, A.J., et al. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol*, 1990. 66: 642.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2265337/>
338. Schaeffer, A.J. Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents*, 1999. 11: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10394972/>
339. Krieger, J.N., et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *Jama*, 1999. 282: 236.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10422990/>
340. Workshop Committee of the national institute of diabetes and digestive and kidney disease (NIDDK), Chronic prostatitis workshop. 1995: Bethesda, Maryland.
341. Krieger, J.N., et al. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis". *Urology*, 1996. 48: 715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911515/>
342. Nickel, J.C. Effective office management of chronic prostatitis. *Urol Clin North Am*, 1998. 25: 677.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10026774/>
343. Etienne, M., et al. Performance of the urine leukocyte esterase and nitrite dipstick test for the diagnosis of acute prostatitis. *Clin Infect Dis*, 2008. 46: 951.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18288905/>
344. Meares, E.M., et al. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*, 1968. 5: 492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4870505/>
345. Nickel, J.C., et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol*, 2006. 176: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753385/>
346. Doble, A., et al. Ultrasonographic findings in prostatitis. *Urol Clin North Am*, 1989. 16: 763.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2683305/>
347. Papp, J.R., et al. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* — 2014. *MMWR Recomm Rep*, 2014. 63: 1.
<https://www.researchgate.net/publication/262047016>
348. Polascik, T.J., et al. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol*, 1999. 162: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411025/>
349. Wagenlehner, F.M., et al. Bacterial prostatitis. *World J Urol*, 2013. 31: 711.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23519458/>
350. Gill, B.C., et al. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis*, 2016. 29: 86.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555038/>
351. Wagenlehner, F.M., et al. Prostatitis: the role of antibiotic treatment. *World J Urol*, 2003. 21: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12687400/>
352. Krieger, J.N. Recurrent lower urinary tract infections in men. *J New Rem Clin*, 1998. 47: 4. [No abstract available].
353. Litwin, M.S., et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol*, 1999. 162: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411041/>

354. Schaeffer, A.J., et al. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2003. 43: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12521576/>
355. Bjerkklund Johansen, T.E., et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol*, 1998. 34: 457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9831786/>
356. Cai, T., et al. Clinical and microbiological efficacy of prulifloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to *Chlamydia trachomatis* infection: results from a prospective, randomized and open-label study. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2010. 32: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20383345/>
357. Smelov, V., et al. *Chlamydia trachomatis* survival in the presence of two fluoroquinolones (lomefloxacin versus levofloxacin) in patients with chronic prostatitis syndrome. *Andrologia*, 2005. 37: 61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16026425/>
358. Ohkawa, M., et al. Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Urol Int*, 1993. 51: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8249222/>
359. Jimenez-Cruz, J.F., et al. Treatment of chronic prostatitis: intraprostatic antibiotic injections under echography control. *J Urol*, 1988. 139: 967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3283385/>
360. Mayersak, J.S. Transrectal ultrasonography directed intraprostatic injection of gentamycin-xylocaine in the management of the benign painful prostate syndrome. A report of a 5 year clinical study of 75 patients. *Int Surg*, 1998. 83: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10096759/>
361. Hua, L.X., et al. [The diagnosis and treatment of acute prostatitis: report of 35 cases]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2005. 11: 897.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16398358/>
362. Yoon, B.I., et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother*, 2012. 18: 444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22215226/>
363. Ludwig, M., et al. Diagnosis and therapeutic management of 18 patients with prostatic abscess. *Urology*, 1999. 53: 340.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933051/>
364. Chou, Y.H., et al. Prostatic abscess: transrectal color Doppler ultrasonic diagnosis and minimally invasive therapeutic management. *Ultrasound Med Biol*, 2004. 30: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15219951/>
365. ek, M., et al. Acute and Chronic Epididymitis in EAU-EBU Update Series. *Eur Urol Suppl* 2017. 16: 124.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569905617300568>
366. Pilatz, A., et al. Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. *Eur Urol*, 2015. 68: 428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25542628/>
367. Harnisch, J.P., et al. Aetiology of acute epididymitis. *Lancet*, 1977. 1: 819.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/67333/>
368. Fujisawa, M., et al. Risk factors for febrile genito-urinary infection in the catheterized patients by with spinal cord injury-associated chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction evaluated by urodynamic study and cystography: a retrospective study. *World J Urol*, 2020. 38: 733.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949801/>
369. Street, E., et al. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. *IUSTI*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632112/>
370. Chirwa, M., et al. United Kingdom British association for sexual health and HIV national guideline for the management of epididymo-orchitis, 2020. *Int J STD AIDS*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009058/>
371. Abbara, A., et al. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. *Nat Rev Urol*, 2011. 8: 678.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157940/>
372. Martin, K., et al. Assessing the utility of ultrasound and urinalysis for patients with possible epididymo-orchitis – a retrospective study. *Open Access Emerg Med*, 2020. 12: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214857/>
373. Capet, J., et al. Is follow-up ultrasound necessary after acute epididymitis? A retrospective analysis from a large university hospital. *Scan J Urol*, 2018. 52: 445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600755/>

374. Sadahira, T., et al. Clinical pharmacokinetics of oral levofloxacin and sitafloxacin in epididymal tissue. *J Infect Chemother*, 2017. 23: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089362/>
375. Street, E., et al. BASHH 2010 United Kingdom national guideline for the management of epididymo-orchitis. 2010.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21729951/>
376. Fifer, H., et al. 2018 UK national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J STD AIDS*, 2020. 31: 4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870237/>
377. Eickhoff, J.H., et al. A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age. *BJU Int*, 1999. 84: 827.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10532980/>
378. Banyra, O., et al. Acute epididymo-orchitis: Relevance of local classification and partner's follow-up. *Centr Eur J Urol*, 2019. 72: 324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31720038/>
379. Pilatz, A., et al. Impact of bacterial epididymitis on semen quality after antibiotic treatment. *J Urol*, 2012. 1): e443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/70720788/>
380. Haddadeen, C., et al. Comparative regional audit of urology and genito-urinary departments in the management of acute epididymo-orchitis. *HIV Medicine*, 2010. 11: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/70186144/>
381. Nicholson, A., et al. Management of epididymo-orchitis in primary care: Results from a large UK primary care database. *Brit J Gen Pract*, 2010. 60: e407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20883615/>
382. Andersen, B., et al. Impact of intensified testing for urogenital *Chlamydia trachomatis* infections: a randomised study with 9-year follow-up. *Sex Transm Infect*, 2011. 87: 156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21097811/>
383. Chennamsetty, A., et al. Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. *Ther Adv Urol*, 2015. 7: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26445600/>
384. Eke, N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg*, 2000. 87: 718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848848/>
385. Subrahmanyam, U., et al. Honey dressing beneficial in treatment of Fournier's gangrene. *Indian J Surg*, 2004. 66: 75.
https://tspace.library.utoronto.ca/retrieve/4733/IndianJournalofSurgery_2004_66_2_75_12453.pdf
386. Jallali, N., et al. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg*, 2005. 189: 462.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15820462/>
387. Karian, L.S., et al. Reconstruction of Defects After Fournier Gangrene: A Systematic Review. *Eplasty*, 2015. 15: e18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26171090/>
388. Furr, J., et al. Contemporary Trends in the Inpatient Management of Fournier's Gangrene: Predictors of Length of Stay and Mortality Based on Population-based Sample. *Urology*, 2017. 102: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693572/>
389. Kim, S.Y., et al. A Contemporary Analysis of Fournier Gangrene Using the National Surgical Quality Improvement Program. *Urology*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770725/>
390. Sorensen, M.D., et al. Fournier's Gangrene: Epidemiology and Outcomes in the General US Population. *Urol Int*, 2016. 97: 249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27172977/>
391. Roghmann, F., et al. Is there a need for the Fournier's gangrene severity index? Comparison of scoring systems for outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *BJU Int*, 2012. 110: 1359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22494217/>
392. Lauerma, M., et al. Less is More? Antibiotic duration and outcomes in Fournier's gangrene. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28538648/>
393. Li, C., et al. Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant therapy for comprehensive treatment of Fournier's gangrene. *Urol Int*, 2015. 94: 453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677386/>

394. Stevens, D.L., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*, 2014. 59: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24947530/>
395. Lyu, Z., et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: A systematic review and metaanalysis. *BMC Infect Dis*, 2017. 17: 714.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29121862/>
396. Rodriguez-alvarez, M.I., et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus in male patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environmental Res Public Health*, 2018. 15: 2210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30309014/>
397. Vaccarella, S., et al. Clustering of human papillomavirus (HPV) types in the male genital tract: The HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis*, 2011. 204: 1500.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21908729/>
398. Nakashima, K., et al. Risk factors for human papillomavirus detection in urine samples of heterosexual men visiting urological clinics in Japan. *J Infect Chemother*, 2018. 24: 713.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759898/>
399. Luttmner, R., et al. Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality. *Human Reprod*, 2016. 31: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724799/>
400. Souho, T., et al. Human papillomavirus infection and fertility alteration: A systematic review. *PLoS ONE*, 2015. 10: e0126936.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25992782/>
401. Azevedo J, et al. Epidemiology of human papillomavirus on anogenital warts in Portugal – The HERCOLES study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017. 31: 1342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485812/>
402. Wei, F., et al. Sex Differences in the Incidence and Clearance of Anogenital Human Papillomavirus Infection in Liuzhou, China: An Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2020. 70: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30852604/>
403. Harder, T., et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: A systematic review. *BMC Med*, 2018. 16: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016957/>
404. Shigeishi, H., et al. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res*, 2016. 8: 721.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27635177/>
405. Tam, S., et al. The epidemiology of oral human papillomavirus infection in healthy populations: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*, 2018. 82: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909908/>
406. Dalla Torre D, et al. The impact of sexual behavior on oral HPV infections in young unvaccinated adults. *Clin Oral Invest*, 2016. 20: 1551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526324/>
407. Geskus Rb, et al. Incidence and clearance of anal high-risk human papillomavirus in HIV-positive men who have sex with men: estimates and risk factors. *AIDS (London, England)*, 2016. 30: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26355673/>
408. Hebnés, J.B., et al. Prevalence of genital human papillomavirus among men in Europe: Systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2014. 11: 2630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088239/>
409. Kaderli, R., et al. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *Int J Colorectal Dis*, 2014. 29: 899.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935346/>
410. Liu, M., et al. Transmission of genital human papillomavirus infection in couples: a population-based cohort study in rural China. *Sci Rep*, 2015. 5: 10986.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26204471/>
411. Taylor, S., et al. The incidence, clearance and persistence of non-cervical human papillomavirus infections: A systematic review of the literature. *BMC Infect Dis*, 2016. 16: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27301867/>
412. Albero, G., et al. Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: A multinational study. *BMC Infect Dis*, 2013. 13: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23327450/>

413. Lam, J.U., et al. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med screening*, 2014. 21: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488594/>
414. Larke, N., et al. Male circumcision and human papillomavirus infection in men: A systematic review and metaanalysis. *J Infect Dis*, 2011. 204: 1375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21965090/>
415. Liu, Z., et al. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health*, 2016. 13: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433493/>
416. Albero, G., et al. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Trans Dis*, 2012. 39: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22249298/>
417. Zaak, D., et al. Recurrence of condylomata acuminata of the urethra after conventional and fluorescencecontrolled Nd:YAG laser treatment. *Urology*, 2003. 61: 1011.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736026/>
418. Vives, A., et al. Urethral condylomas in men: experience in 123 patients without previous treatment. *Int J STD AIDS*, 2016. 27: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712107/>
419. Gilson, R., et al. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020. 34: 1644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735077/>
420. Edwards, L., et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol*, 1998. 134: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9449906/>
421. Saiag, P., et al. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency viruspositive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparative study. *Br J Dermatol*, 2009. 161: 904.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19466962/>
422. Grillo-Ardila, C.F., et al. Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: CD010389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362229/>
423. Tatti, S., et al. Sin catechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2008. 111: 1371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18515521/>
424. Puviani, M., et al. Efficacy of sin catechins 10% as proactive sequential therapy of external genital warts after laser CO2 ablative therapy: The PACT study (post-ablation immunomodulator treatment of condylomata with sin catechins): a randomized, masked outcome assessment, multicenter trial. *Int J STD AIDS*, 2019. 30: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30236042/>
425. Werner, R.N., et al. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2017. 93: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803240/>
426. Camargo, C.L., et al. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men. *An Bras Dermatol*, 2014. 89: 236.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24770498/>
427. Kodner, C.M., et al. Management of genital warts. *Am Fam Physician*, 2004. 70: 2335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15617297/>
428. Scheinfeld, N., et al. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J*, 2006. 12: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16638419/>
429. Barton, S., et al. Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, 2019. 9: e027765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676644/>
430. Tobian, A.A., et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med*, 2009. 360: 1298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321868/>
431. Schmeler, K.M., et al. Expanding the benefits of HPV vaccination to boys and men. *Lancet*, 2016. 387: 1798.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27203488/>

432. Rosales, R., et al. Regression of human papillomavirus intraepithelial lesions is induced by MVA E2 therapeutic vaccine. *Human Gene Therapy*, 2014. 25: 1035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275724/>
433. Mikamo, H., et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine*, 2019. 37: 1651.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797638/>
434. Bergman, H., et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 2019: CD013479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755549/>
435. Dibble, K.E., et al. A systematic literature review of HPV vaccination barriers among adolescent and young adult males. *J Adolescent Young Adult Oncol*, 2019. 8: 495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090474/>
436. Richman A.R., et al. A randomized intervention study to evaluate whether electronic messaging can increase HPV vaccine uptake and knowledge. *J Lower Genital tract Dis*, 2016. 20: S28.
https://journals.lww.com/jlgtd/Fulltext/2016/04001/2016_ASCCP_Poster_Presentation_Abstracts.2.aspx
437. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. 2016.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annualepidemiological-0>
438. CDC. Procedure-associated Module 9: Surgical Site Infection (SSI) Event. 2017.
<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>
439. Tanner, J., et al. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016: CD004288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26799160/>
440. Webster, J., et al. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD004985.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927093/>
441. Tanner, J., et al. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD004122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071812/>
442. Arnold, A., et al. Preoperative Mechanical Bowel Preparation for Abdominal, Laparoscopic, and Vaginal Surgery: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015. 22: 737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881881/>
443. Guenaga, K.F., et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD001544.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21901677/>
444. Dumville, J.C., et al. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD003949.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897764/>
445. Webster, J., et al. Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD006353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25901509/>
446. Bonkat, G., et al. Non-molecular Methods to Detect Bacteriuria Prior to Urological Interventions: A Diagnostic Accuracy Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627196/>
447. ECDC. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. 2013.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf>
448. Antibacterial prophylaxis in surgery: 2 – Urogenital, obstetric and gynaecological surgery. *Drug Ther Bull*, 2004. 42: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38220205/>
449. Benseler, A., et al. Antibiotic prophylaxis for urodynamic testing in women: a systematic review. *Int Urogynecol J*, 2021. 32: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845398/>
450. Foon, R., et al. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076941/>
451. Carey, M.M., et al. Should We Use Antibiotic Prophylaxis for Flexible Cystoscopy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int*, 2015. 95: 249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138144/>

452. Garcia-Perdomo, H.A., et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in cystoscopy to prevent urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 2015. 41: 412.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200530/>
453. Zeng, S., et al. Antimicrobial agents for preventing urinary tract infections in adults undergoing cystoscopy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 2: CD012305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30789676/>
454. Bradshaw, A.W., et al. Antibiotics are not necessary during routine cystoscopic stent removal: A randomized controlled trial at UC San Diego. *Urol Ann*, 2020. 12: 373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33776335/>
455. Lu, Y., et al. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: A systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2012. 188: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52059642/>
456. Mrkobrada, M., et al. CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737749/>
457. Hsieh, C.H., et al. The Effectiveness of Prophylactic Antibiotics with Oral Levofloxacin against Post-Shock Wave Lithotripsy Infectious Complications: A Randomized Controlled Trial. *Surg Infect*, 2016. 17: 346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26910613/>
- 457a. Shafi, H., et al. Antibiotic prophylaxis in the prevention of urinary tract infection in patients with sterile urine before extracorporeal shock wave lithotripsy. *Caspian J Intern Med*, 2018. 9: 296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197776/>
458. Liker, Y., et al. The role of antibiotics in patients with increased risk of infection during extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) treatment. *Marmara Med J*, 1996. 9: 174.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26377368/>
459. Deng, T., et al. Antibiotic prophylaxis in ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int*, 2018. 122: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232047/>
460. Zhao, Z., et al. Recommended antibiotic prophylaxis regimen in retrograde intrarenal surgery: evidence from a randomised controlled trial. *BJU Int*, 2019. 124: 496.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31136070/>
461. Qiao, L.D., et al. Evaluation of perioperative prophylaxis with fosfomycin tromethamine in ureteroscopic stone removal: an investigator-driven prospective, multicenter, randomized, controlled study. *Int Urol Nephrol*, 2018. 50: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290000/>
462. Yu, J., et al. Antibiotic prophylaxis in perioperative period of percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *World J Urol*, 2020. 38: 1685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562533/>
463. Seyrek, M., et al. Perioperative prophylaxis for percutaneous nephrolithotomy: Randomized study concerning the drug and dosage. *J Endourol*, 2012. 26: 1431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612061/>
464. Tuzel, E., et al. Prospective comparative study of two protocols of antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol*, 2013. 27: 172.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22908891/>
465. Omar, M., et al. Ciprofloxacin infusion versus third generation cephalosporin as a surgical prophylaxis for percutaneous nephrolithotomy: a randomized study. *Centr Eur J Urol*, 2019. 72: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011442/>
466. Taken, K., et al. Comparison of Ceftriaxone and Cefazolin Sodium Antibiotic Prophylaxis in Terms of SIRS/Urosepsis Rates in Patients Undergoing Percutaneous Nephrolithotomy. *J Urol Surg*, 2019. 6: 111.
<https://www.researchgate.net/publication/333236810>
467. Dahm, P., et al. Evidence-based Urology. *BMJ Books London*, 2010: 50.
468. Bausch, K., et al. Antimicrobial Prophylaxis for Postoperative Urinary Tract Infections in Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284673/>
469. Yang, J., et al. Prospective, randomized controlled study of the preventive effect of fosfomycin tromethamine on post-transurethral resection of bladder tumor urinary tract infection. *Int J Urol*, 2018. 25: 894.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29999216/>
470. Sanaee, M.S., et al. Urinary tract infection prevention after midurethral slings in pelvic floor reconstructive surgery: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019. 98: 1514.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112286/>

471. Crawford, D., et al. Infectious Outcomes from Renal Tumor Ablation: Prophylactic Antibiotics or Not? *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018. 41: 1573.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30062444/>
472. Pradere, B., et al. Non-antibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026903/>
473. Bennett, H.Y., et al. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*, 2016. 144: 1784.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645476/>
474. Berry, B., et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU Int*, 2020. 126: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124525/>
475. Taher, Y., et al. MP48-11 Prospective randomized controlled study to assess the effect of perineal region cleansing with povidone iodine before transrectal needle biopsy of the prostate on infectious complications. *Urology* 84, S306
<https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2015.02.1685>
476. Yu, L., et al. Impact of insertion timing of iodophor cotton ball on the control of infection complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Nat Med J China*, 2014. 94: 609.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24762693/>
477. Pilatz, A., et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Urol*, 2020. 204: 224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105195/>
478. Carignan, A., et al. Effectiveness of fosfomycin tromethamine prophylaxis in preventing infection following transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Results from a large Canadian cohort. *J Glob Antimicrob Resist*, 2019. 17: 112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553114/>
479. Pilatz, A., et al. European Association of Urology Position Paper on the Prevention of Infectious Complications Following Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172721/>

5. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по урологическим инфекциям предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

6. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.



Клинические рекомендации по мочекаменной болезни

A. Skolarikos (председатель), A. Neisius, A. Petrik, B. Somani, K. Thomas,
G. Gambaro (консультант-нефролог)

Помощники в составлении рекомендаций: N.F. Davis, J.F. Donaldson,
R. Lombardo, L. Tzelves

Отдел клинических рекомендаций: R. Shepherd

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: В.И. Руденко, В.В. Дутов

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	6
1.1.	Цели и задачи	6
1.2.	Состав рабочей группы	6
1.3.	Доступные публикации	6
1.4.	История публикаций и резюме по изменениям	6
1.4.1.	История публикаций	6
1.4.2.	Резюме по изменениям	6
2.	МЕТОДЫ	6
2.1.	Поиск данных	6
2.2.	Рецензирование	7
2.3.	Будущие цели	7
3.	РЕКОМЕНДАЦИИ	8
3.1.	Распространенность, этиология, риск рецидива	8
3.1.1.	Введение	8
3.1.2.	Минералогический состав камней	8
3.1.3.	Группы риска камнеобразования	9
3.2.	Классификация камней	11
3.2.1.	Размер камня	11
3.2.2.	Локализация камня	11
3.2.3.	Рентгенологические характеристики	11
3.3.	Диагностика	11
3.3.1.	Методы визуализации	11
3.3.1.1.	Обследование пациентов с острой болью в поясничной области/подозрением на камень мочеточника	12
3.3.1.2.	Инструментальные методы диагностики камней почки	12
3.3.2.	Лабораторная диагностика	13
3.3.2.1.	Основные плановые анализы (у неэкстренных больных)	13
3.3.2.2.	Анализ состава камня	13
3.3.2.3.	Рекомендации по лабораторному обследованию и анализу камня	13
3.3.3.	Диагностика в отдельных группах и при специфических состояниях	14
3.3.3.1.	Методы визуализации при беременности	14
3.3.3.2.	Методы визуализации у детей	14
3.4.	Лечение мочекаменной болезни	15
3.4.1.	Почечная колика	15
3.4.1.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечной колики	16
3.4.2.	Лечение сепсиса и/или анурии при обструкции почки	16
3.4.2.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению сепсиса и анурии	17
3.4.3.	Литокинетическая терапия	17
3.4.3.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по литокинетической терапии	17
3.4.4.	Хемолиз	18
3.4.4.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по хемолизу	18
3.4.5.	Дистанционная ударно-волновая литотрипсия	18
3.4.5.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по ДЛТ	20
3.4.6.	Уретероскопия (ретроградная и антеградная)	21
3.4.6.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по ретроградной и антеградной уретероскопии, ретроградной интратенальной хирургии	23

3.4.7.	Перкутанная нефролитотрипсия	23
3.4.7.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по эндоурологическим методам удаления камней почки	25
3.4.8.	Общие рекомендации и меры предосторожности при удалении камней	25
3.4.8.1.	Антибактериальная терапия	25
3.4.8.2.	Антитромботическая терапия и лечение мочекаменной болезни	26
3.4.8.3.	Ожирение	28
3.4.8.4.	Состав камня	28
3.4.8.5.	Противопоказания для хирургического лечения	28
3.4.9.	Специфические методы лечения камней мочеточника	28
3.4.9.1.	Консервативное лечение/наблюдение	28
3.4.9.2.	Фармакологическое лечение, литокинетическая терапия	29
3.4.9.3.	Показания к активному удалению камней мочеточника	29
3.4.9.4.	Выбор метода активного удаления камней мочеточника	29
3.4.10.	Специфическое лечение камней почки	30
3.4.10.1.	Консервативное лечение (наблюдение)	30
3.4.10.2.	Фармакологическое лечение камней почки	30
3.4.10.3.	Показания к активному удалению камней почек	30
3.4.10.4.	Выбор метода активного удаления камней почки	31
3.4.10.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней почки	32
3.4.11.	Открытые и лапароскопические операции	33
3.4.11.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопическим и открытым операциям	33
3.4.12.	«Каменная дорожка»	33
3.4.12.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пациентов с «каменной дорожкой»	33
3.4.13.	Лечение пациентов с резидуальными камнями	34
3.4.13.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пациентов с резидуальными камнями	34
3.4.14.	Лечение мочекаменной болезни в специфических группах пациентов	34
3.4.14.1.	Лечение мочекаменной болезни и сопутствующих проблем во время беременности	34
3.4.14.2.	Лечение мочекаменной болезни у пациентов с дивертикулитом	35
3.4.14.3.	Удаление камней у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем	35
3.4.14.4.	Лечение камней в трансплантированных почках	36
3.4.14.5.	Особые случаи, представляющие трудности при удалении камней	37
3.4.15.	Лечение детей с мочекаменной болезнью	37
3.4.15.1.	Клиническая картина	38
3.4.15.2.	Консервативное лечение	38
3.4.15.3.	Литокинетическая терапия	38
3.4.15.4.	Дистанционная ударно-волновая литотрипсия	38
3.4.15.5.	Эндоурологические операции	39
3.4.15.6.	Открытые или лапароскопические/робот-ассистированные операции	39
3.4.15.7.	Особенности метафилактики	39
3.4.15.8.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у детей	40
3.5.	Лучевая нагрузка и защита во время эндоурологических операций	40
4.	НАБЛЮДЕНИЕ: МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И МЕТАФИЛАКТИКА	41
4.1.	Общие аспекты исследования нарушений метаболизма	41
4.1.1.	Определение группы риска	41
4.1.2.	Сбор мочи	41
4.1.3.	Время проведения специфической метаболической оценки	42
4.1.4.	Референсные значения лабораторных показателей	42
4.1.5.	Индексы риска и дополнительные методы диагностики	42

4.2.	Общие аспекты метафилактики	43
4.2.1.	Потребление жидкости	44
4.2.2.	Питание	44
4.2.3.	Образ жизни	45
4.2.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по метафилактике	45
4.3.	Специфическая оценка метаболизма с учетом состава камней и медикаментозная метафилактика	45
4.3.1.	Введение	45
4.4.	Камни из оксалата кальция	46
4.4.1.	Диагностика	46
4.4.2.	Интерпретация результатов и этиология	47
4.4.3.	Специфическое лечение	49
4.4.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по фармакологическому лечению пациентов с изменениями состава мочи (биохимического анализа суточной мочи)	49
4.5.	Камни из фосфата кальция	50
4.5.1.	Диагностика	50
4.5.2.	Интерпретация результатов и этиология	50
4.5.3.	Медикаментозное лечение	51
4.5.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней из фосфата кальция	51
4.6.	Нарушения и заболевания, связанные с образованием кальциевых камней	51
4.6.1.	Гиперпаратиреоз	51
4.6.2.	Гранулематозные болезни	51
4.6.3.	Первичная гипероксалурия	51
4.6.3.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичной гипероксалурии	52
4.6.4.	Кишечная гипероксалурия	52
4.6.5.	Почечный канальцевый ацидоз	52
4.6.5.1.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ПКА	53
4.6.6.	Нефрокальциноз [633]	54
4.6.6.1.	Диагностика	54
4.7.	Камни из мочевой кислоты и урата аммония	54
4.7.1.	Диагностика	54
4.7.2.	Интерпретация результатов	54
4.7.3.	Специфическое лечение	54
4.7.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней из мочевой кислоты и урата аммония	56
4.8.	Струвитные и инфекционные камни	56
4.8.1.	Диагностика	57
4.8.2.	Интерпретация	57
4.8.3.	Специфическое лечение	57
4.8.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекционных камней	57
4.9.	Цистиновые камни	59
4.9.1.	Диагностика	59
4.9.2.	Специфическое лечение	59
4.9.2.1.	Медикаментозное лечение при цистиновых камнях	59
4.9.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению цистиновых камней	60
4.10.	Камни из 2,8-дигидроксиаденина и ксантиновые камни	60
4.10.1.	Камни из 2,8-дигидроксиаденина	60

4.10.2.	Ксантиновые камни	60
4.10.3.	Потребление жидкости и питание	60
4.11.	Лекарственные камни	61
4.12.	Матриксные камни	61
4.13.	Камни неизвестного состава	61
4.13.1.	Рекомендации по обследованию пациентов при камнях неизвестного состава	62
5.	НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ	62
6.	КАМНИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	66
6.1.	Распространенность, этиология и факторы риска	66
6.2.	Клиническая картина	67
6.3.	Диагностика	67
6.3.1.	Инструментальные методы диагностики камней мочевого пузыря	67
6.3.2.	Определение причины образования камней мочевого пузыря	67
6.4.	Лечение	68
6.4.1.	Консервативное лечение и показания для хирургического лечения	68
6.4.2.	Медикаментозная терапия	68
6.4.3.	Хирургическое лечение камней мочевого пузыря	68
6.4.3.1.	Открытая цистолитотомия	68
6.4.3.2.	Трансуретральная цистолитотрипсия	68
6.4.3.3.	Чрескожная цистолитотрипсия	69
6.4.3.4.	Ударно-волновая литотрипсия	70
6.4.3.5.	Лапароскопическая цистолитотомия	70
6.4.4.	Лечение камней мочевого пузыря, развивающихся вторично к инфравезикальной обструкции у мужчин	70
6.4.5.	Особые случаи	71
6.4.5.1.	Нейрогенный мочевой пузырь	71
6.4.5.2.	Аугментация мочевого пузыря	71
6.4.5.3.	Деривация мочи	71
6.4.5.4.	Лечение пациентов после аугментации мочевого пузыря или деривации мочи	72
6.5.	Наблюдение пациентов с камнями мочевого пузыря	73
7.	ЛИТЕРАТУРА	75
8.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	114
9.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	114

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Настоящие рекомендации рабочей группы Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по мочекаменной болезни (МКБ) составлены с целью помочь урологам в ведении больных с камнями, основываясь на данных доказательной медицины, а также помочь внедрить указанные рекомендации в клиническую практику. В документе всесторонне рассматривается большинство аспектов этого заболевания. Несмотря на научные и технические достижения, большое число людей продолжают страдать от МКБ. Рабочая группа принимала во внимание разную степень доступности медицинского обслуживания в регионах. В настоящий раздел включены ранее опубликованные отдельным документом рекомендации по камням мочевого пузыря..

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменяют клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по мочекаменной болезни состоит из международной команды экспертов, обладающих опытом в этой области. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Также опубликован ряд переведенных версий и научных публикаций [1–3]. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по мочекаменной болезни в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2021 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

Во всем документе проведен анализ и пересмотр литературы, если это имело значение (см. ниже раздел 2.1 «Методы»). Кроме того, обновлены литературные источники и сопровождающий текст. В настоящих рекомендациях добавлен ряд новых разделов, включая 3.5 Лучевая нагрузка и защита во время эндоурологических операций и 5. Наблюдение пациентов с мочекаменной болезнью. В соответствующих разделах приведена новая информация по наилучшей клинической практике для различных методов лечения. Внесены значительные изменения в раздел 3.4.3 ЛитокINETическая терапия. В настоящие рекомендации также включен раздел по камням мочевого пузыря, ранее представленный в виде отдельного документа. Добавлено четыре новых алгоритма:

- Рисунок 4.2: диагностический алгоритм при кальций-оксалатных камнях
- Рисунок 4.6: диагностический алгоритм при мочекислых камнях
- Рисунок 5.1: длительность наблюдения пациентов с мочекаменной болезнью после лечения
- Рисунок 5.2: консенсус по частоте наблюдения и использованию методов визуализации после лечения

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2022 г. по мочекаменной болезни посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные.

Члены рабочей группы провели глубокий анализ литературы по всем вопросам, входящим в данные рекомендации. Поиск был ограничен только исследованиями, которые имели высокий уровень доказательности (систематические обзоры с метаанализом, рандомизированные исследо-

вания и проспективные нерандомизированные сравнительные исследования) и были опубликованы на английском языке. Кроме того, поиск был ограничен с 1 мая 2020 г. по 12 мая 2021 г. Всего были найдены 737 публикаций, которые оценивали по клинической значимости.

В разделе по камням мочевого пузыря посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Поиск был ограничен только данными высокого уровня доказательности, опубликованными на английском языке. Рабочая группа проанализировала публикации с апреля 2020 г. по апрель 2021 г. Всего были найдены 235 публикаций, которые оценивали по клинической значимости.

Кроме того, проведены литературные поиски исследований высокого уровня доказательности, опубликованных на английском языке, по результатам которых добавлен новый раздел 3.5. Лучевая нагрузка и защита во время эндоурологических операций и сформулированы рекомендации по наилучшей клинической практике для различных методов лечения. При литературном поиске с 2016 по май 2021 г. по лучевой нагрузке и мочекаменной болезни найдено 117 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. При поиске, направленном на рекомендации по наилучшей клинической практике для различных методов лечения, найдено 1080 статей, включая поиск за четыре года по тулиевому волоконному лазеру (2018–2021), за пять лет по температурным изменениям, аспирации и фрагментации, внутривидеоуретероскопии (УРС), ее проведению без флюороскопического контроля, аспирации во время перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛ) и ее проведению без флюороскопического контроля (2017–2021); за шесть лет по применению одноразовых и многоразовых уретероскопов (2016–2021) и 10-летний поиск по дистанционной ударно-волновой терапии (ДУВЛ), фиброволоконным и цифровым уретероскопам, оптимальным настройкам лазерного литотриптера, максимальному времени УРС, виду анестезии при ПНЛ и пункции чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) во время ПНЛ. Поиск проводился в базах данных Medline, EMBASE, OVID и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров. Поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/?type=appendices-publications>.

Всего в обновление добавлена информация из 59 статей. Главы по лечению камней мочевого пузыря у взрослых и детей написаны на основании результатов систематического обзора [4]. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [5, 6]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [7];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [8]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Рекомендации по МКБ прошли рецензирование перед публикацией в 2015 г. Глава 6, посвященная лечению и наблюдению пациентов с камнями мочевого пузыря, прорецензирована в 2019 г.

2.3. Будущие цели

В рекомендациях 2023 г. рабочая группа представит информацию по следующим вопросам:

- данные высокого уровня доказательности по наилучшей клинической практике в эндоурологии.
- систематический обзор по защите пациента и медперсонала во время эндоурологических операций.
- вопрос точности оценки размера камня как косвенного критерия для определения тактики лечения.

3. Рекомендации

3.1. Распространенность, этиология, риск рецидива

3.1.1. Введение

Распространенность МКБ зависит от географических, климатических, этнических, диетических и генетических факторов. Риск рецидива определяется преимущественно заболеванием или нарушением, которое привело к образованию камня. Показатели распространенности МКБ варьируют от 1 до 20% [9]. Встречаемость достаточно высокая в странах с высоким уровнем жизни, например Швеции, Канаде или США (>10%). В некоторых областях отмечается увеличение показателей более чем на 37% за последние 20 лет [10–12]. Накапливаются данные о связи между МКБ и риском ХБП [13].

Камни можно классифицировать по причинам их образования: инфекционные, неинфекционные, вследствие генетических дефектов [14] или образовавшиеся при приеме лекарственных препаратов (лекарственные) (табл. 3.1). Смотрите также раздел 3.2.

Таблица 3.1. Классификация камней по этиологии*

Неинфекционные камни
Оксалаты кальция
Фосфаты кальция
Мочевая кислота
Инфекционные камни
Фосфат магния и аммония
Карбонатапатит
Урат аммония
Генетические причины
Цистин
Ксантин
2,8-дигидроксиаденин
Лекарственные камни

* См. раздел 4.4.2.

3.1.2. Минералогический состав камней

Состав камня служит основой для диагностики и определения тактики лечения. Камни часто имеют смешанный состав. Наиболее значимые с клинической точки зрения минеральные составляющие мочевых камней перечислены в табл. 3.2.

Таблица 3.2. Состав камня

Химический состав	Минерал	Химическая формула
Моногидрат оксалата кальция	Вевеллит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Дигидрат оксалата кальция	Ведделлит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Основной фосфат кальция	Апатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$
Гидроксид-фосфат кальция	Карбонатапатит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_3)_3(\text{OH})$
Бета-трикальций фосфат	Витлокит	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Карбонатапатит (фосфат)	Даллит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Гидрогенфосфат кальция	Брушит	$\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$
Карбонат кальция	Арагонит	CaCO_3
Октакальций фосфат		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Мочевая кислота	Урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Дигидрат мочевой кислоты	Урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Урат аммония		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Кислый урат натрия моногидрат		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Фосфат магния и аммония	Струвит	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Магний фосфорнокислый, 3-водный	Ньюберит	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Магния-аммония фосфат моногидрат	Дитмарит	$\text{MgNH}_4(\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$
Цистин		$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
Ксантин		
2,8-дигидроксиаденин		

Протеины		
Холестерин		
Кальцит		
Калия урат		
Тримагния фосфат		
Меламин		
Матрикс		
Лекарственные камни	Активное вещество кристаллизуется в моче	
Камни, образующиеся на инородных телах		

3.1.3. Группы риска камнеобразования

Степень риска камнеобразования представляет особый интерес, поскольку определяет не только вероятность рецидива или роста камней, но и необходимость медикаментозного лечения.

Примерно у 50% больных с рецидивирующим течением МКБ на протяжении всей жизни наблюдается лишь один рецидив камнеобразования [11, 16]. По данным анализа пациентов с первым эпизодом МКБ, риск рецидива в течение 5 лет составляет 26% [17]. Большое количество рецидивов отмечается в немногим более 10% всех случаев МКБ. Степень риска рецидива камнеобразования определяется химическим составом конкремента и тяжестью заболевания (табл. 3.3) [18, 19].

Таблица 3.3. Высокий риск камнеобразования [18–34]

Общие факторы
Развитие МКБ в раннем возрасте (особенно у детей и подростков)
Семейный анамнез МКБ
Рецидивирующий характер МКБ
Небольшой интервал времени после последнего эпизода
Брушит в составе камней (гидрогенфосфат кальция; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$)
Мочевая кислота и урат в составе камней
Инфекционные камни
Единственная почка (сама по себе единственная почка не обладает повышенным риском повторного камнеобразования, однако при этом профилактика возможного рецидива имеет большее значение)
Заболевания, связанные с развитием МКБ
Гиперпаратиреоз
Метаболический синдром
Нефрокальциноз
Поликистозная болезнь почек
Заболевания и патологии ЖКТ (еюноилеальный обходной анастомоз, резекция кишечника, болезнь Крона, мальабсорбция, кишечная гипероксалурия после деривации мочи, экзокринная недостаточность поджелудочной железы) и бариатрические операции
Повышенный уровень витамина D
Саркоидоз
Повреждение спинного мозга, нейрогенный мочевой пузырь
Генетические причины МКБ
Цистинурия (типы А, В, АВ)
Первичная гипероксалурия (ПГ)
Почечный канальцевый ацидоз (ПКА) 1-го типа
2,8-дигидроксиаденинурия
Ксантинурия
Синдром Леша–Нихена
Муковисцидоз
Лекарственные препараты, способствующие камнеобразованию (см. табл. 4.11)

Анатомические и уродинамические нарушения, способствующие камнеобразованию
Медуллярная губчатая почка (тубулярная эктазия)
Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС)
Дивертикул чашки, киста чашки
Стриктура мочеточника
Пузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс
Подковообразная почка
Уретероцеле
Факторы окружающей среды
Высокая температура воздуха
Хроническое воздействие свинца и кадмия

Полный анализ факторов риска у пациентов с МКБ также включает оценку риска развития ХБП, терминальной стадии хронической почечной недостаточности и метаболической болезни костей (табл. 3.4–3.6). МКБ может оказывать отрицательное влияние на функцию почки вследствие обструкции или инфекции, а также повреждения почек на фоне первичных заболеваний, приводящих к образованию камней (некоторые генетические болезни, нефрокальциноз, кишечная гипероксалурия и т.д.), или хирургических методов лечения [35]. Определенные факторы повышают риск данных осложнений у пациентов с МКБ, как показано ниже.

Таблица 3.4. Факторы риска хронической болезни почек и терминальной стадии хронической почечной недостаточности у пациентов с мочекаменной болезнью

Женский пол
Избыточный вес
Частые ИМВП
Камни из струвита
Нефрэктомия в анамнезе
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
Обструктивная нефропатия в анамнезе
Подвздошный конduit

Кроме того, ниже представлен ряд специфических форм МКБ, связанных с повышенным риском развития ХБП/терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Таблица 3.5. Факторы риска хронической болезни почек и камней почки

Риск ХБП и камней почки
• Возможный риск ХБП
– Камни из ксантина
– Камни из индинавира
– Дистальный почечный канальцевый ацидоз (неполный)
– Первичный гиперпаратиреоз
– Расстройства пищевого поведения и злоупотребление слабительными
– Медуллярно-губчатая почка
• Умеренный риск ХБП
– Камни из брушита
– Камни из 2,8-дигидроксиаденина
– Саркоидоз
– Стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента или мочеточника
• Высокий риск ХБП
– Камни из цистина
– Камни из струвита
– Камни единственной почки

– Дистальный почечный канальцевый ацидоз (полный)
– Вторичная гипероксалурия (бариатрические операции, воспалительные заболевания кишечника, резекция кишечника и синдромы мальабсорбции)
– Другие формы нефрокальциноза (часто связаны с генетическими заболеваниями с гиперкальциурией)
– Анатомические аномалии почки и мочевыводящих путей (например, подковообразная почка, уретероцеле и пузырно-мочеточниковый рефлюкс)
– Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
• Очень высокий риск ХБП
– Первичная гипероксалурия
– Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

Таблица 3.6. Факторы риска метаболической болезни костей и кальцийсодержащих камней почки

Риск метаболической болезни костей и кальцийсодержащих камней почки
Дистальный почечный канальцевый ацидоз (полный или неполный)
Медулярно-губчатая почка
Первичный гиперпаратиреоз
Синдромы мальабсорбции
Гиперкальциурия натовшак
Генетические расстройства

3.2. Классификация камней

Камни можно классифицировать по следующим критериям: размер, локализация, рентгенологические характеристики, этиология, минеральный состав и риск рецидива камнеобразования [11, 36, 37].

3.2.1. Размер камня

Как правило, размер камня обозначается в миллиметрах, с указанием одного или двух измерений. Камни можно подразделить на группы размером <5 мм, 5–10 мм, 10–20 мм и >20 мм.

3.2.2. Локализация камня

Камни можно классифицировать в зависимости от их расположения в анатомических структурах мочевых путей: в верхней, средней или нижней чашке, в лоханке, в проксимальном, среднем или дистальном отделе мочеточника и в мочевом пузыре.

3.2.3. Рентгенологические характеристики

Камни можно классифицировать в соответствии с их визуализацией на обзорной урографии (табл. 3.7), которая зависит от их минералогического состава [37]. Компьютерную томографию (КТ) без контраста используют для классификации камней по плотности, внутренней структуре и составу. Эта информация непосредственно влияет на выбор тактики лечения (см. раздел 3.3) [36, 37].

Таблица 3.7. Рентгенологические характеристики

Рентгеноконтрастный камень	Слабоконтрастный камень	Рентгеннегативный камень
Дигидрат оксалата кальция	Фосфат магния и аммония	Мочевая кислота
Моногидрат оксалата кальция	Апатит	Урат аммония
Фосфаты кальция	Цистин	Ксантин
		2,8-дигидроксиаденин
		Лекарственные камни (см. раздел 4.11)

3.3. Диагностика

3.3.1. Методы визуализации

Выбор методов исследования зависит от клинической ситуации и отличается при подозрении на камни мочеточника и камни почки.

Стандартное обследование включает подробный сбор анамнеза и физикальное исследование. У пациентов с камнями мочеточника обычно появляются характерная боль в пояснице, рвота и иногда повышенная температура, но они могут также протекать бессимптомно [38]. Ранняя диагностика показана пациентам с единственной почкой, фебрильной температурой или при сомнениях

в диагнозе почечной колики. В качестве первичного метода диагностики можно использовать УЗИ, хотя нельзя откладывать устранение боли и другие неотложные мероприятия до проведения визуализации. УЗИ представляется безопасным (не используется ионизирующее излучение), воспроизводимым и недорогим методом; позволяет выявить камни в чашках, лоханке, лоханочно-мочеточниковом и пузырно-мочеточниковом сегментах (при наполненном мочевом пузыре), а также диагностировать расширение верхних мочевыводящих путей (ВМП). Чувствительность УЗИ при камнях мочеточника составляет 45%, специфичность – 94%, а при камнях почки – 45 и 88% соответственно [39, 40].

Чувствительность и специфичность обзорной урографии составляют 44–77% соответственно [41]. Если планируется проведение КТ без контраста, обзорная урография не показана [42], хотя она позволяет дифференцировать рентгеннегативные и рентгенконтрастные камни. Кроме того, исходные данные можно использовать для последующего сравнения при наблюдении.

3.3.1.1. Обследование пациентов с острой болью в поясничной области/подозрением на камень мочеточника

В настоящее время стандартным методом диагностики при острой боли в поясничной области является КТ без контраста, которая пришла на смену экскреторной урографии (ЭУ). КТ позволяет определить размер камня и плотность. Если камень не обнаружен, необходимо диагностировать другие причины боли в животе. При диагностике МКБ КТ без контраста превосходит ЭУ и УЗИ [43].

Данный метод позволяет диагностировать камни, содержащие мочевую кислоту и ксантин, которые являются рентгеннегативными, однако камни, вызванные препаратом индинавиром, на КТ не визуализируются [44]. Кроме этого, КТ без контраста дает возможность определить плотность камня, внутреннюю структуру, расстояние «кожа – камень» и анатомические особенности – параметры, влияющие на выбор метода лечения [37, 45–47]. Тем не менее наряду с преимуществами КТ без контраста следует учитывать, что она не дает информации о функции почек и анатомии ВМП, а также несет высокую дозу облучения [48–51].

Лучевую нагрузку можно снизить благодаря использованию низкодозной КТ, однако ее трудно внедрить в рутинную клиническую практику [52–56]. У пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <30 чувствительность низкодозной КТ при диагностике камней в мочеточнике <3 мм составила 86%, а при диагностике камней >3 мм – 100% [57]. По результатам метаанализа проспективных исследований [54], объединенная чувствительность низкодозной КТ при диагностике МКБ составляет 93,1% (95% ДИ 91,5–94,4), а специфичность – 96,6% (95% ДИ 95,1–97,7%). Двухэнергетическая КТ позволяет дифференцировать мочекислые от кальцийсодержащих камней [58, 59].

3.3.1.2. Инструментальные методы диагностики камней почки

ЭУ дает информацию о функции почки, анатомии ЧЛС, а также уровне обструкции. КТ без контраста позволяет быстро получить трехмерные данные и определить размер и плотность камня, расстояние «кожа – камень» и окружающую анатомию, но при этом увеличивается лучевая нагрузка. Низкодозный и ультранизкодозный протоколы дают сопоставимые результаты со стандартным исследованием, за исключением выявления камней очень маленького размера или камней у пациентов с ожирением [53, 54, 56, 57].

В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) показано, что при ПНЛ в положении на спине предоперационное выполнение КТ позволяет проще спланировать доступ и сократить время операции по сравнению с ЭУ [58].

При планировании удаления камня необходимо оценивать анатомию ЧЛС и выполнять контрастное исследование [59].

Резюме по данным литературы	УД
Для подтверждения диагноза у пациентов с острой болью в поясничной области после выполнения УЗИ следует проводить КТ без контраста, поскольку она более эффективна, чем ЭУ	1a
КТ с контрастированием дает возможность провести трехмерную реконструкцию чашечно-лоханочной системы, а также определить плотность камня и расстояние «кожа – камень»	2a
Рекомендации	СР
Пациентам с высокой температурой тела или единственной почкой, а также при сомнительном диагнозе МКБ показано немедленное проведение методов визуализации	Сильная
Для подтверждения диагноза у пациентов с острой болью в поясничной области после выполнения УЗИ следует проводить КТ без контраста	Сильная
При планировании удаления камня необходимо выполнять контрастное исследование для оценки анатомии чашечно-лоханочной системы	Сильная

3.3.2. Лабораторная диагностика

Всем пациентам с экстренной ситуацией наряду с методами визуализации необходимо проводить ограниченное биохимическое исследование мочи и крови. На этом этапе рекомендации не отличаются для пациентов группы низкого и высокого риска.

3.3.2.1. Основные плановые анализы (у неэкстренных больных)

Биохимические исследования назначаются всем пациентам с МКБ в одинаковом объеме. Если не планируется экстренное лечение, можно не определять уровень натрия, калия, С-реактивного белка и время свертываемости крови. Более тщательное обследование показано только пациентам с высоким риском рецидива камнеобразования [19]. Специфическая оценка метаболизма с учетом состава камней рассматривается в разделе 4.

Самым простым способом поставить правильный диагноз считается анализ отошедшего конкремента с помощью достоверного аналитического метода (раздел 3.2.2.3). На основании минералогического состава можно определить возможные нарушения обмена веществ.

3.3.2.2. Анализ состава камня

Анализ состава камня проводится во всех случаях первичного эпизода МКБ.

В клинической практике повторный анализ состава камня показан в случае:

- рецидива на фоне медикаментозной профилактики;
- раннего рецидива после инвазивного лечения и полного удаления камней;
- позднего рецидива после длительного отсутствия камнеобразования [60, 61].

Пациента следует проинформировать о том, что необходимо фильтровать мочу, чтобы получить камень для анализа. Отхождение камня и восстановление нормальной функции почек следует подтвердить с помощью соответствующих методов.

Для анализа камня предпочтительно использовать такие методы, как инфракрасная спектроскопия или дифракционное рентгеновское исследование [62–64]. Поляризационная микроскопия дает эквивалентные результаты. Жидкостный химический анализ считается устаревшим методом [62, 65].

3.3.2.3. Рекомендации по лабораторному обследованию и анализу камня [19, 25, 66, 67]

Рекомендации: основные лабораторные анализы у экстренных больных с МКБ	СР
Моча	
Анализ осадка мочи / анализ с помощью тест-полоски: <ul style="list-style-type: none">• эритроциты• лейкоциты• нитрит• рН мочи (приблизительное значение) Микроскопическое исследование мочи и/или бактериальный посев	Сильная
Кровь	
Анализ крови: <ul style="list-style-type: none">• креатинин• мочевая кислота• (ионизированный) кальций• натрий• калий Общий анализ крови С-реактивный белок	Сильная
При планировании или вероятности лечения: коагулограмма (АЧТВ и МНО)	Сильная
Во всех случаях первичного эпизода МКБ следует проводить анализ состава камня с помощью достоверного аналитического метода (дифракции рентгеновских лучей или инфракрасной спектроскопии)	Сильная
Повторный анализ состава камня следует проводить у пациентов: <ul style="list-style-type: none">• с рецидивом на фоне медикаментозной профилактики;• ранним рецидивом после полного удаления камня;• поздним рецидивом после длительного отсутствия камнеобразования, поскольку состав камня может измениться	Сильная

3.3.3. Диагностика в отдельных группах и при специфических состояниях

3.3.3.1. Методы визуализации при беременности

У беременных женщин облучение плода может вызывать нестохастические (тератогенез) или стохастические (канцерогенез) эффекты. Тератогенные эффекты зависят от полученной дозы, требуют пороговой дозы (<50 мГр считается безопасной) и зависят от гестационного возраста (минимальный риск до 8-й недели и после 23-й недели). Риск канцерогенеза (несет риск даже доза <10 мГр) и мутагенеза (доза 500–1000 мГр, которая намного превышает дозу для основных рентгенологических исследований) увеличивается с повышением дозы, но для них не требуется пороговая доза и они не зависят от гестационного возраста [68].

Беременным женщинам не следует повторять на рутинной основе ни один из методов диагностики. Научные общества и организации достигли согласия по безопасности методов диагностики, когда используются УЗИ [69], обзорная урография [70, 71] и МРТ [72, 73], и тем случаям, когда они показаны [74–80]. Рентгенологические методы проводятся только при убедительных показаниях, если их результаты повлияют на тактику лечения.

Как правило, при проведении исследований с поглощенной дозой для плода более 0,5 мГр требуется решение консилиума.

В настоящее время при обследовании беременных с подозрением на почечную колику основным методом визуализации является УЗИ (с использованием изменения резистивного индекса и трансвагинального/трансабдоминального УЗИ при наполненном мочевом пузыре, по необходимости). Следует помнить о физиологическом расширении при беременности, которое может быть принято за обструкцию мочеточника [76–78].

В качестве метода второй линии можно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) [74], чтобы определить уровень обструкции и визуализировать камень как дефект наполнения [72]. Поскольку аппараты МРТ 3 Т не оценивали при беременности, рекомендуется использовать аппараты 1,5 Т [75, 80]. Введение гадолиния не рекомендуется вследствие возможного токсического влияния на плод [76].

При диагностике МКБ у беременных женщин низкодозная КТ обладает более высокой положительной прогностической ценностью (95,8%) по сравнению с МРТ (80%) и УЗИ (77%). По данным White и соавт., высокая точность позволяет в ряде случаев избежать проведения ненужных вмешательств, например УРС [81]. Хотя низкодозная КТ имеет более низкий уровень лучевой нагрузки, в настоящее время ее рекомендуется выполнять только как метод последнего выбора [76].

Резюме по данным литературы	УД
Данные по применению УЗИ и МРТ при беременности имеют низкий уровень доказательности	3

Рекомендации	СР
Предпочтительным методом диагностики у беременных женщин является УЗИ	Сильная
МРТ представляет собой метод второй линии	Сильная
Низкодозная КТ должна рассматриваться как метод последнего выбора	Сильная

3.3.3.2. Методы визуализации у детей

Дети с МКБ имеют высокий риск повторного камнеобразования, поэтому для них применяются стандартные для этой группы диагностические методы (см. раздел 3.1.3 и главу 4). У детей наиболее распространенными патологиями, не связанными с обменом веществ, считаются пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкция ЛМС, нейрогенный мочевой пузырь и другие нарушения мочеиспускания [82].

При выборе метода диагностики МКБ у детей следует учитывать, что такие пациенты могут не выполнять инструкции, им может требоваться анестезия, а также то, что они восприимчивы к ионизирующему облучению. При обследовании необходимо соблюдать принцип ALARA (настолько низко, насколько возможно) [83–85].

Ультразвуковое исследование

УЗИ является первичным методом диагностики у детей [86]. Его преимущество заключается в отсутствии облучения и потребности в анестезии. При исследовании необходимо осмотреть наполненный мочевой пузырь и прилежащие отделы мочеточников, а также верхний отдел мочеточника [87–91]. Цветная доплерография позволяет сравнить мочеточниковый выброс [88] и резистивный индекс дуговых артерий обеих почек, на основании чего можно определить степень обструкции [89]. Однако УЗИ не позволяет обнаружить камни у более 40% детей с МКБ [90–93] и не предоставляет информации о функции почек.

Обзорная урография

Обзорный снимок позволяет обнаружить камни и определить их рентгеноконтрастность, а также облегчает последующее наблюдение.

Экскреторная урография

Доза облучения при ЭУ сравнима с дозой при микционной цистоуретрографии (0,33 мЗв) [94]. Его основной недостаток заключается в необходимости введения контрастного препарата.

Спиральная КТ

Современные низкодозные режимы КТ позволяют значительно снизить лучевую нагрузку [51, 95, 96]. При использовании спиральной КТ без контраста у детей не удастся диагностировать только 5% камней [88, 96, 97]. Если применяется современная высокоскоростная КТ-аппаратура, крайне редко требуются седация и анестезия.

Магнитно-резонансная томография

МРТ не следует использовать в диагностике МКБ. Метод позволяет получить подробную информацию об анатомии ЧЛС, локализации обструкции или стеноза мочеточника и структуре почечной паренхимы [98].

3.3.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации у детей

Резюме по данным литературы	УД
При подозрении на МКБ у детей УЗИ является диагностическим методом выбора. Оно должно включать исследование почек, наполненного мочевого пузыря и прилегающих отделов мочеточника	2b
Обзорная урография (или низкодозная КТ) является альтернативным методом исследования, если УЗИ не дает необходимой информации	2b

Рекомендации	СР
Всем детям с МКБ необходимо проводить полное метаболическое исследование с учетом состава камня.	Сильная
Собирайте камни для анализа, чтобы узнать тип камня	Сильная
При подозрении на МКБ у детей показано выполнение УЗИ в качестве диагностического метода выбора. Оно должно включать исследование почек, наполненного мочевого пузыря и прилегающих отделов мочеточника.	Сильная
Если УЗИ не дает необходимой информации, выполните обзорную урографию (или низкодозную КТ)	Сильная

3.4. Лечение мочекаменной болезни

3.4.1. Почечная колика

Купирование болевого синдрома

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая метамизол (синоним дипирон) и парацетамол, эффективно купируют боль у пациентов с почечной коликой [99] и превосходят по обезболивающему эффекту опиаты [100]. Ибупрофен по сравнению с кеторолаком имеет более быстрый обезболивающий эффект при почечной колике, обладая сопоставимым профилем безопасности [101].

При внутримышечном введении диклофенак более эффективен, чем внутривенный ибупрофен и кеторолак, однако вследствие методологических неточностей в описании результатов нельзя дать убедительных рекомендаций [102]. Добавление спазмолитиков к НПВС не улучшает контроль над болью. После НПВС пациентам реже требуется дальнейшая анальгезия в краткосрочной перспективе. Необходимо учитывать, что диклофенак и ибупрофен повышают риск сердечно-сосудистых осложнений [99, 100]. Диклофенак противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью (класс NYHA II–IV), ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и цереброваскулярной патологией. При наличии высокого риска сердечно-сосудистых осложнений диклофенак назначают только при вынужденных показаниях. Поскольку риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии, необходимо использовать наименьшую дозу с самым коротким действием [103, 104].

Опиаты, особенно петидин, чаще вызывают рвоту по сравнению с НПВС и чаще требуют проведения дальнейшей анальгезии [99, 105] (см. ниже). Если все же назначается опиат, не рекомен-

дуется использовать петидин. Появляются данные по другим типам неопиатных анальгетиков, не относящихся к НПВС. Добавление кетамина к морфину позволяет снизить дозу опиата, уменьшить интенсивность болевого синдрома, тошноту и рвоту [106–108]. Комбинация кетамина и НПВС более эффективна в купировании болевого синдрома, реже вызывает побочные эффекты, сопровождается улучшением функционального состояния и снижает потребность в анальгезии по сравнению с петидином [109]. При этом эффективность кетамина и монотерапии НПВС (кеторолак) сопоставима, хотя в группе кетамина выше частота головокружения, беспокойства и артериальной гипертензии [110]. Получены противоречивые результаты по эффективности внутривенного введения лидокаина. Акупунктура представляется эффективной при почечной колике как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими методами, но к настоящему моменту опубликовано недостаточно данных [111, 112].

Профилактика повторного приступа почечной колики

Литокинетическая терапия (ЛКТ) при камнях мочеточника рассматривается в разделе 3.4.9. У пациентов с камнями в мочеточнике, которые могут выйти самостоятельно, таблетки или суппозитории НПВС (диклофенак натрия 100–150 мг/сут в течение 3–10 дней) могут снять воспаление и снизить риск повторного возникновения боли [113, 114]. Хотя диклофенак может влиять на функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью, он не оказывает отрицательного влияния при нормальных показателях азотистого обмена [115].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Hollingsworth и соавт. [116], в котором в качестве дополнительного критерия оценивали снижение болевого синдрома, авторы пришли к выводу об эффективности ЛКТ в снижении риска повторной колики у больных с камнями мочеточника.

Если лекарственная терапия не позволяет купировать болевой синдром, следует выполнить дренирование с использованием мочеточникового стента или чрескожной нефростомии (ЧН) либо удалить камень [117].

3.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечной колики

Резюме по данным литературы	УД
НПВС обладают высокой эффективностью в купировании почечной колики и превосходят опиаты	1b
При симптоматических камнях мочеточника в отдельных случаях показано активное лечение в качестве первой линии.	1b

Рекомендации	СР
При выборе препарата первой линии терапии показаны НПВС, например метамизол* (дипирон). В качестве альтернативы можно назначать парацетамол или, в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска, диклофенак**, индометацин или ибупрофен***	Сильная
К препаратам второй линии относятся гидроморфин, пентазоцин или трамадол	Слабая
При некупируемой почечной колике показано дренирование или уретероскопия	Сильная

* Максимальная рекомендуемая разовая доза составляет 1000 мг, максимальная суточная доза – до 5000 мг; не рекомендуется назначать в третьем триместре беременности [118].

** Диклофенак натрия неблагоприятно влияет на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с почечной недостаточностью.

*** Рекомендуется для профилактики боли после купирования почечной колики.

3.4.2. Лечение сепсиса и/или анурии при обструкции почки

Обструкция почки с признаками инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) и/или анурией является экстренным состоянием. При обструктивном пиелонефрите, развившемся вследствие камня, обструкции единственной почки или двусторонней обструкции почек, необходимо выполнить срочную декомпрессию почки для предотвращения дальнейших осложнений.

Декомпрессия

В настоящее время существуют два метода срочной декомпрессии при обструкции ВМП:

- установка мочеточникового стента;
- установка нефростомы.

На сегодня недостаточно данных, подтверждающих преимущество нефростомии перед ретроградным стентированием в качестве первичного метода лечения обструктивного пиелонефрита. Кроме того, отсутствуют достоверные данные о более высокой частоте осложнений после стентирования мочеточника, чем после нефростомии [119, 120].

Только в одном РКИ [121] оценивали декомпрессию ВМП при обструктивном пиелонефрите. По осложнениям чрескожной нефростомии получено много убедительных данных, но осложнения стентирования описаны в меньшей степени [119]. Окончательное лечение, направленное на удаление камней, можно проводить только после устранения инфекции и полного курса антибактериальной терапии. В небольшом РКИ показана эффективность ранней УРС в комбинации с адекватной антибактериальной терапией; однако при таком подходе увеличивается длительность госпитализации и потребность в обезболивающих [122].

Дальнейшие мероприятия

После срочной декомпрессии в случае воспаления, возникшего на фоне обструкции мочевыводящих путей, необходимо выполнить бактериальный посев мочи и крови с определением чувствительности, после чего незамедлительно назначить или продолжить антибактериальную терапию, если ее проводили до анализа. Схему лечения корректируют с учетом результатов бактериального посева. Хотя второй посев мочи клинически обоснован, в литературе не оценивалось его влияние на результаты лечения. В ряде случаев имеется необходимость в проведении интенсивной терапии [123].

3.4.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению сепсиса и анурии

Резюме по данным литературы	УД
Для декомпрессии ЧЛС одинаково эффективны мочеточниковый стент и нефростома	1b
Рекомендация	СР
При сепсисе на фоне обструкции камнем показана срочная декомпрессия ЧЛС с помощью нефростомы или мочеточникового стента	Сильная
Окончательное лечение, направленное на удаление камней, можно проводить только после устранения сепсиса	Сильная
После декомпрессии рекомендуется взять мочу на посев	Сильная
После этого следует незамедлительно начать антибактериальную терапию (плюс интенсивная терапия в случае необходимости)	Сильная
После получения результатов посева следует скорректировать схему терапии	Сильная

3.4.3. Литокинетическая терапия

В настоящее время изучается ряд препаратов для ЛКТ, включая α -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа [124–127]. В метаанализах показан классовый эффект α -блокаторов, хотя их назначение остается нерецептурным [128–130]. При этом имеются противоречия между результатами этих исследований и нескольких хорошо спланированных многоцентровых плацебоконтролируемых двойных слепых РКИ, в которых показано отсутствие или ограниченная эффективность α -блокаторов, кроме некоторого преимущества при камнях дистального отдела мочеточника размером >5 мм [131–135]. На основании исследований с небольшим числом пациентов [127, 128, 136, 137] нельзя дать рекомендации по использованию ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа или кортикостероидов в комбинации с α -блокаторами. Рабочая группа пришла к выводу, что ЛКТ эффективна у пациентов с камнями мочеточника размером >5 мм, которым можно проводить консервативное лечение. Использование ЛКТ в специфических ситуациях описано в соответствующих разделах.

3.4.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по литокинетической терапии

Резюме по данным литературы	УД
ЛКТ эффективна при камнях мочеточника, при которых допустимо консервативное лечение. Она наиболее эффективна при камнях дистального отдела мочеточника размером >5 мм	1a
В настоящее время не получено убедительных данных, подтверждающих более высокую эффективность комбинации ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа или кортикостероидов с α -блокаторами по сравнению с монотерапией для улучшения отхождения камней	2a
α -блокаторы повышают вероятность самостоятельного отхождения камней дистального отдела мочеточника размером >5 мм	1a
α -блокаторы обладают классовым эффектом в качестве ЛКТ	1a

Рекомендация	СР
α-блокаторы рекомендуются в качестве одного из вариантов ЛКТ при камнях (дистального отдела) мочеточника размером >5 мм	Сильная

3.4.4. Хемолиз

Чрескожный ирригационный хемолиз

В настоящее время чрескожный хемолиз по практическим причинам используется редко. Его можно проводить при инфекционных и, теоретически, уратных камнях. Для растворения струвитных камней используют раствор Суби G (Suby's G) (10% гемиацетидрин, pH 3,5–4). Метод описан в сериях случаев и обзорах литературы [138–140].

Пероральный хемолиз

Пероральный хемолиз эффективен только при камнях из мочевой кислоты, но не камнях из натрия или аммония урата. Информацию по составу камня может получить из ранее выполненного анализа. Кроме того, тип камня можно предположить по показателю pH мочи и данным обзорной урографии.

В основе хемолиза лежит подщелачивание мочи с помощью приема цитратных смесей или двууглекислого натрия. При проведении хемолиза следует отрегулировать уровень pH до 7,0–7,2. Хемолиз более эффективен при высоком уровне pH, но это повышает риск образования камней из кальция фосфата. Пациенты должны корректировать дозу подщелачивающих препаратов на основании самостоятельной оценки уровня pH мочи. К настоящему времени не опубликовано РКИ по эффективности этой терапии, хотя ее используют в течение нескольких десятилетий. Rodman и соавт. [141] проанализировали принципы и представили рекомендации по клиническому применению, которые дополнены Becker и соавт. в 2007 г. [142] и Elsayy и соавт. в 2019 [143]. Для оценки динамики хемолиза рентггеннегативных камней используют УЗИ, однако в некоторых случаях требуется повторить КТ без контраста [141, 142].

В случае обструкции мочевыводящих путей камнем из мочевой кислоты показан пероральный хемолиз в сочетании с дренированием мочевыводящих путей [144]. По данным РКИ, комбинация подщелачивания и приема тамсулозина позволяет получить максимальную частоту удаления камней дистального отдела мочеточника размером >5 мм [144]. Данные низкого уровня доказательности свидетельствуют об улучшении результатов при дополнительном проведении ДУВЛ [145].

3.4.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по хемолизу

Резюме по данным литературы	УД
Ирригационный хемолиз имеет ограниченное клиническое применение для растворения струвитных камней	3
Для растворения камней из мочевой кислоты используют пероральные препараты, повышающие pH мочи >7,0	3
При камнях из мочевой кислоты, вызывающих обструкцию, комбинация перорального хемолиза и тамсулозина более эффективна, чем монотерапия каждым из препаратов, особенно при камнях размером >8 мм	1b

Рекомендации	СР
Необходимо объяснить пациенту, как определять pH мочи с помощью тест-полоски и корректировать дозу препарата с учетом уровня pH, на который непосредственно влияет подщелачивающий препарат	Сильная
Следует проводить тщательное наблюдение рентггеннегативных камней во время или после терапии	Сильная
При (крупных) камнях мочеточника эффективна комбинация перорального хемолиза и тамсулозина (если не показано хирургическое лечение)	Слабая

3.4.5. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия

Эффективность ДУВЛ зависит от литотриптера и следующих факторов:

- размера, локализации (в мочеточнике, лоханке или чашке) и структуры (твердости) конкремента (см. раздел 3.4.9.3);
- особенностей телосложения пациента (раздел 3.4.10.3);
- особенностей методики (использование передового опыта, см. ниже).

Каждый из этих факторов оказывает влияние на частоту повторных сеансов лечения и эффективность ДУВЛ.

Передовой опыт ДУВЛ

Стентирование

Установка стента во всех случаях перед ДУВЛ не приводит к повышению частоты полного удаления камней и не снижает количество дополнительных вмешательств, но снижает частоту образования «каменной дорожки» [146–149].

Кардиостимулятор

Пациентам с кардиостимулятором можно выполнять ДУВЛ при условии соблюдения технических мер предосторожности. Особенно внимательного подхода требуют пациенты с имплантированным дефибриллятором-кардиовертером, которым во время сеанса необходимо перепрограммировать режим стимуляции. Этого не требуется при использовании литотриптеров нового поколения [150].

Частота ударной волны

Снижение частоты ударной волны со 120 до 60–90 в минуту позволяет улучшить результаты ДУВЛ [151–159], а частота до 30 ударов в минуту представляется даже более эффективной [160]. Кроме того, с повышением частоты ударной волны усиливается повреждение ткани [161–164].

Количество импульсов ударной волны, мощность и повторные сеансы ДУВЛ

Количество импульсов ударной волны, которые можно использовать за один сеанс, зависит от типа литотриптера и мощности ударной волны. Существуют разногласия по поводу максимально возможного количества импульсов [165]. Использование низкой мощности в начале сеанса с постепенным ее повышением способствует вазоконстрикции [161], что позволяет предотвратить повреждение почки [166–168]. Согласно результатам исследований на животных [169] и нескольких проспективных РКИ [170], при таком подходе частота полного удаления камней повышается с 72 до 96%, однако в ходе другого исследования не наблюдалось различий в эффективности дробления и частоте осложнений при постепенном повышении мощности [171, 172].

В литературе нет убедительных данных по продолжительности интервалов между повторными сеансами ДУВЛ. Клинический опыт говорит о возможности проведения повторных сеансов (при камнях в мочеточнике – в течение одного дня) [173].

Улучшение акустической связи

Большое значение имеет хороший акустический контакт между головкой литотриптера и кожей пациента. Дефекты (пузырьки воздуха) в контактном геле отражают 99% ударных волн [174]. Чаще всего для улучшения акустической связи используют гель для УЗИ [175].

Контроль проведения процедуры

Эффективность лечения зависит от врача, выполняющего процедуру; более эффективные результаты получают урологи с наибольшим опытом. Эффективность ДУВЛ можно повысить при использовании методов визуализации для контроля во время сеанса [176].

Обезболивание

Во время ДУВЛ необходимо обеспечить адекватное обезболивание, чтобы ограничить движение пациента и дыхательную экскурсию [177–180].

Антибактериальная профилактика

Перед ДУВЛ не рекомендуется стандартная профилактика. Ее следует назначать пациентам с недавно установленным стентом и с высокой вероятностью инфицирования (например, постоянный катетер, нефростома, инфекционные камни) [67, 181, 182].

ЛКТ после ДУВЛ

Несмотря на противоречивые результаты, в большинстве РКИ и ряде метаанализов показано, что ЛКТ после ДУВЛ при камнях в мочеточнике или почках позволяет ускорить отхождение и увеличить частоту полного удаления камней, а также снизить потребность в дополнительном обезболивании [183–192].

Лечение после ДУВЛ

Механическая перкуссия и диуретики позволяют повысить эффективность ДУВЛ и ускорить отхождение фрагментов [193–196].

Осложнения ДУВЛ

Частота осложнений ДУВЛ ниже, чем при проведении ПНЛ и УРС [197, 198] (табл. 3.8). Остается неясной связь ДУВЛ с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Хотя опубликованные данные противоречивы, маловероятно, что ДУВЛ вызывает отдаленные нежелательные явления [199–205].

Таблица 3.8. Осложнения ДУВЛ [196–210]

Осложнения			Частота, %	Литература
Связанные с фрагментами камней	«Каменная дорожка»		4–7	[218–220]
	Рост резидуальных фрагментов		21–59	[207, 208]
	Почечная колика		2–4	[209]
Инфекционные	Бактериурия при неинфекционных камнях		7,7–23	[207, 210]
	Сепсис		1–2,7	[207, 210]
Повреждение тканей	Почки	Гематома с клиническими проявлениями	<1	[211]
		Гематома бессимптомная	4–19	[211]
	Сердечно-сосудистая система	Аритмия	11–59	[207, 212]
		Серьезные кардиальные осложнения	Описания отдельных клинических случаев	[207, 212]
	ЖКТ	Перфорация кишечника	Описания отдельных клинических случаев	[213–215]
			Описания отдельных клинических случаев	[206, 215–217]

3.4.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ДЛТ

Данные литературы	УД
Постепенное повышение мощности препятствует повреждению почки	1b
Клинический опыт свидетельствует о возможности проведения повторных сеансов ДУВЛ (при камнях в мочеточнике – в течение одного дня).	4
Оптимальная частота ударной волны – 1,0–1,5 Гц	1a
Важное значение имеет улучшение акустической связи между головкой литотриптера и кожей пациента	2
Тщательный интраоперационный контроль положения камня повышает эффективность дробления	2a
Для ограничения вызванных болью движений и избыточной дыхательной экскурсии необходимо обеспечить адекватное обезболивание	1a
Антибактериальная профилактика рекомендуется при наличии внутреннего стента, инфекционных камнях или бактериурии	1a

Рекомендации	СР
Необходимо правильно использовать контактный гель, поскольку от этого непосредственно зависит эффективность проникновения ударной волны	Сильная
Проводите ДУВЛ под тщательным рентгеноскопическим и/или ультразвуковым контролем	Сильная
Используйте адекватное обезболивание, поскольку оно повышает эффективность дробления, предупреждая вызванные болью движения пациента и увеличение дыхательной экскурсии	Сильная
При инфекционных камнях или бактериурии следует начинать антибактериальную терапию перед ДУВЛ	Сильная

3.4.6. Уретероскопия (ретроградная и антеградная)

В настоящее время стандартом дистальной части уретерореноскопов считается размер <8 Ch. Ригидную УРС можно проводить при камнях любого отдела мочеточника [199]. Технические усовершенствования, а также появление цифровых эндоскопов способствуют более частому применению гибких уретерореноскопов при камнях мочеточника [221].

В отдельных случаях, например, при крупных (>15 мм) вколоченных камнях проксимального отдела мочеточника и наличии гидронефроза [222–224], а также невозможности ретроградного доступа [224–228], показано чрескожное антеградное удаление.

Уретерореноскопия при камнях почки (ретроградная интратанальная хирургия (РИРХ))

Технические модификации, включая появление миниатюрных эндоскопов, улучшение активного поворотного механизма, качества визуализации и инструментов и появление одноразовых инструментов привели к тому, что УРС стала чаще проводиться при камнях почки и мочеточника. Основной прогресс достигнут при РИРХ. В систематическом обзоре, в котором оценивали лечение камней почки размером >2 см, кумулятивная частота полного удаления камня составила 91% при среднем количестве операций 1,45 на пациента. Частота осложнений по шкале Clavien III степени и выше составила 4,5% [221, 229, 230]. Цифровые эндоскопы позволяют сократить время операции благодаря высокому качеству изображения [229].

Камни, которые нельзя удалить целиком, необходимо фрагментировать. В случаях, когда трудно проводить дробление камня нижней чашки, его можно переместить в более доступную зону ЧЛС [231].

Передовой клинический опыт проведения уретероскопии

Доступ к верхним отделам мочевыводящих путей

Как правило, операция проводится под общей анестезией, хотя возможно применение местной или регионарной анестезии [232]. Камни дистального отдела мочеточника у женщин можно удалять под внутривенной седацией [233]. В случае крупных вколоченных камней в проксимальном отделе мочеточника можно выполнить антеградную УРС [222–224, 234]. Уменьшение размеров гибкого уретероскопа не сопровождается потерей качества изображения, снижением угла отклонения дистального конца или маневренности, но облегчает доступ в мочеточник [235]. Одноразовые уретероскопы имеют аналогичную безопасность и эффективность, как и многоразовые, однако сохраняются противоречия по поводу их экономической целесообразности [236, 237].

Безопасность

В операционной должна быть рентгеноскопическая аппаратура. Рабочей группой настоятельно рекомендуется устанавливать страховочную струну-проводник, хотя, по результатам ряда исследований, УРС можно выполнять и без нее [238–240]. При необходимости бужирования можно использовать баллонные и пластиковые дилататоры.

Перед введением гибкого уретероскопа можно выполнить ригидную УРС для оптической дилатации. При отсутствии доступа в мочеточник альтернативой служит установка двойного J-стента с последующим проведением УРС через 7–14 дней [241]. Симультанная билатеральная УРС дает сопоставимые показатели полного удаления камня, но при этом немного повышается общая частота осложнений (преимущественно легкой степени, I и II по Clavien) [242, 243].

К неблагоприятным факторам для РИРХ относят сложную анатомию нижнего полюса почки, например острый угол между шейкой чашечки и лоханкой [244]. Длительное время операции связано с увеличением частоты осложнений УРС, вследствие чего не рекомендуется превышать порог в 90 минут [245].

Мочеточниковые кожухи

Кожухи с гидрофильным покрытием для доступа в мочеточник имеют различные размеры (обычно с внутренним диаметром 9 Ch и выше), и их можно вводить по струне-проводнику, устанавливая на уровне проксимального отдела мочеточника.

Кожухи обеспечивают свободный многократный доступ в проксимальный отдел мочеточника и почку и значительно облегчают проведение УРС. Мочеточниковые кожухи поддерживают постоянный отток ирригационной жидкости, что позволяет улучшить качество изображения, сохранить низкое внутрипочечное давление и уменьшить время операции [246, 247].

Установка кожуха может привести к повреждению мочеточника, хотя риск ниже при предварительном стентировании [248]. В литературе нет данных по отдаленным осложнениям [248, 249]. Хотя в крупных когортных исследованиях не показано различий в частоте полного удаления камня

и повреждении мочеточника (частота стриктур около 1,8%), установка кожуха снижает риск послеоперационных воспалительных осложнений [250, 251]. Использование мочеточникового кожуха представляется безопасным и эффективно при крупных и множественных камнях почки или при планировании длительной операции [252].

Удаление камней

Цель эндоурологической операции заключается в полном удалении камня. Стратегию «раздробить и уйти» («dust and go») можно применять только при крупных камнях почки [253].

Камни можно извлекать с помощью эндоскопических щипцов или корзинок. При гибкой УРС можно применять только корзинки из нитинола [254].

Контактная литотрипсия

Наиболее эффективным методом литотрипсии считается гольмиевая система (Ho: YAG), которая стала «золотым стандартом» как для ригидной, так и для гибкой УРС (см. раздел 3.4.6), поскольку эффективна при любом типе камней [255, 256]. По сравнению с лазерами низкой мощности, высокомошные лазеры позволяют уменьшить время операции, хотя различия в клинических показателях статистически незначимы [257]. Пневматические и ультразвуковые литотриптеры имеют высокую эффективность при ригидной УРС [258, 259], однако частой проблемой остается миграция камня в почку, для профилактики которой можно установить специальные инструменты проксимальнее камня [260]. ЛКТ после литотрипсии гольмиевым лазером (Ho: YAG) повышает частоту полного удаления камня и уменьшает риск почечной колики [261]. Тулиевый волоконный лазер выглядит перспективным и дает хорошие клинические результаты, сопоставимые с гольмиевым лазером. Тем не менее, необходимо провести больше сравнительных исследований двух видов лазерной энергии [262, 263].

Стентирование до и после уретероскопии

В настоящее время необязательно проводить стентирование перед УРС, хотя оно облегчает операцию, повышает показатели полного удаления камней и снижает частоту осложнений [264, 265].

В РКИ показано, что обязательное стентирование после неосложненной УРС (с полным удалением камней) не требуется, поскольку повышает травматичность вмешательства [266-269]. Вместо стента можно устанавливать мочеточниковый катетер на небольшое время (один день) с аналогичными результатами [270].

Стентирование показано пациентам с повышенным риском развития осложнений (травма мочеточника, резидуальные фрагменты, кровотечение, перфорация, ИМВП и беременность) и во всех сомнительных случаях, чтобы избежать стрессовых неотложных ситуаций. Оптимальная длительность стентирования неизвестна. Большинство урологов предпочитают устанавливать его после УРС на одну-две недели. α -блокаторы уменьшают неприятную симптоматику, связанную со стентом, и улучшают его переносимость [271, 272].

Литокинетическая терапия до и после уретероскопии

ЛКТ перед УРС снижает риск травмы мочеточника и вероятность того, что во время операции потребуется его бужирование и, а также увеличивает показатели полного удаления камня при оценке через четыре недели [273].

ЛКТ после литотрипсии гольмиевым лазером (Ho: YAG) повышает частоту полного удаления камня и уменьшает риск почечной колики [273].

Осложнения УРС

Общая частота осложнений после УРС составляет 9–25% [199, 274, 275]. Как правило, эти осложнения незначительны и не требуют дополнительного вмешательства. По данным литературы, риск послеоперационного уросепсиса может достигать 5% [276, 277]. Отрыв мочеточника и стриктуры встречается крайне редко (<1%). Наиболее важным фактором риска осложнений считаются предшествующие перфорации, положительный посев мочи и более длительное время операции [245, 278]. С целью минимизации инфекционных осложнений после УРС рекомендуется проводить антибактериальную профилактику, минимизировать время стентирования и операции, диагностировать и санировать инфекцию и разделять на этапы лечение пациентов с крупными камнями и тяжелой сопутствующей патологией [279].

Высокое внутривисцеральное давление во время УРС предрасполагает к осложнениям, поэтому рекомендуется поддерживать его на низком уровне, несмотря на отсутствие точных методов его интраоперационного измерения [280].

3.4.6.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ретроградной и антеградной уретероскопии, ретроградной интратеренальной хирургии

Резюме по данным литературы	УД
После неосложненной УРС стентирование необязательно	1a
Предварительное стентирование улучшает результаты УРС (особенно при камнях почки)	1b
α-блокаторы уменьшают выраженность симптомов, связанных со стентом, и риск развития колики	1a
ЛКТ после контактной литотрипсии гольмиевым лазером ускоряет самостоятельное отхождение фрагментов и снижает вероятность почечной колики	1b
При гибкой УРС наиболее эффективна литотрипсия гольмиевым лазером (Ho:YAG)	2a
При контактной литотрипсии с использованием ригидного уретероскопа баллистические и ультразвуковые литотриптеры обладают высокой эффективностью	2a
ЛКТ после контактной литотрипсии гольмиевым лазером повышает вероятность полного удаления камня и снижает вероятность почечной колики	1b
Чрескожное антеградное удаление проксимальных камней мочеточника или лапароскопическая уретеролитотомия в отдельных случаях выглядят приемлемыми альтернативами ретроградной УРС	1a

Рекомендации	СР
При УРС (гибкой) необходимо использовать литотрипсию гольмиевым лазером (Ho: YAG)	Сильная
Извлечение камней проводится только при прямой эндоскопической визуализации.	Сильная
После неосложненной УРС необязательно устанавливать стент.	Сильная
Предварительное стентирование улучшает результаты УРС (особенно при камнях почки)	Сильная
ЛКТ показана пациентам со стент-зависимыми симптомами и после контактной литотрипсии гольмиевым лазером для улучшения самостоятельного отхождения фрагментов	Сильная
Чрескожное антеградное удаление камней в мочеточнике проводится в случаях, когда ДУВЛ не показана или оказалась неэффективной, а также если невозможно осуществить ретроградный доступ	Сильная
Гибкая УРС показана при невозможности выполнить ПНЛ или ДУВЛ (даже при камнях размером >2 см). В этом случае выше вероятность дополнительных вмешательств и установки стента. При сложных камнях возможной альтернативой являются открытые или лапароскопические вмешательства	Сильная

3.4.7. Перкутанная нефролитотрипсия

ПНЛ остается стандартом лечения крупных камней почки. В настоящее время доступны различные ригидные и гибкие нефроскопы, и выбор преимущественно зависит от предпочтений хирурга. Стандартный размер доступа составляет 24–30 Ch. Кожухи меньшего размера (<18 Ch) были разработаны для детей, однако их все чаще применяют у взрослых пациентов [281, 282].

Противопоказания

Пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо тщательно наблюдать как перед операцией, так и после нее. Перед ПНЛ следует отменить антикоагулянты [283].

К другим важным противопоказаниям относятся:

- нелеченая ИМВП;
- опухоль на предполагаемом пути доступа к камню;
- потенциально злокачественная опухоль почки;
- беременность (см. раздел 3.4.14.1).

Передовой опыт

Контактная литотрипсия

Существует несколько методов контактного дробления камней. При проведении ПНЛ, как правило, используются ультразвуковые или пневматические литотриптеры, а при работе инструмента-

ми меньшего калибра – лазерные [284]. Гибкие эндоскопы требуют сгибания лазерного волокна, и стандартом считается гольмиевый лазер, как и при УРС.

Предоперационная визуализация

В разделе 3.3.1 приводится описание различных методов визуализации. Что касается ПНЛ, УЗИ или КТ почек дают информацию об органах, расположенных на предполагаемом пути доступа к ЧЛС (например, селезенке, печени, толстом кишечнике, плевре, легком).

Положение пациента

Оба положения, на животе и на спине, одинаково безопасны. Хотя положение на спине имеет ряд преимуществ, оно зависит от наличия соответствующего оборудования для обеспечения правильного положения пациента, например, рентгеновского аппарата и операционного стола. В большинстве исследований не показано превосходства положения на спине в отношении времени операции. Положение на животе дает больше вариантов для пункции и является предпочтительным при осуществлении доступа в верхнюю чашку или нескольких доступах [285, 286]. С другой стороны, в положении на спине можно одновременно осуществить ретроградный доступ к ЧЛС, используя гибкий уретероскоп (ECIRS, комбинированное эндоскопическое лечение) [287].

Пункция

Хотя интраоперационно чаще всего применяется флюороскопия, (дополнительное) использование УЗИ снижает лучевую нагрузку [288–290]. Выполнение КТ до операции или УЗИ во время пункции позволяет визуализировать ткани между кожей и почкой и снизить частоту повреждения соседних органов. Пункцию чашки можно провести под прямым эндоскопическим контролем с помощью гибкого уретерореноскопа [289, 291, 292].

Бужирование нефростомического хода

Расширение чрескожного доступа осуществляется с помощью металлических телескопических бужей, одиночных (пошаговых) дилататоров или баллонного дилататора. Все методы бужирования имеют одинаковую безопасность и эффективность [293]. Хотя в исследованиях показано, что одноэтапная дилатация нефростомического хода не уступает по эффективности другим методам, различия в результатах скорее связаны с опытом хирурга, чем с используемой техникой [293, 294].

Выбор инструментов

Рабочая группа по МКБ провела систематический обзор для оценки результатов ПНЛ при лечении камней почки с использованием инструментов меньшего размера (<22 Ch, миниПНЛ) [282]. Показатели полного удаления камня для мини- и стандартной ПНЛ оказались сопоставимы. МиниПНЛ связана с более низкой кровопотерей, но при этом занимает больше времени. Другие осложнения не зависят от размера инструментов. Следует отметить низкое качество данных, полученных преимущественно из небольших исследований, большинство из которых включало одну группу и представляло собой серию случаев. Только два исследования были рандомизированными. Кроме того, в работах отличались размеры инструментов и характеристики камней почки. По этой причине имеется высокий риск неточностей и искажающих факторов. Опубликованы данные об использовании аспирации во время ПНЛ для снижения внутривидеоочечного давления и повышения эффективности [295].

Нефростомия и стентирование

Решение о том, устанавливать или нет нефростому в конце операции, зависит от нескольких факторов, среди которых:

- наличие резидуальных камней;
- вероятность повторной нефроскопии в раннем послеоперационном периоде (second-look);
- сильная интраоперационная кровопотеря;
- мочевого затек;
- обструкция мочеточника;
- возможное сохранение бактериурии при «инфекционных» камнях;
- единственная почка;
- геморрагический диатез;
- планируемый чрескожный хемолиз.

Установка нефростомы небольшого размера сопровождается менее выраженной болью в послеоперационном периоде [282, 296, 297]. Бездренажная ПНЛ (tubeless) выполняется без установки нефростомы. Если не устанавливается ни нефростома, ни мочеточниковый стент, такую операцию называют полностью бездренажной (totally tubeless) [298]. Выполнение полностью бездренажной ПНЛ в несложных случаях позволяет сократить время пребывания больного в стационаре и не имеет недостатков [299].

Осложнения ПНЛ

В систематическом обзоре, включавшем почти 12 000 пациентов, показано, что частота фебрильной температуры составляет 10,8%, переливания крови – 7%, торакальных осложнений – 1,5%, сепсиса – 0,5%, повреждения висцеральных органов – 0,4%, эмболизации – 0,4%, образования уриномы – 0,2% и летального исхода – 0,05% [300].

Лихорадка в послеоперационном периоде может возникать даже при стерильном послеоперационном посеве мочи и антибактериальной профилактике, поскольку источником инфекции могут быть сами камни. Выполнение интраоперационного посева камня помогает в послеоперационном выборе антибиотика [301, 302]. Давление ирригационной жидкости во время операции менее 30 мм рт. ст. и адекватное послеоперационное дренирование мочевыводящих путей служат важными факторами профилактики послеоперационного сепсиса [303]. Кровотечение после ПНЛ можно остановить с помощью непродолжительного пережатия нефростомы. В случае тяжелого кровотечения может потребоваться суперселективная эмболизация артериального сосуда.

Высокое внутривисцеральное давление предрасполагает к осложнениям, поэтому рекомендуется поддерживать его на низком уровне, несмотря на отсутствие точных методов его интраоперационного измерения [280].

3.4.7.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эндоурологическим методам удаления камней почки

Резюме по данным литературы	УД
Визуализация почки по УЗИ или КТ дает информацию по смежным органам, располагающимся на пути планируемого чрескожного доступа (например, селезенке, печени, толстом кишечнике, плевре и легких)	1a
ПНЛ в положении на животе и спине обладает сопоставимой эффективностью, без преимуществ во времени операции или частоте полного удаления камня	1a
МиниПНЛ связана с более низкой кровопотерей, но при этом занимает больше времени. При этом отсутствуют различия в частоте полного удаления камня или других осложнений	1a
В неосложненных случаях полностью бездренажная (totally tubeless – без нефростомы и мочеточникового стента) ПНЛ позволяет уменьшить длительность госпитализации без увеличения частоты осложнений	1a

Рекомендации	СР
Используйте методы визуализации, включая контрастные, если возможно, или ретроградное контрастирование перед началом операции, для получения полной информации о камне и анатомических особенностях ЧЛС и обеспечения безопасного доступа к камню почки	Сильная
В несложных случаях показана бездренажная (tubeless – без нефростомы) или полностью бездренажная (totally tubeless – без нефростомы и мочеточникового стента) ПНЛ	Сильная

3.4.8. Общие рекомендации и меры предосторожности при удалении камней

3.4.8.1. Антибактериальная терапия

Перед планированием удаления камня всегда необходимо устранять ИМВП. Пациентам с клинически значимой инфекцией и обструкцией перед активным лечением проводится дренирование в течение нескольких дней посредством стентирования или нефростомии. Перед планированием лечения необходимо выполнить посев или микроскопическое исследование мочи [304].

Периоперативная антибактериальная профилактика

В литературе отсутствуют убедительные данные по риску инфекции после УРС или ПНЛ [279, 305]. При анализе крупной базы данных пациентов, которым проводилась ПНЛ, показано, что при

отрицательном результате посева мочи антибактериальная профилактика снижает риск фебрильной температуры и других осложнений в послеоперационном периоде [306]. Для профилактики достаточно одной дозы препарата [307]. Предоперационная антибактериальная терапия позволяет снизить риск сепсиса (отношение шансов [ОШ]: 0,31, 95% ДИ: 0,20–0,50; $p < 0,00001$) и фебрильной температуры (ОШ: 0,26, 95% ДИ: 0,14–0,48; $p < 0,0001$) по сравнению с однократным введением антибиотика во время анестезии [301].

Рекомендации	СР
Перед планированием лечения необходимо выполнить посев или микроскопическое исследование мочи	Сильная
Перед удалением камня необходимо исключить или устранить ИМВП	Сильная
Проводите периоперационную антибактериальную профилактику всем пациентам, которым планируется эндоурологическое лечение	Сильная

3.4.8.2. Антитромботическая терапия и лечение мочекаменной болезни

Пациентов с геморрагическим диатезом или больных, получающих антитромботическую терапию, необходимо направить к терапевту перед планированием хирургического лечения [308–312]. При неконтролируемой коагулопатии следующие методы связаны с более высоким риском кровотечения или перинефральной гематомы (операции высокого риска):

- ДУВЛ (отношение риска гематомы до 4,2 на фоне антикоагулянтов/антитромботических препаратов) [313–315]);
- ПНЛ;
- чрескожная нефростомия;
- лапароскопические операции;
- открытые операции [308].

После коррекции коагулопатии ДУВЛ представляется эффективным и безопасным методом [316–320]. В случае неконтролируемого геморрагического диатеза или продолжения антитромботической терапии УРС, в отличие от ДУВЛ и ПНЛ, является приемлемой альтернативой, поскольку имеет низкую травматичность [321–323]. Несмотря на отмену антиагрегантов по стандартизированному протоколу, описана стойкая гематурия после ПНЛ по нефростоме [324]. В литературе представлены данные о превосходстве гибкой УРС при лечении камней проксимального отдела мочеточника [325, 326]. Хотя УРС безопасна у пациентов с коагулопатией или больных, получающих антикоагулянты, в каждом случае следует выбирать тактику лечения на индивидуальной основе [323].

Таблица 3.9. Стратификация по риску кровотечения [310–312, 327]

Операции с низким риском кровотечения	Цистоскопия Гибкая цистоскопия Катетеризация мочеточника Удаление стента мочеточника УРС
Операции с высоким риском кровотечения	ДУВЛ ЧН ПНЛ

Таблица 3.10. Коррекция антитромботической терапии при удалении камней [310–312]
(совместно с кардиологом/терапевтом взвесить риски и преимущества прекращения терапии или откладывания планового хирургического вмешательства)

	Риск кровотечения	Риск тромбоза		
		Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Варфарин Дабигатран Ривароксабан Апиксабан	Методы лечения низкого риска	Можно продолжить	«Мост-терапия»	«Мост-терапия»
	Методы лечения высокого риска	Можно временно отменить на определенный интервал. Настоятельно рекомендуется «мост-терапия»	«Мост-терапия»	«Мост-терапия»
Аспирин	Методы лечения низкого риска	Продолжить	Продолжить	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: продолжить
	Методы лечения высокого риска	Отменить	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: продолжить, если возможно	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: продолжить
Производные тиенопиридина (ингибиторы рецептора P2Y ₁₂)	Методы лечения низкого риска	Отменить за 5 дней до вмешательства и продолжить через 24–72 часа с нагрузочной дозой	Продолжить	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: продолжить
	Методы лечения высокого риска	Отменить за 5 дней до вмешательства и продолжить через 24–72 часа с нагрузочной дозой	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: отменить за 5 дней до вмешательства и продолжить через 24–72 часа с нагрузочной дозой. «Мост-терапия» – ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, если отменяется аспирин	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: отменить за 5 дней до вмешательства и продолжить через 24–72 часа с нагрузочной дозой. «Мост-терапия» – ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

3.4.8.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по антитромботической терапии и лечению мочекаменной болезни

Резюме по данным литературы	УД
При бессимптомных чашечных камнях пациентам с высоким риском тромбоза осложнений показано активное наблюдение	4
У пациентов высокого риска необходимо совместно с терапевтом принять решение об отмене приема или переходе на антитромботическую терапию	3
Ретроградная УРС (гибкая) имеет более низкую травматичность при невозможности прекратить антитромботическую терапию	2а

Рекомендации	СР
При бессимптомных чашечных камнях пациентам с высоким риском тромбозомболических осложнений показано активное наблюдение	Слабая
У пациентов высокого риска необходимо совместно с терапевтом принять решение об отмене приема или переходе на антитромботическую терапию	Сильная
При необходимости удаления камня и невозможности прекратить антитромботическую терапию рекомендуется проводить ретроградную уретерореноскопию (гибкую), поскольку она имеет более низкую травматичность	Сильная

3.4.8.3. Ожирение

Ожирение может быть фактором повышенного риска для анестезиологического пособия. Кроме того, при ожирении ниже эффективность ДУВЛ [328].

3.4.8.4. Состав камня

Особой твердостью отличаются камни, состоящие из брусита, кальция оксалата моногидрата или цистина. Они имеют высокую плотность на КТ без контраста [45, 329]. При крупном размере камней и неэффективности ДУВЛ можно проводить ПНЛ или УРС.

3.4.8.4.1. Рекомендации по составу камня

Рекомендации	СР
При выборе метода удаления камней следует учитывать возможный состав (данные анамнеза, ранее выполненный анализ камней, плотность по шкале Хаунсфилда при КТ без контраста)	Сильная
Необходимо попытаться растворить рентгеннегативные камни	Сильная

3.4.8.5. Противопоказания для хирургического лечения

Противопоказания к ДУВЛ

ДУВЛ имеет ряд противопоказаний, таких как:

- беременность, из-за возможного влияния ударной волны на плод [330];
- геморрагический диатез, который следует компенсировать не менее чем за 24 часа до и в течение 48 часов после сеанса [331];
- нелеченая ИМВП;
- серьезные деформации опорно-двигательного аппарата и тяжелая степень ожирения, которые не позволяют точно навести ударную волну на камень;
- аневризма артерии, расположенная вблизи камня [332];
- анатомическая обструкция мочевыводящих путей дистальнее камня.

Противопоказания к УРС

Кроме общих противопоказаний, например относящихся к общей анестезии или нелеченой ИМВП, УРС может проводиться всем пациентам без каких-либо особых ограничений.

Противопоказания к ПНЛ

Необходимо тщательно наблюдать больных, получающих антикоагулянтную терапию, как перед операцией, так и после нее. Перед ПНЛ следует отменить антикоагулянты [323]. К другим важным противопоказаниям относятся:

- нелеченая ИМВП;
- опухоль на предполагаемом пути доступа к камню;
- потенциально злокачественная опухоль почки;
- беременность (см. раздел 3.4.14.1).

3.4.9. Специфические методы лечения камней мочеточника

3.4.9.1. Консервативное лечение/наблюдение

В настоящее время получено недостаточно данных о самостоятельном отхождении камней с учетом их размера [334]. Установлено, что 95% камней размером до 4 мм отходят самостоятельно в течение 40 дней [199].

На основании анализа доступных данных нельзя установить точный порог размера камня, при котором он может отойти самостоятельно [199].

Вероятность самостоятельного отхождения камней верхней трети мочеточника составляет 49%, средней трети – 58%, а нижней трети – 68%. Кроме того, почти 75% камней размером <5 мм и 62% камней размером ≥5 мм отходят самостоятельно в среднем через 17 (6–29) дней [335]. Рабочая группа признает тот факт, что вероятность самостоятельного отхождения камня снижается с увеличением размера камня, а между пациентами могут быть индивидуальные различия.

По данным метаанализа трех РКИ, половая активность у мужчин способствует отхождению камней мочеточника [336].

3.4.9.2. Фармакологическое лечение, литокинетическая терапия

ЛКТ следует назначать только в том случае, если не показано активное удаление камня. ЛКТ необходимо прекращать при развитии осложнений (инфекция, некупируемая боль и нарушение функции почек). Комбинация подщелачивания и тамсулозина повышает вероятность самостоятельного отхождения камней из мочевой кислоты, расположенных в дистальном отделе мочеточника. Для подробной информации смотрите разделы 3.4.3 и 3.4.4.

3.4.9.3. Показания к активному удалению камней мочеточника [199, 334, 337]

Показания к активному удалению камней мочеточника включают:

- камни с низкой вероятностью самостоятельного отхождения;
- постоянную боль, несмотря на адекватное обезболивание;
- выраженную обструкцию;
- нарушение функции почек (почечная недостаточность, двусторонняя обструкция, единственная почка).

3.4.9.4. Выбор метода активного удаления камней мочеточника

Показатели полного удаления камня мочеточника для УРС и ДУВЛ выглядят сравнимыми, однако при более крупном размере УРС позволяет завершить лечение в более ранние сроки. Хотя УРС эффективна при камнях мочеточника, она связана с более высоким риском осложнений. В современную эру эндоурологии частота осложнений УРС значительно снизилась [338]. УРС безопасна у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) с сопоставимой эффективностью и частотой осложнений, однако у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ >35 кг/м²) частота осложнений в два раза выше [339].

Рабочая группа по МКБ провела систематический обзор для оценки преимуществ и недостатков УРС по сравнению с ДУВЛ [340]. При камнях проксимального отдела мочеточника УРС имеет большую эффективность через четыре недели, но различие перестает быть статистически значимым через три месяца. После УРС ниже частота повторных сеансов и перехода к другим методам, но выше частота дополнительных вмешательств, осложнений и длительность госпитализации. В противовес более высоким показателям удаления камня для УРС, ДУВЛ обладает низкой травматичностью. В тех исследованиях, в которых оценивали осложнения по шкале Clavien–Dindo, их частота была ниже после ДУВЛ.

Коагулопатии

Пациентам с нарушением свертываемости крови можно проводить УРС с незначительным повышением частоты осложнений (см. также раздел 3.4.8.2) [323].

3.4.9.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по выбору метода активного удаления камней мочеточника

Резюме по данным литературы	УД
Наблюдение показано информированным пациентам, у которых отсутствуют осложнения (инфекция, некупируемая боль, нарушение функции почек)	1a
ЛКТ эффективна при камнях мочеточника, при которых допустимо консервативное лечение. Она наиболее эффективна при камнях дистального отдела мочеточника размером >5 мм	1a
По данным включенных в обзор исследований, УРС связана с более высоким показателем полного удаления камня при наблюдении в течение четырех недель, чем ДУВЛ, однако через три месяца различие не имеет статистической значимости	1a
После УРС ниже частота повторных сеансов и перехода к другим методам, но выше частота дополнительных вмешательств, осложнений и длительность госпитализации	1a
При морбидном ожирении эффективность УРС выше, чем ДУВЛ	2b

Рекомендации	СР
Пациентам с впервые диагностированным небольшим* камнем в мочеточнике при отсутствии показаний к активному удалению камня (см. раздел 3.4.9.3) можно предлагать наблюдение с периодическим обследованием	Сильная
α-блокаторы рекомендуются в качестве одного из вариантов ЛКТ при камнях (дистального отдела) мочеточника размером >5 мм	Сильная
Пациентов следует информировать о том, что УРС связана с более высокой вероятностью полного удаления камней за одну операцию	Сильная
Пациентов следует информировать о том, что УРС связана с более высоким риском осложнений, чем ДУВЛ	Сильная
При морбидном ожирении УРС является методом первой линии при камнях мочеточника (и почки)	Сильная

* См. данные стратификации [199].



Рис. 3.1. Алгоритм лечения камней мочеточника (если показано активное удаление камня)

3.4.10. Специфическое лечение камней почки

Естественное течение небольших, бессимптомных камней, которые не вызывают обструкцию, и риск прогрессирования до конца не изучены. В настоящее время не достигнуто консенсуса по длительности наблюдения, времени и типу лечения. Доступные варианты лечения включают хемолиз и активное удаление камня.

3.4.10.1. Консервативное лечение (наблюдение)

Наблюдение за пациентами с камнями в почках, особенно при их локализации в чашках, зависит от естественного течения заболевания (раздел 3.4.10.3). Представленные рекомендации не имеют убедительной доказательной базы [341]. В проспективном исследовании получены данные в поддержку ежегодного наблюдения бессимптомных камней нижней чашечки размером <10 мм. При выявлении роста камня необходимо уменьшить интервал между обследованиями. При увеличении размера камня более чем на 5 мм рекомендуется активное лечение [342].

По данным систематического обзора пациентов с бессимптомными камнями почки, которым проводилось активное наблюдение, вероятность самостоятельного отхождения составляет 3–29%, развития симптомов – 7–77%, увеличения размера – 5–66%, а хирургического лечения – 7–26% [341].

3.4.10.2. Фармакологическое лечение камней почки

Медикаментозное растворение эффективно только при камнях из мочевой кислоты, но для определения типа лечения требуется информация по составу камня (см. разделы 3.4.4 и 3.4.8.4).

3.4.10.3. Показания к активному удалению камней почек

- рост камня;
- камни у пациентов с высоким риском камнеобразования;
- обструкция, вызванная камнями;
- инфекция;
- симптоматические камни (боль, гематурия) [343];
- камни размером >15 мм;

- камни размером <15 мм, если наблюдение не выглядит предпочтительным;
- выбор пациента;
- сопутствующие заболевания;
- социальное положение (профессия или путешествия);
- выбор пациента.

Риск клинического проявления или необходимости в лечении составляет около 10–25% в год, что соответствует суммарной пятилетней вероятности 48,5% [342, 344, 345]. В ходе РКИ с наблюдением >2 лет не обнаружено различий между ДУВЛ и наблюдением при бессимптомных камнях чашек <15 мм по частоте отсутствия камня, симптомам, необходимости дополнительного лечения, качеству жизни, функции почек и показателям госпитализации [346]. Хотя некоторые авторы рекомендуют удалять такие камни для профилактики почечной колики, гематурии, инфекции и роста, в литературе представлены противоречивые данные [345, 347, 348]. В двух исследованиях при наблюдении в течение почти 5 лет после ДУВЛ показано, что до 25% больных с небольшими резидуальными фрагментами требуется лечение [208, 349]. Хотя вопрос о необходимости удаления камней чашки остается открытым, показаниями к лечению служат рост камня, появление обструкции, присоединение инфекции и острая и/или хроническая боль [343, 350, 351].

3.4.10.4. Выбор метода активного удаления камней почки

Общие рекомендации и меры предосторожности представлены в разделе 3.4.8.

3.4.10.4.1. Камни в почечной лоханке или верхних/средних чашках

При камнях почек можно проводить ДУВЛ, ПНЛ или РИРХ. Хотя эффективность ПНЛ практически не зависит от размера камней, при ДУВЛ и УРС она обратно пропорциональна размеру камней [352–355]. ДУВЛ дает высокие показатели полного удаления камней при размере <20 мм, кроме локализации в нижней чашке [354, 356, 357]. Эндоурологические вмешательства являются альтернативными методами, поскольку снижают необходимость повторного лечения и требуют меньше времени для полного удаления камня. При более крупных камнях (>20 мм) лечение следует начинать с ПНЛ, поскольку ДУВЛ в таких случаях зачастую требует многократных сеансов и сопряжена с риском обструкции мочеточника (колика, «каменная дорожка»), что требует дополнительных вмешательств (рис. 3.2) [197]. В настоящее время не рекомендуется проводить РИРХ в качестве терапии первой линии при камнях размером >20 мм в неосложненных случаях, поскольку будет необходимо многоэтапное лечение [358–360]. Тем не менее, РИРХ может быть методом первой линии, если нельзя провести ПНЛ или она противопоказана.

3.4.10.4.2. Камни в чашках нижнего полюса

При локализации камня в нижних чашках эффективность ДУВЛ ниже, чем при других локализациях. Хотя при этом не уменьшается эффективность дезинтеграции камней, фрагменты могут оставаться в чашке и приводить к повторному камнеобразованию. При локализации камней в нижних чашках эффективность ДУВЛ составляет 25–95%. В связи с этим высказываются мнения о предпочтительном применении эндоскопических операций при такой локализации камней, даже при размере до 1 см [197, 352, 353, 355, 356, 360–373].

Факторы, снижающие эффективность ДУВЛ [363, 374–379]:

- острый угол между шейкой чашки и лоханкой;
- длинная чашка;
- большое расстояние от кожи до камня;
- узкая шейка чашки;
- камни, резистентные к ДУВЛ (состоящие из моногидрата оксалата кальция, брушита, цистина).

Другие анатомические параметры пока не установлены. Дополнительные методы, такие как инверсия, вращение или гидратация, повышают вероятность отхождения фрагментов (см. раздел 3.4.5) [194, 196, 380].

При наличии прогностических факторов неэффективности ДУВЛ, возможно, целесообразно проводить ПНЛ и РИРХ даже при камнях меньшего размера [361]. РИРХ имеет сопоставимую эффективность с ДУВЛ [197, 353, 356, 381]. В недавно опубликованных исследованиях показано превосходство РИРХ над ДУВЛ по частоте полного удаления камней, несмотря на более высокую инвазивность. В зависимости от опыта хирурга при РИРХ можно удалять камни размером до 3 см [230, 382–384]. В таких случаях часто требуется этапное лечение.

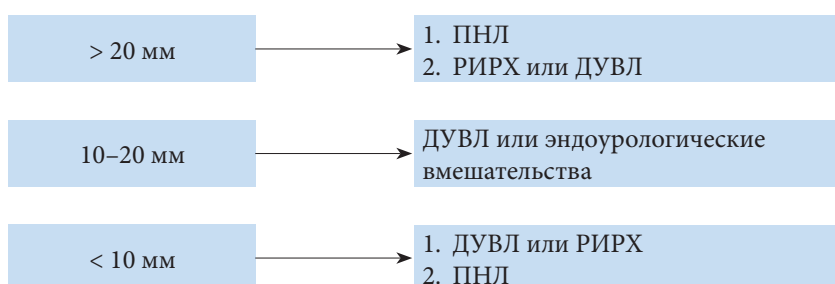
При сложных камнях альтернативными вариантами служат открытые или лапароскопические операции.

3.4.10.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней почки

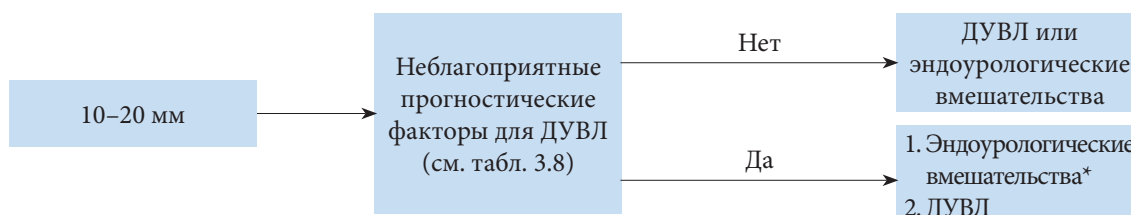
Резюме по данным литературы	УД
Остается спорным вопрос о том, следует ли проводить лечение при бессимптомном камне в чашке, размеры которого не меняются в течение 6 месяцев, или достаточно ежегодного обследования	4
Хотя вопрос о необходимости удаления камней чашки остается открытым, показаниями к лечению служат рост камня, появление обструкции, присоединение инфекции и острая и/или хроническая боль	3
При камнях размером >2 см методом первой линии является ПНЛ	1a

Рекомендации	СР
Если не проводится лечение камня почки, необходимо проводить периодическое наблюдение за симптомами и состоянием камня (первый раз через 6 месяцев, далее ежегодно) с применением УЗИ, обзорной рентгенографии или КТ	Сильная
Показания к активному лечению включают рост камня, появление обструкции, присоединение инфекции и острую и/или хроническую боль	Слабая
При выборе метода удаления камней следует учитывать возможный состав (данные анамнеза, ранее выполненный анализ камней у данного пациента, плотность по шкале Хаунсфилда при КТ без контраста). ДУВЛ менее эффективна при плотности камня >1000 НУ и высокой однородности на КТ без контраста	Сильная
При камнях размером >2 см методом первой линии является ПНЛ	Сильная
Если ПНЛ нельзя выполнить, при камнях размером >2 см проводится гибкая УРС или ДУВЛ. В этом случае чаще требуются повторные вмешательства и установка стента	Сильная
При локализации камней в нижней чашке рекомендуется выполнять ПНЛ или РИРХ, даже если размер камня не превышает 1 см, поскольку эффективность ДУВЛ в таких случаях ограничена (в зависимости от благоприятных и неблагоприятных факторов)	Сильная

Камень почки (кроме камней нижней чашки размером 10–20 мм)



Камни нижней чашки При размере > 20 мм и < 10 мм: как указано выше для камней другой локализации



* Термин «эндоурологические вмешательства» включает все варианты ЧНЛТ и УРС.

Рис. 3.2. Алгоритм лечения камней почки (если показано активное лечение)

3.4.11. Открытые и лапароскопические операции

Усовершенствование ДУВЛ и эндоурологических операций (УРС и ПНЛ) привело к значительному уменьшению показаний для открытых или лапароскопических операций [385–390]. Общепринято, что при наиболее сложных камнях, включая коралловидные камни, полностью или частично заполняющие ЧЛС, в качестве терапии первой линии следует выполнять ПНЛ. Кроме того, в качестве альтернативы может выступать комбинация ПНЛ и РИРХ. Тем не менее, если разумное количество чрескожных операций не даст положительного результата или если многократные эндоурологические операции оказались неэффективными, целесообразно выполнить открытую или лапароскопическую операцию [391–397].

Удалению камней лапароскопическим доступом посвящено мало исследований. Как правило, эти операции проводят в особых случаях. При наличии соответствующего опыта можно проводить лапароскопическую уретеролитотомию при крупных камнях проксимального отдела мочеточника в качестве альтернативы УРС или ДУВЛ [398, 399]. Эти более инвазивные операции более эффективны и реже требуют повторного вмешательства [223, 234, 400]. В систематическом обзоре не выявлено влияния стентирования мочеточника на частоту осложнений после лапароскопической уретеролитотомии [400].

Лапароскопическая пиелолитотомия может выступать в качестве альтернативы ПНЛ при одиночных камнях размером >2 см [401]. Кроме того, для отдельных пациентов с коралловидными камнями во внепочечной и расширенной лоханке, можно рассмотреть робот-ассистированную пиелолитотомию [402].

В ряде исследований с небольшим числом пациентов описано проведение робот-ассистированных операций при МКБ [403]. Открытые операции должны быть методом последнего выбора, если рассмотрены остальные варианты лечения.

Следует с осторожностью интерпретировать результаты исследований по лапароскопии, учитывая методологические недостатки и низкую убедительность данных.

3.4.11.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопическим и открытым операциям

Рекомендации	СР
Лапароскопическую или открытую операцию по поводу камней проводят в редких случаях, когда ДУВЛ, ретроградная или антеградная УРС либо оказались неэффективны, либо имеют низкие шансы на успех	Сильная

3.4.12. «Каменная дорожка»

«Каменной дорожкой» называется скопление фрагментов камней в мочеточнике, которое не отходит в течение определенного времени и препятствует пассажу мочи [404]. «Каменная дорожка» развивается после ДУВЛ в 4–7% случаев [218], а основным прогностическим фактором служит размер камней [405].

Основная опасность «каменной дорожки» заключается в обструкции мочеточника, которая бывает бессимптомной в 23% случаев. Результаты метаанализа, включающего 8 РКИ (n = 876), свидетельствуют об эффективности стентирования перед ДУВЛ в отношении риска образования «каменной дорожки», хотя оно не влияет на частоту полного удаления камня или дополнительных вмешательств [147]. Если «каменная дорожка» не вызывает симптомов, показано консервативное лечение. ЛКТ значительно улучшает отхождение камней и уменьшает необходимость в эндоскопической операции [406, 407]. УРС и ДУВЛ эффективны в лечении «каменной дорожки» [220, 408]. При ИМВП или фебрильной температуре, вызванной «каменной дорожкой», необходимо дренировать верхние мочевыводящие пути, предпочтительно с помощью нефростомы [120, 122].

3.4.12.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пациентов с «каменной дорожкой»

Резюме по данным литературы	УД
ЛКТ увеличивает частоту отхождения камней при «каменной дорожке»	1b
УРС эффективна в лечении «каменной дорожки»	3
Данные по эффективности ДУВЛ или УРС в лечении «каменной дорожки» имеют низкий уровень доказательности	4
Рекомендации	СР
При ИМВП или фебрильной температуре, вызванной «каменной дорожкой», предпочтительно устанавливать нефростому	Слабая
Для лечения «каменной дорожки» при наличии крупных фрагментов (и отсутствии ИМВП) показана ДУВЛ или УРС	Слабая

3.4.13. Лечение пациентов с резидуальными камнями

После ДУВЛ, УРС или ПНЛ могут сохраняться резидуальные фрагменты, которые требуют дополнительного вмешательства [349, 409, 410]. В большинстве исследований визуализацию проводят на следующий день или через неделю после операции. Однако ложноположительные результаты, связанные с мелкими фрагментами, которые отойдут самостоятельно, не вызывая осложнений, могут привести к избыточному лечению, вследствие чего рекомендуется проводить визуализацию через 4 недели [411–413]. По сравнению с УЗИ, рентгенографией и экскреторной урографией КТ без контраста обладает более высокой чувствительностью в выявлении мелких резидуальных фрагментов после хирургического лечения камней мочеточника или почки [414, 415]. Тем не менее более чем у половины пациентов с резидуальными фрагментами на КТ не развивается явлений, связанных с камнями [416].

Очевидно, что КТ без контраста обладает самой высокой чувствительностью в выявлении резидуальных фрагментов, однако это необходимо балансировать с повышенным выявлением клинически незначимых фрагментов и воздействием более высокой дозы ионизирующего облучения по сравнению с обзорной урографией и УЗИ. При отсутствии данных высокого уровня доказательности время контрольного обследования и необходимость в дополнительных вмешательствах определяются по усмотрению врача. Риск рецидива у пациентов с резидуальными фрагментами после лечения «инфекционных» камней выше, чем при камнях другого состава [417]. При камнях любого состава в течение 5 лет лечение требуется в 21–59% случаев. При размере фрагментов >5 мм вероятность последующего лечения выше, чем при фрагментах меньшего размера [208, 418, 419]. По данным литературы, фрагменты размером >2 мм обладают тенденцией к росту, хотя это не повышает частоту повторных операций в течение 1 года [409].

3.4.13.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пациентов с резидуальными камнями

Резюме по данным литературы	УД
Для выявления резидуальных фрагментов после ДУВЛ, УРС или ЧНЛТ более целесообразно проводить визуализацию в поздние сроки, чем непосредственно после вмешательства	3
Рекомендации	СР
Необходимо использовать методы визуализации, чтобы выявить резидуальные фрагменты после ДУВЛ, ретроградной или антеградной УРС	Сильная

3.4.14. Лечение мочекаменной болезни в специфических группах пациентов

3.4.14.1. Лечение мочекаменной болезни и сопутствующих проблем во время беременности

Лечение МКБ во время беременности представляет собой сложную задачу и требует совместных усилий пациента, рентгенолога, акушера и уролога. Диагностическое обследование представлено в разделе 3.3.1.

Если камни не отходят самостоятельно или развиваются осложнения (некупируемая боль, выраженный гидронефроз, спонтанный разрыв свода чашечки [420] или стимуляция преждевременных родов), необходимо выполнять стентирование или чрескожную нефростомию, поскольку они эффективнее консервативного лечения в устранении симптомов [421–423].

Однако установка дренажей, направленная на выигрыш времени, зачастую плохо переносится и, как правило, требуется многократная замена в течение оставшегося периода беременности в связи с их быстрой инкрустацией [424].

В таких случаях УРС представляется эффективной альтернативой [413, 425]. По сравнению со стентированием до родов УРС избавляет от необходимости смены стента, уменьшает выраженность симптомов накопления и повышает удовлетворенность пациенток [426].

Плановую УРС у беременных лучше всего проводить во втором триместре опытному урологу. При обследовании пациентку необходимо консультировать у неонатолога и акушера-гинеколога [76].

Хотя чрескожное удаление камней почки у беременных технически выполнимо, показания к нему определяются на индивидуальной основе и его можно выполнять только в центрах с достаточным опытом [427]. Беременность является абсолютным противопоказанием к ДУВЛ.

3.4.14.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни и связанных с ней осложнений при беременности

Резюме по данным литературы	УД
Стентирование эффективнее консервативной терапии в купировании гидронефроза умеренной/тяжелой степени во время беременности	1b
УРС выглядит хорошей альтернативой для избегания длительного стентирования/дренирования	1a
Во время беременности повышен риск инкрустации стента	3

Рекомендация	СР
Во всех неосложненных случаях МКБ во время беременности проводится консервативное лечение (за исключением случаев с показаниями к оперативному лечению)	Сильная

3.4.14.2. Лечение мочекаменной болезни у пациентов с деривацией мочи

Этиология

После деривации мочи у пациентов имеется высокий риск образования камней в ЧЛС, мочеточнике, кондуите или континентном резервуаре [428, 429]. В таких случаях причиной образования камней могут быть метаболические факторы (гиперкальциурия, гипероксалурия и гипоцитратурия), инфицирование уреазопродуцирующими микроорганизмами, инородные тела, секреция слизи и уростаз [430] (см. раздел 3.1.3). В одном исследовании риск повторного образования камней ВМП через 5 лет после ПНЛ у пациентов с деривацией мочи составил 63% [431].

Лечение

Для удаления небольших камней ВМП успешно применяется ДУВЛ [227, 432]. В большинстве случаев для полного удаления камня требуется эндоурологическое лечение [225]. У пациентов с длинным и извилистым кондуитом или при отсутствии визуализации устьев мочеточника ретроградный доступ бывает затруднительным или невозможным [433].

При камнях в кондуите проведение операции через него позволяет добиться полного удаления (вместе с инородным телом) с использованием стандартной техники, включая при необходимости контактную литотрипсию и гибкую УРС. При удалении камней у пациентов с континентным отведением мочи необходимо проявлять крайнюю осторожность, чтобы не нарушить удерживающий механизм [434].

Перед планированием любой чрескожной операции необходимо выполнить КТ, чтобы определить, не располагается ли на пути предполагаемого доступа кишечник, что может сделать операцию небезопасной [435]. Если кишечник располагается на пути предполагаемого доступа, целесообразно выполнение открытой операции.

Профилактика

Эти пациенты относятся к группе высокого риска рецидива камнеобразования [431]. Для оценки параметров риска и обеспечения эффективной профилактики необходимо проводить исследование метаболических нарушений и тщательное наблюдение. К профилактическим мерам относятся медикаментозная коррекция нарушений обмена веществ, соответствующее лечение ИМВП, водная нагрузка и регулярное промывание континентного резервуара [436].

3.4.14.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у пациентов с деривацией мочи

Резюме по данным литературы	УД
Выбор доступа зависит от возможности локализовать устье в кондуите или кишечном резервуаре. При невозможности ретроградного доступа альтернативой является антеградная УРС	4

Рекомендации	СР
ПНЛ показана при крупных камнях у пациентов с деривацией мочи, а также при камнях мочеточника, при которых невозможно осуществить чрескожный доступ и неэффективна ДУВЛ	Сильная

3.4.14.3. Удаление камней у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем

Этиология, клинические проявления и диагностика

У пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря могут формироваться камни в мочевыводящей системе из-за наличия различных факторов риска, таких как бактериурия, расширение ЧЛС, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, сморщивание почки и реконструкция нижних отделов мочевыводящих путей [437]. Основные проблемы связаны с уростазом и инфекцией (см. раздел 3.1.3). Кроме того, риск инфекции повышает применение постоянных катетеров и использование сегментов кишечника при лечении дисфункций мочевого пузыря. Хотя камни могут образовываться в любом отделе мочевых путей, чаще всего они встречаются в мочевом пузыре, особенно если проводилась аугментация [438, 439].

Диагностика МКБ у таких пациентов обычно затруднена и проводится поздно из-за сенсорных нарушений и пузырно-уретральной дисфункции. Затруднения при самокатетеризации свидетельствуют о возможном наличии камней в мочевом пузыре. Для подтверждения диагноза необходимо провести визуализацию (УЗИ, КТ).

Лечение

Лечение по поводу камней у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем проводится аналогично описанным выше принципам (раздел 3.3.3). У пациентов с миеломенингоцеле часто встречается аллергия на латекс, поэтому необходимо предпринимать меры для ее профилактики [440]. Кроме того, любое хирургическое вмешательство у таких пациентов должно выполняться под общей анестезией из-за невозможности проведения спинальной анестезии. При деформациях скелета укладка пациента на операционном столе может быть затруднительной [441]. Регулярное промывание позволяет значительно снизить риск образования камней после аугментационной цистопластики у обездвиженных пациентов с сенсорными нарушениями [436].

Для эффективной долгосрочной профилактики камнеобразования у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем необходимо проводить коррекцию метаболических нарушений, контроль над инфекцией и восстанавливать нормальную функцию накопления/опорожнения.

3.4.14.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря

Данные литературы	УД
У пациентов после операции по деривации мочи и/или страдающих нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря повышен риск рецидива камнеобразования	3

Рекомендация	СР
У пациентов с миеломенингоцеле часто встречается аллергия на латекс, поэтому вне зависимости от метода лечения необходимо предпринимать меры профилактики	Сильная

3.4.14.4. Лечение камней в трансплантированных почках

Камни могут образовываться после трансплантации или присутствовать в почке до трансплантации. Как правило, они выявляются при рутинном выполнении УЗИ, а КТ без контраста показана в случае сомнений в диагнозе [442].

Этиология

После трансплантации вся нагрузка возлагается на единственную почку, поэтому при любых нарушениях, вызывающих уростаз/обструкцию, показано немедленное лечение или дренирование. У пациентов с аллотрансплантатом почки частота МКБ составляет 1% [443]. Описаны следующие факторы риска камнеобразования:

- иммуносупрессия повышает риск инфекции, приводя к рецидиву ИМВП;
- биохимические факторы риска включают гиперфльтрацию, сильнощелочную мочу, ПКА и повышенный уровень кальция в крови, вызванный длительно текущим третичным гиперпаратиреозом (ГПТ) [444].

Лечение

Удаление камней в трансплантированных почках представляет собой трудную клиническую задачу, однако его принципы аналогичны тем, что применяются у других пациентов с единственной почкой [445–447]. Тактика напрямую зависит от дополнительных факторов, включая функцию трансплантата, коагулопатию и анатомические особенности вследствие локализации почки в подвздошной области.

При крупных камнях или камнях в мочеточнике предпочтительно использовать чрескожную антеградную УРС. С появлением гибких уретероскопов небольшого диаметра и гольмиевого лазера УРС стала привлекательным методом лечения камней в трансплантированной почке. При этом необходимо помнить о риске повреждения соседних органов [446, 448, 449]. Ретроградный доступ при трансплантированной почке, как правило, затруднен в связи с передним расположением пузырно-мочеточникового анастомоза и извитым мочеточником [450–452]. С целью расширения пула доступных органов необходимо удалять камни донорской почки до трансплантации. Для сохранения функции донорской почки может потребоваться удаление камней после трансплантации. В систематическом обзоре, в котором оценивали эффективность УРС до и после трансплантации,

частота полного удаления камня составила 100 и 60–100% соответственно, а общая частота осложнений – 7,5 и 12,9% соответственно (большинство осложнений были I степени по Clavien) [453].

3.4.14.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у пациентов с трансплантированной почкой

Резюме по данным литературы	УД
Консервативное лечение с тщательным наблюдением возможно только при маленьких бессимптомных камнях у пациентов с абсолютной комплаентностью	3
ДУВЛ по поводу маленьких камней в чашках имеет низкий риск осложнений, но возможные затруднения при наведении могут снижать эффективность.	4

Рекомендации	СР
Пациентам после трансплантации почки можно предлагать любые современные методы лечения, включая ДУВЛ, гибкую УРС и ПНЛ	Слабая

3.4.14.5. Особые случаи, представляющие трудности при удалении камней

Таблица 3.11. Особые случаи, представляющие трудности при удалении камней

Камни в дивертикуле чашки	<ul style="list-style-type: none"> • ДУВЛ, ПНЛ [454] (при возможности) или РИРХ [454, 455] • Также возможно проведение ретроперитонеоскопической операции [456, 457] • Пациентов можно избавить от симптомов путем дезинтеграции камня дивертикула (ДУВЛ), но из-за узкой шейки фрагменты хорошо дезинтегрированного камня останутся на прежнем месте
Подковообразная почка	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение проводится с помощью вышеописанных методов [458] • Отхождение фрагментов после ДУВЛ может быть неудовлетворительным • Гибкая УРС дает приемлемые показатели полного удаления камня (до 76%) при низкой частоте серьезных осложнений (2,4%) [459, 460]
Камни при тазовой дистопии почки	<ul style="list-style-type: none"> • ДУВЛ, РИРХ, ПНЛ или лапароскопическая операция [461]
Камни в континентном резервуаре	<ul style="list-style-type: none"> • К каждому случаю нужно подходить индивидуально
Пациенты с обструкцией ЛМС	<ul style="list-style-type: none"> • Если необходима коррекция обструкции ЛМС, камни можно удалить во время чрескожной эндопиелотомии или открытой/лапароскопической реконструктивной операции • Трансуретральная эндопиелотомия с помощью гольмиевого лазера • Возможно применение режущего баллонного катетера Acucise при условии, что можно предотвратить попадание камней в зону рассечения ЛМС [462–465] • Допустимым вариантом является открытая пластика ЛМС (пиелопластика) с одновременным удалением камня [466]

3.4.15. Лечение детей с мочекаменной болезнью

Истинная встречаемость МКБ у детей остается неизвестной вследствие отсутствия глобальных эпидемиологических исследований. Данные, полученные из национальных исследований, исследований, выполненных в различных странах [467], и крупных баз данных [468, 469], свидетельствуют об увеличении встречаемости и распространенности МКБ у детей за последние несколько десятилетий. Хотя у мальчиков камни чаще всего образуются до 10 лет [470], наибольшее повышение встречаемости МКБ наблюдается у девочек-подростков [467].

У детей образуются камни аналогичного состава, как и у взрослых, с преобладанием оксалатного состава. По сравнению с историческими данными метаболические нарушения, обуславливающие образование камней, в настоящее время выявляются у детей реже [471–473]. Основные изменения включают гипоцитратурию, низкий объем мочи и гиперкальциурию [85,

471–473]. Возраст может влиять на преобладающие нарушения: гиперкальциурия является самым частым изменением у детей младше 10 лет, а гипоцитратурия – у детей старше 10 лет [473]. Генетические или системные заболевания (цистинурия или нефрокальциноз) являются редкой причиной МКБ у детей и составляют менее 17% случаев [471, 474]. Роль диеты у детей остается неясной, хотя имеются данные о том, что дети употребляют меньше жидкости и больше соли, чем рекомендуется [475–477].

Методы диагностики описаны в разделе 3.3.3.2, устранение обструкции – в разделе 3.4.2, а оценка метаболических нарушений – в разделе 4.

3.4.15.1. Клиническая картина

У детей камни могут протекать бессимптомно или вызывать неспецифические симптомы, вследствие чего требуется высокая степень подозрения, чтобы поставить правильный диагноз. Симптомы зависят от возраста, и у грудных детей в 40% случаев отмечаются плач, раздражительность и рвота [478], а у детей старшего возраста чаще встречаются боль в боку, микро- или макрогематурия и рецидивирующие ИМВП [479].

3.4.15.2. Консервативное лечение

В литературе отсутствуют данные по консервативному лечению МКБ у детей. Информация по камням мочеточника получена из групп плацебо исследований, посвященных ЛКТ, а по камням почки – из небольших когортных исследований по первичным камням [480, 481] или резидуальным фрагментам после ДУВЛ, РИРХ или ПНЛ [482]. При одиночных бессимптомных камнях нижнего полюса вначале можно проводить динамическое наблюдение, с высокими показателями самостоятельного отхождения, особенно при размере до 7 мм и камнях, состоящих не из струвита и цистина, если отсутствуют анатомические нарушения [480]. Хирургическое лечение проводится при камнях любого размера и локализации [480–482].

3.4.15.3. Литокинетическая терапия

В литературе представлено небольшое число исследований по ЛКТ в качестве нерецептурной терапии, в которых получены противоречивые данные. В метаанализе пяти исследований показано, что адренергические α -блокаторы (тамсулозин 0,2–0,4 мг/сут и доксазозин 0,3 мг/кг/сут) эффективны для ЛКТ и повышают вероятность самостоятельного отхождения по сравнению с контролем (отношение шансов (ОШ) 2,7, $p = 0,001$) без увеличения частоты нежелательных явлений, связанных с лечением (ОШ 2,01, $p = 0,17$) [483]. В обновленном систематическом обзоре шести плацебоконтролируемых исследований показано, что α -блокаторы повышают частоту отхождения камней дистального отдела мочеточника (отношение рисков (ОР) 1,34, 95% ДИ 1,16–1,54; низкое качество данных) [484]. Вследствие ограничения исследований и очень серьезных неточностей нельзя сделать выводы по влиянию ЛКТ на длительность госпитализации, количество приступов почечной колики или вторичные вмешательства по поводу резидуальных фрагментов после хирургического лечения [484].

3.4.15.4. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия

ДУВЛ по-прежнему является методом лечения первой линии при большинстве камней мочеточника у детей. ДУВЛ менее эффективна при камнях размером >10 мм, «вколоченных» камнях, камнях из моногидрата оксалата кальция или цистиновых камнях или неблагоприятной анатомии, а также при сложностях в наведении на камень [485].

Общая эффективность ДУВЛ у детей составляет 70–90%, частота повторного лечения – 4–50%, а необходимость дополнительных вмешательств – 4–12,5% [486–490]. По данным метаанализа 14 исследований ($n = 1842$) по ДУВЛ у детей, эффективность выше при камнях размером <10 мм, чем при камнях >10 мм с повышением вероятности повторного лечения при увеличении размера камня [485]. Передовой опыт по ДУВЛ представлен в разделе 3.4.5. В метаанализе, посвященном сравнению низкой и высокой частоты при камнях почки, выявлено очень низкое качество данных по влиянию на эффективность, серьезные нежелательные явления или осложнения, а также повторные вмешательства по поводу резидуальных фрагментов [484]. ДУВЛ хорошо переносится у детей, однако для получения хороших результатов часто требуется общая анестезия. С развитием современных литотриптеров (второго и третьего поколения) в отдельных случаях детям старшего возраста с хорошей комплаентностью стали чаще проводить эффективную ДУВЛ с использованием внутривенной седации, пациент-контролируемой анальгезии или без медикаментозной поддержки [491].

На основании результатов метаанализа, в котором сравнивали ДУВЛ и литолитическую терапию при камнях почки и ДУВЛ с контактной лазерной или пневматической литотрипсией при камнях

почки или дистального отдела мочеточника, нельзя сделать убедительных выводов по эффективности ДУВЛ, серьезным нежелательным явлениям или осложнениям и вторичным вмешательствам по поводу резидуальных камней [484]. ДУВЛ уступает по эффективности миниПНЛ при камнях нижнего полюса размером 1–2 см (ОР 0,88, 95% ДИ 0,80–0,97; умеренное качество данных) и связана с частым проведением вторичных вмешательств (ОР 2,50, 95% ДИ 1,01–6,20; низкое качество данных); однако после ДУВЛ ниже риск серьезных осложнений (ОР 0,13, 95% ДИ 0,02–0,98; низкое качество данных) [492].

3.4.15.5. Эндоурологические операции

Ригидная/полуригидная УРС

В последние годы растет популярность УРС у детей с камнями мочеточника [493]. Эффективность УРС составляет 81–98% [494–496], частота повторного вмешательства – 6,3–10% [467], а осложнений – 1,9–23% [494–496, 498]. Как и у взрослых, рутинное стентирование перед УРС не показано, хотя оно облегчает проведение операции, повышает эффективность и снижает частоту осложнений [499, 500].

Гибкая УРС

Гибкая УРС стала эффективным методом лечения камней почки у детей. Эффективность метода составляет 76–100%, частота повторного вмешательства – 0–19%, а осложнений – 0–28% [501–504]. Молодой возраст, цистиновые камни [505], крупный размер [504] и отсутствие стента до операции являются неблагоприятными факторами для РИРХ [499].

Несмотря на отсутствие данных высокого уровня доказательности, которые позволили бы дать сильные рекомендации [484], РИРХ выглядит эффективным методом при камнях нижнего полюса и наличии неблагоприятных факторов для ДУВЛ [496, 502, 506].

При крупных и сложных камнях РИРХ уступает по эффективности ПНЛ (71 и 95%), но связана с более низкой лучевой нагрузкой, частотой осложнений и длительностью госпитализации [507]. Также ретроспективные данные свидетельствуют о том, что РИРХ уступает по эффективности мини- или микроперкутаным операциям, но дает преимущество во времени операции, лучевой нагрузке и длительности госпитализации [508, 509]. Эти результаты подтверждены в метаанализе [510].

ПНЛ

Показания для ПНЛ у детей аналогичны показаниям у взрослых и включают камни размером >2 см или меньшего размера при неэффективности ДУВЛ или РИРХ. Эффективность одноэтапной ПНЛ у детей составляет 71,4–95% [507–509, 511, 512] при общей частоте осложнений 20% [513]. Степень гидронефроза, количество доступов, время операции [514] и размер доступа [512, 515–517] связаны с увеличением объема кровопотери. Чем старше пациент [516] и больше размер камня [512], тем чаще используют инструменты большего размера. Миниатюризация эндоскопов позволяет чаще выполнять бездренажную ПНЛ у тщательно отобранных пациентов с целью уменьшения длительности госпитализации и интенсивности болевого синдрома [518, 519].

В литературе сохраняются опасения по поводу возможного нежелательного влияния ПНЛ на почечную паренхиму у детей. Очаговое повреждение описано только в 5% случаев [520]. Используя реносцинтиграфию с DMSA до и после ПНЛ, Cicekbilek и соавт. показали, что при размере доступа 12–24 Ch ПНЛ у детей не оказывает существенного неблагоприятного воздействия [511].

3.4.15.6. Открытые или лапароскопические/робот-ассистированные операции

С развитием ДУВЛ, ПНЛ и РИРХ открытые операции требуются лишь в исключительных случаях. По данным Национального стационарного реестра (NIS) за 2001–2014 гг., в США частота открытых операций (нефролитотомии, пиелолитотомии и уретеролитотомии) составила 2,6% от всех госпитализированных пациентов (52% в возрасте 15–17 лет), которым требовалось хирургическое лечение МКБ [521]. Лапароскопические операции при камнях почки и мочеточника у детей безопасны и эффективны при соблюдении показаний. Лапароскопическая пиело- или уретеролитотомия имеют 100% эффективность при одиночных камнях размером ≥ 1 см, локализованных в лоханке внепочечного типа [522], «вколоченных» камнях мочеточника размером $\geq 1,5$ см и камнях, при которых неэффективны ДУВЛ или УРС [523]. В литературе опубликовано недостаточно данных по эффективности и осложнениям робот-ассистированных операций при МКБ у детей [524].

3.4.15.7. Особенности метафилактики

Всем детям с МКБ требуется тщательное исследование обмена веществ и профилактика рецидива в зависимости от типа камня. Дети относятся к группе высокого риска рецидива камнеобразования (см. раздел 4).

3.4.15.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у детей

Резюме по данным литературы	УД
Показания к ДУВЛ, УРС и ПНЛ у детей аналогичны показаниям у взрослых	1b
Идеальными кандидатами для ДУВЛ являются дети с камнями почки размером до 20 мм (~300 мм ²)	1b
УРС является методом выбора при крупных камнях нижней трети мочеточника у детей	1a
Показания к ПНЛ у детей аналогичны показаниям у взрослых	1a
Рекомендации	СР
Детям с одиночным камнем мочеточника размером до 10 мм показана ДУВЛ в качестве метода первой линии, если удастся вывести камень, или УРС	Сильная
УРС является приемлемой альтернативой при камнях мочеточника, если ДУВЛ неэффективна	Сильная
У детей ДУВЛ показана при камнях почки размером <20 мм (~300 мм ²)	Сильная
У детей ПНЛ показана при камнях лоханки или чашек размером >20 мм (~300 мм ²)	Сильная
РИРХ является приемлемой альтернативой при камнях почки размером <20 мм вне зависимости от локализации	Слабая

3.5. Лучевая нагрузка и защита во время эндоурологических операций

Диагностика и лечение МКБ сопровождаются высокой лучевой нагрузкой для пациента [525, 526]. К настоящему времени не проводилось исследований, посвященных оценке пожизненного воздействия ионизирующего излучения у пациентов с МКБ или связанного с ним риска развития злокачественных опухолей. И хотя в литературе подробно описана лучевая нагрузка для эндоурологов, в исследованиях не оценивали риск развития вторичных опухолей у урологов или членов операционной бригады [527–529].

Современные данные по лицам, пережившим атомную бомбардировку [530, 531], результаты ретроспективных эпидемиологических исследований по воздействию ионизирующего излучения в медицинских целях [532, 533] и исследования по моделированию [534, 535] свидетельствуют о возраст- и дозо-зависимом риске развития вторичных злокачественных опухолей.

Согласно рекомендациям Международной комиссии по радиологической защите (ICRP), максимальная годовая эквивалентная доза составляет 50 мЗв [536]. Тем не менее, риск развития злокачественных опухолей описывается стохастической моделью, для которой не существует безопасного порога воздействия. Принимая во внимание этот факт, а также длительную карьеру эндоуролога верхний порог в 50 мЗв по-прежнему вызывает сильную обеспокоенность.

В табл. 3.12 представлены рекомендации рабочей группы ЕАУ по мочекаменной болезни по методам защиты для снижения лучевой нагрузки на пациента, хирурга, анестезиолога и медсестер.

<ul style="list-style-type: none"> ограничить проведение исследований или процедур, сопровождающихся лучевой нагрузкой, только необходимыми по строгим показаниям. ввести систему электронной записи результатов инструментальной диагностики. проводить исследования с более низкой лучевой нагрузкой (УЗИ, обзорная урография, цифровой томосинтез, низкодозная и ультра-низкодозная КТ). создать и соблюдать протокол защиты от ионизирующего излучения в Вашем отделении. работать в соответствии с принципом ALARA (минимальный разумно достижимый уровень). измерять и фиксировать время флюороскопии для оперирующего хирурга (использовать дозиметр и проводить ежемесячный расчет). технические способы уменьшения лучевой нагрузки включают: <ul style="list-style-type: none"> уменьшение времени флюороскопии; ограничение времени нахождения рядом с пациентом; использование низкодозных протоколов; использование ионизирующего излучения только для динамических исследований; интраоперационное использование флюороскопии в импульсном режиме; ограничение частоты следования импульсов; использование границ коллимированного поля; отказ от получения цифрового изображения; предпочтительнее фиксировать последнее изображение и использовать технологию мгновенного воспроизведения. использовать средства защиты (фартуки для груди, таза и щитовидной железы, свинцовые перчатки или перчатки без свинца, защитные очки, свинцовая защита под операционным столом между источником ионизирующего излучения и хирургом). следует внимательно относиться к средствам защиты от ионизирующего излучения, поскольку любое повреждение снижает их эффективность и повышает лучевую нагрузку. Рекомендуется регулярно их проверять и оценивать их целостность. необходимо контролировать настройки операционной и работу хирурга (соблюдать закон обратной площади, устанавливать источник излучения под операционным столом, уменьшать расстояние от источника к пациенту, ограничивать масштабирование, избегать наложения полей, не поворачивая С-дугу в крайние положения, оперировать стоя, а не сидя).

Наличие флюороскопии является обязательным требованием для эндоурологических операций. В последнее время накапливается опыт по ограничению флюороскопии или отказу от ее применения. В ряде РКИ получены хорошие результаты по эффективности и частоте осложнений [176, 289, 537-539]. Следует отметить, что исследования были ограничены «несложными» случаями и не имели достаточной статистической мощности, чтобы показать не меньшую эффективность при отказе от флюороскопии при ПНЛ [289, 527] или преимущество УЗИ при УРС [540, 541]

4. Наблюдение: метаболическая оценка и метафилактика

4.1. Общие аспекты исследования нарушений метаболизма

4.1.1. Определение группы риска

После отхождения камней в каждом случае необходимо определить степень риска камнеобразования (рис. 4.1). Для правильной оценки обязательно выполнение двух пунктов:

- достоверный анализ состава камня с помощью инфракрасной спектроскопии или дифракционного рентгеновского исследования;
- общие анализы (см. раздел 3.3.2).

Специфическая метаболическая оценка показана только пациентам группы высокого риска. При выборе методов исследования решающую роль играет вид камня. Существуют камни следующих типов:

- оксалаты кальция;
- фосфаты кальция;
- мочевая кислота;
- урат аммония;
- струвиты (и инфекционные камни);
- цистин;
- ксантин;
- 2,8-дигидроксиадеин;
- «лекарственные» камни;
- неизвестный состав.

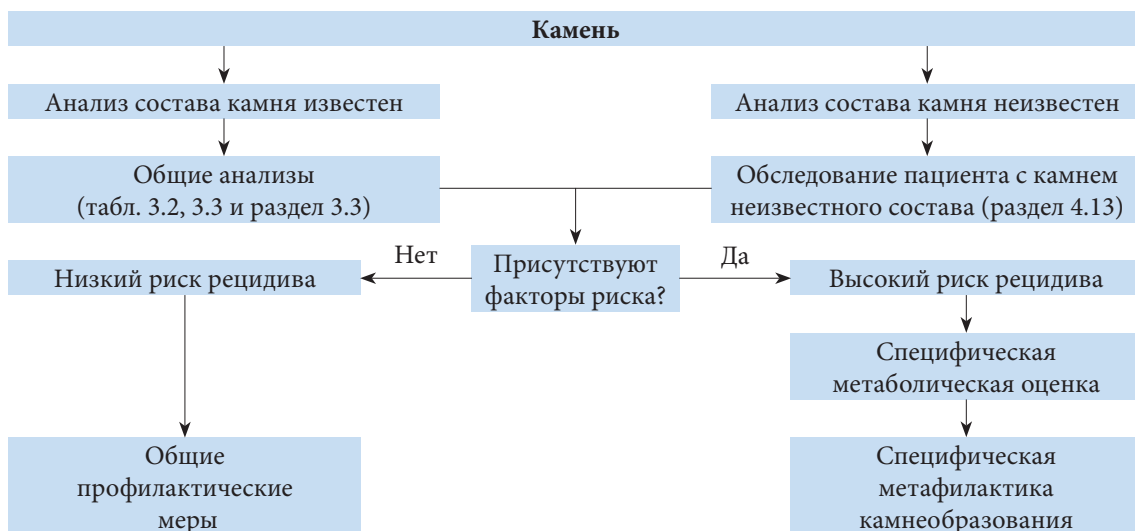


Рис. 4.1. Определение группы низкого или высокого риска камнеобразования

4.1.2. Сбор мочи

Для специфической метаболической оценки, как правило, требуется два последовательных сбора суточной мочи [542, 543]. Контейнер для сбора мочи необходимо обработать 5% раствором тимола в изопропиловом спирте (10 мл на один двухлитровый контейнер) либо хранить в течение периода сбора при прохладной температуре ($<8^{\circ}\text{C}$) для предотвращения спонтанной кристаллизации. Преданалитические погрешности можно минимизировать, если выполнять анализ мочи сразу после ее сбора. В других случаях можно добавлять борную кислоту (10 г порошка на контейнер). Метод сбора следует выбирать совместно с лабораторией. pH свежесобранной мочи измеряют в разное время на протяжении дня с помощью чувствительных тест-полосок или pH-метра [25, 544, 545].

Альтернативным методом является сбор разовой мочи, особенно если сбор суточной мочи затруднителен, например, у маленьких детей, не обученных туалету [546]. Как правило, при исследовании

довании разовой порции мочи показатели соотносят с уровнем креатинина [547]. Достоверность исследования разовой порции мочи ограничена тем, что результаты могут варьировать в зависимости от времени сбора, пола, веса и возраста пациента.

4.1.3. Время проведения специфической метаболической оценки

Первичная специфическая метаболическая оценка проводится при условии соблюдения обычной диеты и активности и в идеале, если у пациента нет камней, в течение не менее 20 дней [548]. При назначении лечения, направленного на метафилактику камнеобразования, показано регулярное обследование [549]. Первый анализ суточной мочи следует выполнить через 8–12 недель после начала медикаментозной метафилактики с целью коррекции дозировки лекарств, если показатели мочи не нормализовались. При необходимости следует выполнить повторный анализ суточной мочи. После нормализации параметров следующий анализ суточной мочи можно выполнять один раз в 12 месяцев. Члены рабочей группы признают, что по этому вопросу опубликовано очень мало данных.

4.1.4. Референсные значения лабораторных показателей

В таблицах 4.1–4.4 представлены общепринятые референсные значения для различных лабораторных показателей крови и мочи.

Таблица 4.1. Нормы лабораторных показателей крови для взрослых [549, 550]

Параметр крови	Референсное значение	
Креатинин	20–100 мкмоль/л	
Натрий	135–145 ммоль/л	
Калий	3,5–5,5 ммоль/л	
Кальций	2,0–2,5 ммоль/л (общий кальций) 1,12–1,32 ммоль/л (ионизированный кальций)	
Мочевая кислота	119–380 мкмоль/л	
Хлорид	98–112 ммоль/л	
Фосфат	0,81–1,29 ммоль/л	
Газовый анализ крови	pH	7,35–7,45
	pO ₂	80–90 мм рт. ст.
	pCO ₂	35–45 мм рт. ст.
	HCO ₃	22–26 ммоль/л
	BE	± 2 ммоль/л

4.1.5. Индексы риска и дополнительные методы диагностики

Предложено несколько индексов риска для оценки вероятности кристаллизации оксалата кальция или фосфата кальция в моче [551–554]. Клиническая оценка этих коэффициентов риска для прогнозирования рецидива или эффективности лечения еще не завершена.

Таблица 4.2. Нормы лабораторных показателей мочи для взрослых

Показатели мочи	Референсные и предельно допустимые значения
pH	Постоянный уровень > 5,8 (подозрение на ПКА)
	Постоянный уровень > 7,0 (подозрение на инфекцию)
	Постоянный уровень ≤ 5,8 (подозрение на избыток кислот)
Удельный вес	> 1010
Креатинин	7–13 ммоль/сут для женщин
	13–18 ммоль/сут для мужчин
Кальций	> 5,0 ммоль/сут (см. рис. 4.2)
	≥ 8,0 ммоль/сут (см. рис. 4.2)
Оксалаты	> 0,5 ммоль/сут (подозрение на кишечную гипероксалурию)
	≥ 1,0 ммоль/л (подозрение на первичную гипероксалурию)
Мочевая кислота	> 4,0 ммоль/сут (женщины), 5 ммоль/сут (мужчины)
Цитрат	< 2,5 ммоль/сут
Магний	< 3,0 ммоль/сут
Неорганический фосфат	> 35 ммоль/сут
Аммоний	> 50 ммоль/сут
Цистин	> 0,8 ммоль/сут

Таблица 4.3. Нормы лабораторных показателей в разовой порции мочи: отношение растворимого вещества к креатинину (в разовой порции мочи) у взрослых [507]

Параметр/возраст пациента	Отношение солей к креатинину	Единицы
Кальций	Моль/моль	мг/мг
< 12 месяцев	< 2,0	0,81
1–3 года	< 1,5	0,53
1–5 лет	< 1,1	0,39
5–7 лет	< 0,8	0,28
> 7 лет	< 0,6	0,21
Оксалаты	Моль/моль	мг/мг
0–6 месяцев	< 325–360	288–260
7–24 месяца	< 132–174	110–139
2–5 лет	< 98–101	80
5–14 лет	< 70–82	60–65
> 16 лет	< 40	32
Цитрат	Моль/моль	г/г
0–5 лет	> 0,25	0,42
> 5 лет	> 0,15	0,25
Магний	Моль/моль	г/г
	> 0,63	> 0,13
Мочевая кислота	< 0,56 мг/дл (33 мкмоль/л на СКФ (отношение × уровень креатинина крови))	
> 2 лет		

* Важность анализа уровня магния показана в исследованиях с низким уровнем доказательности.

Таблица 4.4. Референсные показатели суточной мочи для детей [508, 509]*

Экскреция кальция	Экскреция цитрата		Экскреция цистина		Экскреция оксалатов		Экскреция уратов	
Все возрастные группы	Мальчики	Девочки	< 10 лет	> 10 лет	Все возрастные группы	< 1 года	1-5 лет	> 5 лет
< 0,1 ммоль/кг/24 ч < 4 мг/кг/24 ч	> 1,9 ммоль/1,73 м ² /24 ч > 365 мг/1,73 м ² /24 ч	> 1,6 ммоль/1,73 м ² /24 ч > 310 мг/1,73 м ² /24 ч	< 55 мкмоль/кг/24 ч < 13 мг/1,73 м ² /24 ч	< 200 мкмоль/1,73 м ² /24 ч < 48 мг/1,73 м ² /24 ч	< 0,5 ммоль/1,73 м ² /24 ч < 45 мг/1,73 м ² /24 ч	< 70 мкмоль/кг/24 ч < 13 мг/1,73 м ² /24 ч	< 65 мкмоль/кг/24 ч < 11 мг/кг/24 ч	< 55 мкмоль/1,73 м ² /24 ч < 9,3 мг/1,73 м ² /24 ч

* Параметры суточной мочи зависят от диеты, пола и имеют географические вариации.

4.2. Общие аспекты метафилактики

Всем больным с МКБ, независимо от индивидуального риска, следует соблюдать общие профилактические меры, указанные в табл. 4.5. Основная их задача заключается в «нормализации» привычной диеты и образа жизни пациента. Пациентам группы высокого риска камнеобразования необходимо проводить специфическую профилактику рецидива, которая, как правило, является медикаментозной и зависит от состава камня.

Таблица 4.5. Общие профилактические меры

Потребление жидкости (рекомендации по питьевому режиму)	Количество жидкости: 2,5–3,0 л/сут Равномерное потребление жидкости в течение дня Напитки с нейтральным pH Диурез: 2,0–2,5 л/сут Удельный вес мочи: < 1010
Рекомендации по сбалансированному питанию	Сбалансированное питание* Большое количество овощей и клетчатки Норма потребления кальция: 1000–1200 мг/сут Ограниченное потребление хлорида натрия: 4–5 г/сут Ограниченное потребление белков животного происхождения: 0,8–1,0 г/кг/сут
Рекомендации по образу жизни для устранения общих факторов риска	Поддерживайте нормальный ИМТ Обеспечивайте достаточную физическую активность Не допускайте обезвоживания организма

Внимание! Потребность в белке зависит от возраста, поэтому следует очень осторожно подходить к ограничению потребления белка у детей.

** Не злоупотребляйте витаминными препаратами.*

4.2.1. Потребление жидкости

В исследованиях неоднократно показана обратная зависимость между образованием камней и высоким потреблением жидкости [556–559]. Действие фруктовых соков в основном связано с содержанием в них цитратов или бикарбонатов [560]. Если в них содержатся ионы водорода, то конечным результатом будет нейтрализация. Однако при наличии калия повышается pH и уровень цитратов в моче [561, 562]. В крупном РКИ пациентов с более чем одним эпизодом МКБ (любой состав камня) и потреблением легких напитков более 160 мл/сут включили в группу уменьшения их потребления или отсутствия лечения. Хотя в лечебной группе отмечалось снижение риска симптоматического рецидива камней (ОР 0,83, ДИ 0,71–0,98), эти данные имеют низкий уровень доказательности, поскольку получены только в одном исследовании [563]. При анализе трех когорт в Ченнинге (194 095 лиц) с медианой наблюдения более 8 лет показано, что употребление сладкой газировки и пунша повышает риск, а употребление кофе, чая, пива, вина и апельсинового сока, напротив, снижает риск образования камней [564].

4.2.2. Питание

Питание должно быть сбалансированным, с употреблением всех видов продуктов, но без злоупотребления каким-либо из них [557, 565, 566].

Фрукты, овощи и клетчатка: следует употреблять больше фруктов и овощей из-за полезного действия клетчатки, хотя ее роль в профилактике рецидива камнеобразования по-прежнему противоречива [567–570]. Благодаря содержанию щелочей в растительных продуктах достигается повышение pH мочи.

Оксалаты: следует ограничивать потребление продуктов, богатых оксалатами, чтобы избежать их избытка [571], особенно при повышенной экскреции оксалатов.

Витамин С: хотя витамин С является предшественником оксалата, его роль в качестве фактора риска образования камней, состоящих из оксалата кальция, остается противоречивой [572]. Тем не менее пациентам с риском образования камней из оксалата кальция не рекомендуется чрезмерный прием витамина С.

Животный белок: следует избегать чрезмерного потребления [573, 574] и ограничить прием до 0,8–1,0 г/кг массы тела. Чрезмерное содержание животных белков в диете способствует камнеобразованию посредством нескольких механизмов, включая гипоцитратурию, низкий уровень pH мочи, гипероксалурию и гиперурикозурию.

Кальций: если нет строгих противопоказаний, не следует ограничивать его потребление, поскольку существует обратная зависимость между содержанием кальция в диете и образованием кальциевых камней [568, 575]. Ежедневное потребление кальция должно составлять 1000–1200 мг/сут [25]. Не рекомендуется принимать препараты кальция, за исключением пациентов с кишечной гипероксалурией, при которой назначают кальций во время еды для связывания оксалатов в кишечнике [557, 571, 573, 576]. Взрослым старшего возраста, которые не страдают мочекаменной болезнью, но принимают дополнительно препараты кальция, рекомендуется принимать

достаточное количество жидкости для профилактики повышения уровня кальция в моче, что позволяет снизить или устранить риск образования камней [577].

Натрий: ежедневное потребление натрия не должно превышать 3–5 г [25]. Повышенное потребление натрия неблагоприятно влияет на состав мочи:

- повышается экскреция кальция из-за снижения канальцевой реабсорбции;
- снижается уровень цитратов в моче из-за потери бикарбонатов;
- повышается риск образования кристаллов натриевой соли мочевой кислоты.

Риск образования кальциевых камней можно уменьшить, ограничив потребление натрия и животных белков [573, 574]. Только у женщин подтверждена прямая зависимость между потреблением натрия и риском первичного камнеобразования [575]. Кроме того, не проводилось проспективных исследований, в которых бы оценивали роль ограничения потребления натрия в качестве независимого фактора снижения риска камнеобразования.

Ураты: при камнях из оксалата кальция, связанных с гиперурикозурией [578, 579], и камнях из мочевой кислоты необходимо ограничить потребление пищи, богатой пуринами. Потребление пуринов не должно превышать 500 мг/сут [25].

4.2.3. Образ жизни

На риск камнеобразования влияют факторы, связанные с образом жизни, например ожирение [580] и артериальная гипертензия [581, 582].

4.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по метафилактике

Резюме по данным литературы	УД
Прием большого количества жидкости снижает риск рецидива мочекаменной болезни	1a
Рекомендация	СР
Следует рекомендовать пациентам употреблять большое количество жидкости, чтобы суточный диурез составлял > 2,5 л	Сильная

4.3. Специфическая оценка метаболизма с учетом состава камней и медикаментозная метафилактика

4.3.1. Введение

Пациентам группы высокого риска рецидива камнеобразования необходимо получать медикаментозное лечение. В идеале препарат должен препятствовать камнеобразованию, не иметь побочных эффектов и быть легким в применении. Эти аспекты имеют важное значение для высокой комплаентности лечению. В таблице 4.6 приводятся описание основные характеристики наиболее часто применяемых препаратов для метафилактики.

Таблица 4.6. Лекарственные препараты, которые используются для метафилактики камнеобразования: характеристики, особенности и дозы

Препарат	Показания	Доза	Специфика и побочные эффекты	Тип камня	Литература
Щелочные цитраты	Подщелачивание Гипоцитратурия Ингибирование кристаллизации оксалата кальция	5–12 г/сут (14–36 ммоль/сут) Дети: 0,1–0,15 г/кг/сут	Ежедневная доза для подщелачивания мочи зависит от pH мочи	Оксалаты кальция Мочевая кислота Цистин	[583–588]
Аллопуринол	Гиперурикозурия Гиперурикемия	100–300 мг/сут Дети: 1–3 мг/кг/сут	100 мг при изолированной гиперурикозурии. Коррекция дозы при почечной недостаточности. Аллергические реакции от простых до очень тяжелых форм, образование камней из ксантина	Оксалаты кальция Мочевая кислота Аммония урат 2,8-дигидрокси-аденин	[577, 589–592]
Кальций	Кишечная гипероксалурия	1000 мг/сут	Прием за 30 минут до еды	Оксалаты кальция	[573, 575, 576]

Каптоприл	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	75–150 мг	Препарат второй линии из-за выраженных побочных эффектов	Цистин	[593, 594]
Фебуксостат	Гиперурикозурия Гиперурикемия	80–120 мг/сут	Противопоказан при обострении подагры, беременности. Образование камней из ксантина	Оксалаты кальция Мочевая кислота	[595, 596]
L-метионин	Подкисление мочи	600–1500 мг/сут	Гиперкальциурия, демминерализация костей, системный ацидоз. Не подходит для длительного применения	Инфекционные камни Аммония урат Фосфаты кальция	[583, 597]
Магний	Изолированная гипомагниезурия Кишечная гипероксалурия	200–400 мг/сут Дети: 6 мг/кг/сут	Коррекция дозы при почечной недостаточности. Диарея, хроническая потеря щелочей, гипоцитратурия.	Оксалаты кальция	[598, 599] данные низкого уровня доказатель- ности
Натрия бикарбонат	Подщелачивание Гипоцитратурия	4,5 г/сут		Оксалаты кальция Мочевая кислота Цистин	600
Пиридоксин	Первичная гипероксалурия	Исходная доза 5 мг/кг/сут Максимальная – 20 мг/кг/сут	Полинейропатия	Оксалаты кальция	[601]
Тиазиды (гидрохлоро- тиазид)	Гиперкальциурия	25–50 мг/сут Дети: 0,5–1 мг/кг/сут	Риск снижения артериального давления, сахарного диабета, гиперурикемии, гипокалиемии, с последующим внутриклеточным ацидозом и гипоцитратурией	Оксалаты кальция Фосфаты кальция	[579, 581–609]]
Тиопронин	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	Исходная доза 250 мг/сут Максимальная – 2000 мг/сут. Дети: стартовая доза при массе >20 кг составляет 15 мг/кг/сут. Не рекомендуется превышать дозу >50 мг/кг/сут	Риск тахифилаксии и протеинурии	Цистин	[610–613]

* Пациентам, получающим гидрохлортиазиды, необходимо регулярно осматривать кожные покровы в связи с повышением риска развития немеланомного рака кожи. При наличии в анамнезе рака кожи следует тщательно взвесить целесообразность назначения гидрохлортиазидов [614, 615].

**в литературе отсутствуют данные по максимальной дозе, поэтому если ранее отмечались реакции на тиопронин или пеницилламин, рекомендуется начинать с самой низкой дозы. Во всех случаях следует титровать дозу в зависимости от частоты эпизодов МКБ, побочных эффектов и функции почек под тщательным контролем врачей.

4.4. Камни из оксалата кальция

Критерии высокого риска рецидива камней из оксалата кальция представлены в разделе 3.1.3.

4.4.1. Диагностика

Необходимо выполнить анализ крови на креатинин, натрий, калий, хлорид, ионизированный кальций (или общий кальций + альбумин), мочевую кислоту, паратгормон (ПТГ) и витамин D (в случае

повышенного уровня кальция). Анализ мочи включает определение объема, pH и удельного веса мочи, уровня кальция, оксалата, мочевой кислоты, цитрата, натрия и магния. На рис. 4.2 представлены диагностические этапы при кальций-оксалатных камнях.

4.4.2. Интерпретация результатов и этиология

К наиболее частым метаболическим нарушениям, выявляемым у пациентов с камнями из оксалата кальция, относятся гиперкальциурия (30–60%), гипероксалурия (26–67%), гиперурикозурия (15–46%), гипомагнезурия (7–23%) и гипоцитратурия (5–29%). Эти показатели могут варьировать в зависимости от этнической принадлежности [616].

- При повышенном уровне ионизированного кальция в сыворотке крови (или общего кальция и альбумина) необходимо измерить уровень интактного ПТГ, чтобы подтвердить или исключить ГПТ.
- Постоянно низкий уровень pH мочи (<5,8) способствует кристаллизации мочевой кислоты и оксалата кальция.
- Кроме того, к этому может приводить повышенная экскреция мочевой кислоты (>4 ммоль/сут у взрослых и >12 мг/кг/сут у детей).
- Постоянный уровень pH мочи >5,8 в течение дня свидетельствует о ПКА при условии, что исключена ИМВП. Тест с нагрузкой хлоридом аммония позволяет подтвердить ПКА и определить его вид (раздел 4.6.5).
- Гиперкальциурия может развиваться на фоне нормокальциемии (идиопатическая гиперкальциурия или гранулематозные болезни) или гиперкальциемии (ГПТ, гранулематозные болезни, избыток витамина D или злокачественные опухоли).
- Гипоцитратурия (<1,7 ммоль/сут у мужчин и <1,9 ммоль/сут у женщин) разделяется на идиопатическую или вторичную к метаболическому ацидозу или гипокальциемии.
- Экскреция оксалата выше 0,5 ммоль/сут у взрослых (>0,37 ммоль/1,73 м²/сут у детей) служит подтверждением гипероксалурии:
 - первичная гипероксалурия (экскреция оксалата, как правило, ≥1 ммоль/сут) существует в трех генетически обусловленных формах;
 - вторичная гипероксалурия (экскреция оксалата ≥0,5 ммоль/сут, зачастую <1 ммоль/сут) развивается в результате повышенного всасывания оксалата в кишечнике или чрезмерного поступления оксалата с пищей;
 - «мягкая» гипероксалурия (выведение оксалата 0,45–0,85 ммоль/сут) часто определяется у пациентов с камнями из оксалата кальция неясного происхождения.

Гипомагнезурия (<3,0 ммоль/сут) может быть связана с низким поступлением с пищей или недостаточным всасыванием магния в кишечнике (хроническая диарея).

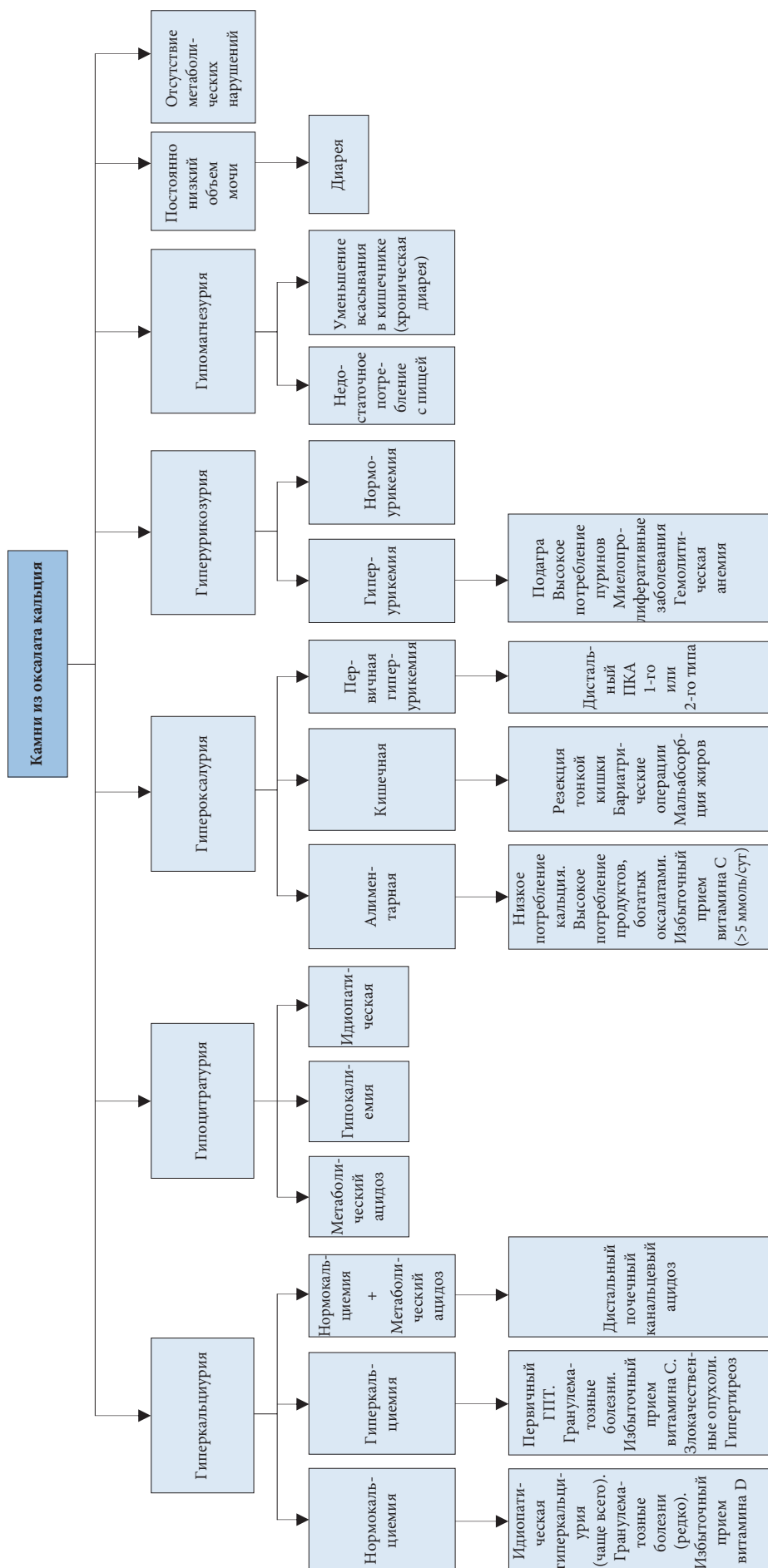
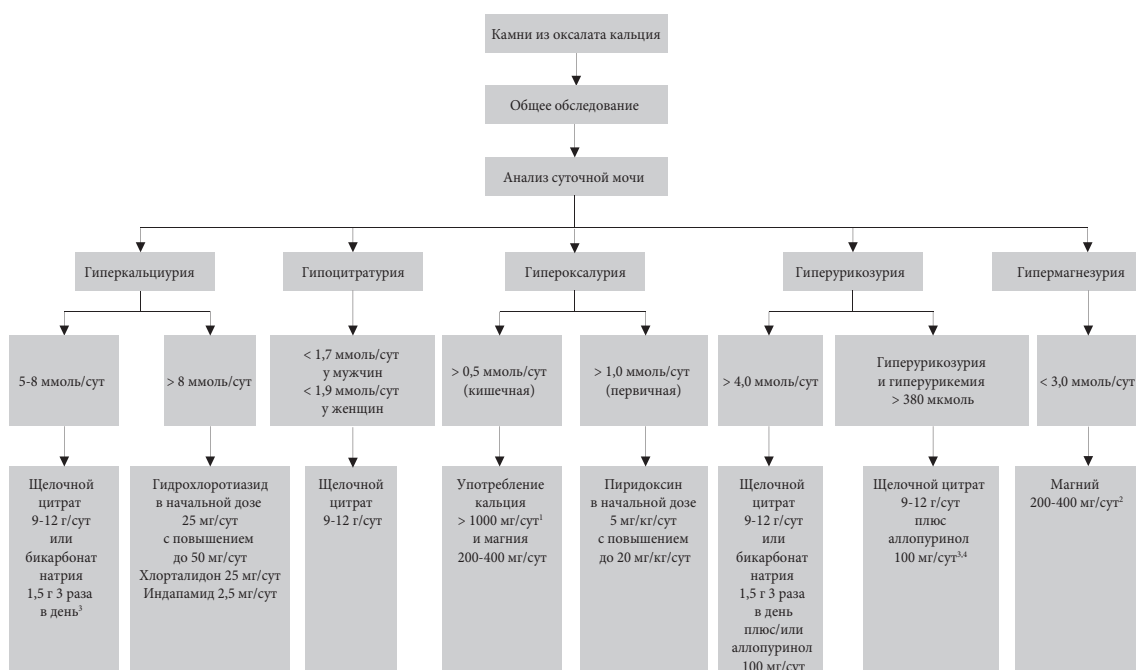


Рис. 4.2. Алгоритм диагностики при камнях из оксалата кальция



¹ Не допускайте чрезмерной экскреции кальция.

² Терапия магнием противопоказана при почечной недостаточности.

³ В литературе нет данных о том, что комбинированная терапия (тиазид + цитрат или тиазид + аллопуринол) превосходит по эффективности монотерапию тиазидом [584, 617].

⁴ Фебуксостат 80 мг/сут.

* Пациентам, получающим гидрохлортиазиды, необходимо регулярно осматривать кожные покровы в связи с повышенным риском развития немеланомного рака кожи. При наличии в анамнезе рака кожи следует тщательно взвесить целесообразность назначения гидрохлортиазидов [614, 615].

Рис. 4.3. Алгоритм лечения при камнях из оксалата кальция

4.4.3. Специфическое лечение

В отношении потребления жидкости и питания рекомендуется соблюдать общие профилактические меры. При камнях, связанных с гипероксалурией, следует потреблять пищу с низким содержанием оксалатов, тогда как при камнях, образующихся на фоне гиперурикозурии, рекомендуется ограничивать потребление пуринов. На рисунке 4.3 представлены диагностический алгоритм и фармакологическое лечение при камнях из оксалата кальция [557, 562, 583–586, 589, 590, 592, 595, 598–600, 602–609, 616, 618–620]. В литературе опубликованы только данные низкого уровня доказательности по эффективности метафилактики в зависимости от состава камня и биохимических показателей или изменения биохимического состава мочи на фоне лечения [557].

4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по фармакологическому лечению пациентов с изменениями состава мочи (биохимического анализа суточной мочи)

Резюме по данным литературы	УД
Тиазиды + калия цитрат уменьшают риск формирования камней	1a
Ограничение потребления оксалатов эффективно при гипероксалурии	2b
Цитрат калия снижает риск образования камней при кишечной гипероксалурии	3–4
Дополнительный прием кальция снижает риск образования камней при кишечной гипероксалурии	2
Ограничение потребления жира и оксалатов снижает риск образования камней	3
Цитрат калия и бикарбонат натрия показаны при гипоцитратурии	1b
Аллопуринол является препаратом первой линии при гиперурикозурии	1a
Фебуксостат является препаратом второй линии при гиперурикозурии	1b
При гиперурикозурии необходимо ограничить прием белка животного происхождения	1b
Ограничение потребления соли эффективно при повышенной экскреции натрия с мочой	1b
Рекомендация	СР
Тиазид + цитрат калия при гиперкальциурии	Сильная
Ограничение потребления оксалатов при гипероксалурии	Слабая
Цитрат калия при кишечной гипероксалурии	Слабая
Препараты кальция при кишечной гипероксалурии	Слабая
Ограничение потребления жира и оксалатов при кишечной гипероксалурии	Слабая

Цитрат калия и натрия бикарбонат показаны при гипоцитратурии	Сильная
Аллопуринол при гиперурикозурии	Сильная
Фебуксостат в качестве препарата второй линии при гиперурикозурии	Сильная
Ограничение потребления белка животного происхождения при гиперурикозурии	Сильная
Ограничение потребления соли при повышенной экскреции натрия	Сильная

* Пациентам, получающим гидрохлортиазиды, необходимо регулярно осматривать кожные покровы в связи с повышенным риском развития немеланомного рака кожи. При наличии в анамнезе рака кожи следует тщательно взвесить целесообразность назначения гидрохлортиазидов [614, 615].

4.5. Камни из фосфата кальция [557, 583, 592, 602, 603, 607, 621]

У некоторых пациентов с камнями из фосфата кальция повышен риск рецидива. Подробная информация по выявлению пациентов с высоким риском представлена в разделе 3.1.3.

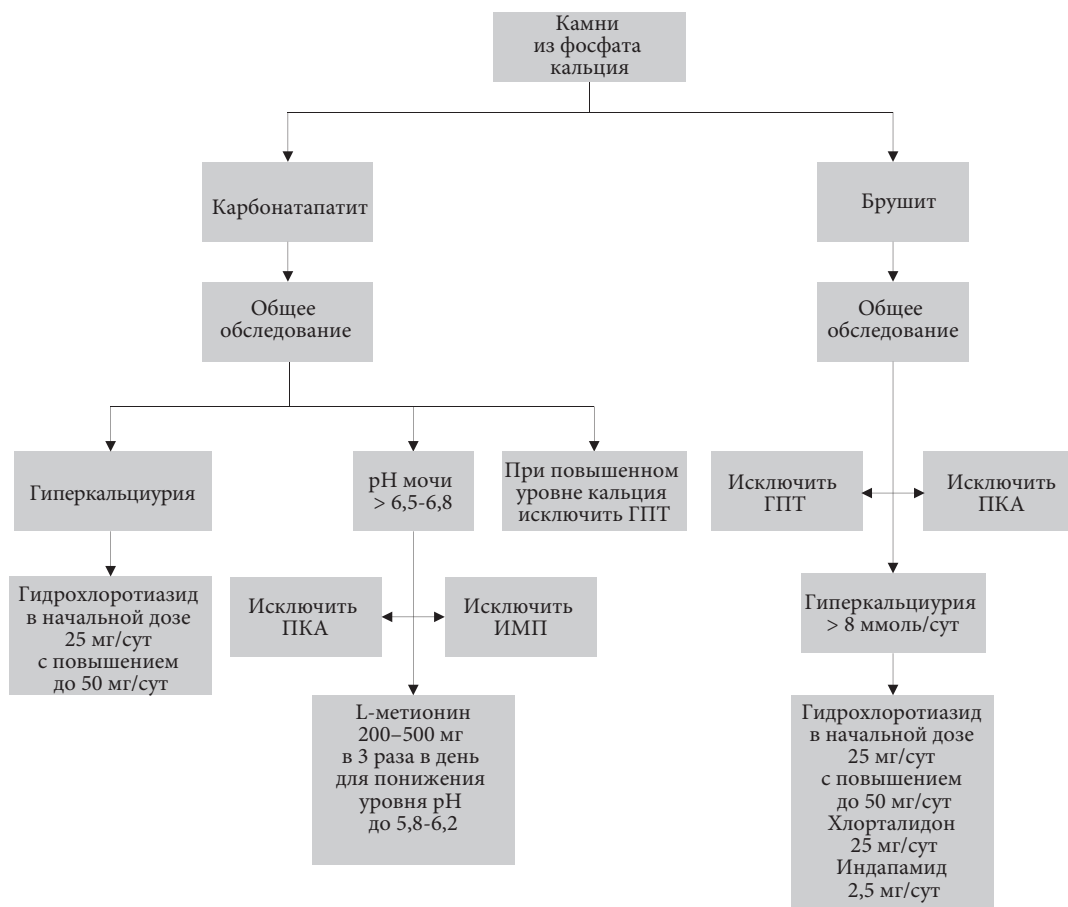
Фосфат кальция в основном встречается в виде двух совершенно различных минералов: карбонатапатита и брушита. Кристаллизация карбонатапатита происходит при уровне pH >6,8 и может быть связана с инфекцией. Брушит кристаллизуется при узком диапазоне pH (6,5–6,8) и высоком содержании кальция (>8 ммоль/сут) и фосфата (>35 ммоль/сут) в моче. Его кристаллизация не связана с ИМВП. К возможным причинам образования камней из фосфата кальция относятся ГПТ, ПКА и ИМВП. В каждом из этих случаев показано различное лечение.

4.5.1. Диагностика

Для постановки диагноза необходимо выполнить анализ крови на креатинин, натрий, калий, хлорид, ионизированный кальций (или общий кальций + альбумин) и ГПТ (в случае повышенного уровня кальция). Анализ мочи включает определение объема, pH и удельного веса мочи, уровня кальция, фосфата и цитрата.

4.5.2. Интерпретация результатов и этиология

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из фосфата кальция представлен на рис. 4.4.



* Пациентам, получающим гидрохлортиазиды, необходимо регулярно осматривать кожные покровы в связи с повышенным риском развития немеланомного рака кожи. При наличии в анамнезе рака кожи следует тщательно взвесить целесообразность назначения гидрохлортиазидов [614, 615].

Рис. 4.4. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из фосфата кальция

4.5.3. Медикаментозное лечение [557, 583, 592, 602, 603, 607, 621]

Как правило, образование камней из фосфата кальция связано с ГПТ или ПКА. Большинству пациентов с первичным ГПТ требуется хирургическое лечение, а ПКА поддается медикаментозной коррекции. Если исключен диагноз первичного ГПТ или ПКА, медикаментозное лечение камней из фосфата кальция заключается в эффективном снижении уровня кальция в моче с помощью тиазидов. При постоянном уровне pH мочи >6,2 целесообразно назначение L-метионина для подкисления мочи, однако его редко применяют. При его использовании требуется динамическое наблюдение для исключения системного ацидоза. При камнях из фосфата кальция, вызванных инфекцией, необходимо соблюдать рекомендации для «инфекционных» камней.

4.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней из фосфата кальция

Резюме по данным литературы	УД
Тиазиды эффективны при гиперкальциемии	1a

Рекомендация	СР
Назначить тиазиды при гиперкальциемии	Сильная

4.6. Нарушения и заболевания, связанные с образованием кальциевых камней

4.6.1. Гиперпаратиреоз [622–624]

Первичный ГПТ выявляется у 5% пациентов с кальциевыми камнями. Частота камней почки у больных с первичным ГПТ составляет около 20%. При повышенном уровне ПТГ значительно увеличивается обмен кальция, что приводит к гиперкальциемии и гиперкальциурии. В ряде случаев определяется незначительно повышенный уровень кальция, а содержание ПТГ – на уровне верхней границы нормы, поэтому необходимо повторно их определять, предпочтительно натощак. У пациентов с ГПТ камни могут содержать кристаллы оксалата и фосфата кальция.

При подозрении на ГПТ показано обследование шеи для подтверждения диагноза. При первичном ГПТ эффективно только хирургическое лечение.

4.6.2. Гранулематозные болезни [625]

Гранулематозные болезни, включая саркоидоз, могут осложняться развитием гиперкальциемии, вторично к повышению синтеза кальцитриола. Уровень этого гормона не контролируется ПТГ, что приводит к повышению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте и подавлению синтеза ПТГ. Лечение направлено на подавление активности гранулематозного заболевания и может включать стероиды, гидроксихлорохин или кетоконазол. Лечение проводится профильным специалистом.

4.6.3. Первичная гипероксалурия [601]

Пациентов с первичной гипероксалурией (ПГ) следует направлять в специализированные клиники, так как для успешного лечения требуются междисциплинарный подход и большой опыт. Главная цель терапии заключается в снижении эндогенного образования оксалата, которое у пациентов с ПГ значительно повышено. Примерно у трети пациентов с ПГ 1-го типа пиридоксин позволяет достичь нормализации или значительного снижения экскреции оксалата с мочой. Нормальное разведение мочи достигается повышением потребления жидкости до 3,5–4,0 литров в день для взрослых (для детей – 1,5 л/м² поверхности тела) и равномерным потреблением жидкости в течение дня.

К медикаментозным способам предотвращения кристаллизации оксалата кальция относятся диуретики, щелочные цитраты, магний и лумасиран, ингибитор РНК, новый препарат для снижения синтеза оксалатов при ПГ 1-го типа [626]. Тем не менее, при терминальной стадии почечной недостаточности для лечения ПГ необходима одновременная трансплантация печени и почки. Возможны следующие схемы лечения:

- пиридоксин при ПГ 1-го типа: 5–20 мг/кг/сут в зависимости от экскреции оксалата с мочой и переносимости лечения пациентом;
- щелочной цитрат: 9–12 г/сут для взрослых, 0,1–0,15 мЭкв/кг/сут для детей;
- магний: 200–400 мг/сут (противопоказан при почечной недостаточности).
- лумасиран, подкожно: дозировка и схема зависят от массы тела и длительности терапии.

4.6.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичной гипероксалурии

Резюме по данным литературы	УД
При первичной гипероксалурии пиридоксин снижает уровень оксалатов в моче	3
Фактор риска в моче и предлагаемое лечение первичной гипероксалурии	СР
Пиридоксин показан при первичной гипероксалурии	Сильная

4.6.4. Кишечная гипероксалурия [571, 576, 627-629]

Кишечная гипероксалурия – характерное заболевание у пациентов с нарушением всасывания жиров в кишечнике. Кишечная гипероксалурия связана с высоким риском камнеобразования и может развиваться после резекции кишечника, бариатрических операций, при болезни Крона и недостаточности поджелудочной железы. Наряду с гипероксалурией у таких пациентов в результате потери щелочей развивается гипоцитратурия. При этом, как правило, отмечаются низкие показатели pH мочи, снижение уровня кальция в моче и объема мочи. Все перечисленные нарушения приводят к значительному пересыщению оксалата кальция, кристаллурии, камнеобразованию и реже к нефрокальцинозу и ХБП. К специфическим профилактическим мерам относятся:

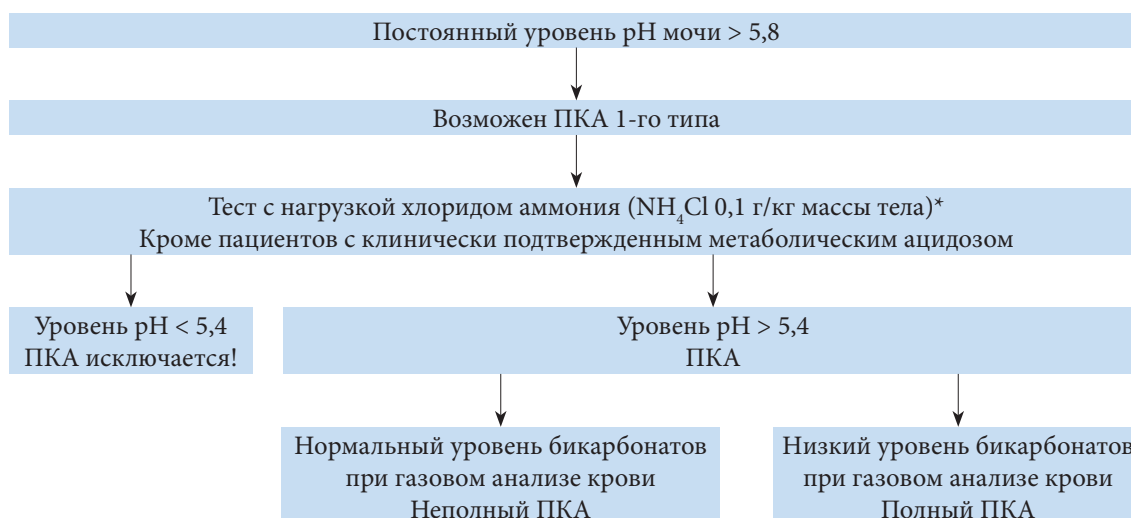
- ограничение потребления пищи, богатой оксалатами [571];
- ограничение потребления жиров [571];
- прием препаратов кальция во время еды, чтобы обеспечить связывание оксалата с кальцием в кишечнике [576, 627-629];
- достаточное потребление жидкости для компенсации ее потери вследствие диареи;
- терапия щелочными цитратами для повышения pH мочи и содержания цитратов.

Резюме по данным литературы	УД
Калия цитрат эффективен для повышения уровня цитрата и pH мочи	3
Дополнительный прием кальция с едой способствует формированию комплексов кальция и оксалата в кишечнике	2
При мальабсорбции эффективно уменьшение потребления жира и оксалатов	3

Рекомендации	СР
Назначить калия цитрат	Слабая
Рекомендовать пациентам дополнительный прием кальция во время еды	Слабая
Рекомендовать пациентам соблюдать диету с пониженным содержанием жира и оксалатов	Слабая

4.6.5. Почечный канальцевый ацидоз [557, 592, 630, 631]

ПКА развивается вследствие нарушения секреции протонов или реабсорбции бикарбонатов в нефронах. Чаще всего камни в почках образуются при дистальном ПКА 1-го типа. На рисунке 4.5 представлена схема диагностики ПКА. В таблице 4.7 приводятся приобретенные и врожденные причины ПКА.



* Альтернативой служит тест с нагрузкой хлоридом аммония в дозе 0,05 г/кг массы тела в течение 3 дней, который дает сопоставимые результаты и лучше переносится пациентами. Второй альтернативой является тест с фуросемидом/флудрокортизоном [632].

Рис. 4.5. Диагностика ПКА

ПКА может быть наследственным и приобретенным. Причины приобретенного ПКА включают obstructивную уропатию, рецидивирующий пиелонефрит, острый канальцевый некроз, трансплантацию почки, анальгетическую нефропатию, саркоидоз, синдром Шегрена и другие аутоиммунные заболевания, медуллярно-губчатую почку, цирроз печени, серповидно-клеточную анемию, идиопатическую гиперкальциурию, первичный ГПТ и лекарственно-индуцированные случаи (например, при приеме амфотерицина В, фоскарнета, лития и зонисамида).

Таблица 4.7. Наследственные причины ПКА

Тип наследования	Ген/продукт гена/функция	Фенотип
Аутосомно-доминантный	SLC4A1/AE1/Cl- бикарбонатный обменник	Гиперкальциурия, гипокалиемия, остеомаляция
Аутосомно-рецессивный с потерей слуха	ATP6V1B1/B1 субъединица вакуолярной H ⁺ -АТФ-азы/секреция протонов	Гиперкальциурия, гипокалиемия, рахит
Аутомосомно-рецессивный	ATP6V0A4/A4 субъединица вакуолярной H ⁺ -АТФазы/секреция протонов	Гиперкальциурия, гипокалиемия, рахит

Кроме того, выявлены более редкие биаллельные варианты генов FOXI1 и WDR72.

Главная задача терапии заключается в восстановлении кислотно-щелочного равновесия. Несмотря на высокий уровень pH мочи при ПКА, подщелачивание с помощью щелочных цитратов или бикарбоната натрия является основным способом нормализации метаболических процессов (внутриклеточного ацидоза), вызывающих камнеобразование (табл. 4.8). Щелочная нагрузка снижает канальцевую реабсорбцию цитрата, что в свою очередь приводит к нормализации выведения цитрата и в то же время к снижению обмена кальция. В случае полного ПКА эффективность лечения можно контролировать с помощью газового анализа крови (избыток оснований $\pm 2,0$ ммоль/л). Если после восстановления кислотно-щелочного равновесия экскреция кальция остается повышенной (>8 ммоль/сут), необходимо назначить тиазиды.

Таблица 4.8. Медикаментозное лечение ПКА

Биохимический фактор риска	Показание к медикаментозному лечению	Схема лечения
Гиперкальциурия	Экскреция кальция > 8 ммоль/сут	Гидрохлортиазид: • у взрослых в начальной дозе 25 мг/сут с повышением до 50 мг/сут • у детей 0,5–1 мг/кг/сут Альтернатива у взрослых: • хлорталидон 25 мг/сут • индапамид 2,5 мг/сут
Неадекватный pH мочи	Внутриклеточный ацидоз в нефронах	Щелочной цитрат 9–12 г/сут, разделенных на три дозы или бикарбонат натрия 1,5 г 3 раза в день

* Пациентам, получающим гидрохлортиазиды, необходимо регулярно осматривать кожные покровы в связи с повышенным риском развития меланомного рака кожи. При наличии в анамнезе рака кожи следует тщательно взвесить целесообразность назначения гидрохлортиазидов [614, 615].

4.6.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ПКА

Резюме по данным литературы	УД
Калия цитрат эффективен при ПКА для коррекции внутриклеточного ацидоза	2b
Тиазиды и калия цитрат эффективны при гиперкальциурии	1a

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение ПКА	СР
Назначить калия цитрат при дистальном ПКА	Слабая
Назначить тиазид + калия цитрат при гиперкальциурии	Сильная

4.6.6. Нефрокальциноз [633]

Термином «нефрокальциноз» (НК) обозначают повышенное отложение кристаллов в корковом и мозговом веществе почек. Это заболевание может развиваться самостоятельно или сопровождаться образованием камней. НК связан с различными нарушениями обмена веществ. К основным факторам риска относят ГПТ, первичную и кишечную гипероксалурию, наследственный и приобретенный ПКА, медуллярно-губчатую почку, нарушения обмена витамина D, метаболические расстройства, саркоидоз, идиопатическую гиперкальциурию и гипоцитратурию, а также генетические нарушения, включая болезнь Дента и синдром Барттера. Поскольку этиология НК может быть различной, не существует единой стандартной терапии. Лечение должно быть направлено на коррекцию метаболических и генетических нарушений, лежащих в его основе, и минимизацию биохимических факторов риска.

4.6.6.1. Диагностика

Для постановки диагноза необходимо выполнить анализ крови на ПТТ (в случае повышенного уровня кальция), витамин D и метаболиты, витамин А, натрий, калий, магний, хлорид и газовый анализ крови. Анализ мочи включает определение уровня pH в разное время на протяжении дня [634], суточного объема, удельного веса, содержания кальция, оксалата, фосфата, мочевой кислоты, магния и цитрата.

4.7. Камни из мочевой кислоты и урата аммония

Все пациенты с камнями из мочевой кислоты и урата аммония относятся к группе высокого риска рецидива [25]. Уратные камни составляют около 10% от всех камней почек [635]. Они связаны с гиперурикозурией или низким уровнем pH. Гиперурикозурия может быть вызвана особенностями питания, эндогенным избыточным образованием мочевой кислоты (ферментными нарушениями), миелопролиферативными заболеваниями, синдромом лизиса опухоли, лекарственными препаратами, подагрой или катаболическим обменом веществ [636]. Низкий уровень pH, как правило, связан со снижением экскреции аммония (инсулинорезистентность или подагра), эндогенным избыточным образованием (инсулинорезистентность, метаболический синдром или лактоацидоз, вызванный нагрузкой), повышенным содержанием кислот в пище (большое количество животного белка) или значительной потерей оснований (диарея) [636].

Камни из урата аммония встречаются крайне редко, составляя <1% от камней всех типов. Они связаны с ИМВП, мальабсорбцией (воспалительные заболевания кишечника, илеостома или частое использование слабительных), дефицитом калия, гипокалиемией и недоеданием.

Рекомендации по камням из мочевой кислоты и урата аммония основаны на данных 3-го и 4-го уровня доказательности. В таких случаях часто выявляется ХБП.

4.7.1. Диагностика

На рисунке 4.5 представлен алгоритм диагностики и лечения при камнях из мочевой кислоты и урата аммония. Необходимо выполнить анализ крови на креатинин, калий и мочевую кислоту. Анализ мочи включает измерение объема, pH и удельного веса мочи, а также уровня мочевой кислоты. В случае камней из урата аммония проводится посев мочи на стерильность.

4.7.2. Интерпретация результатов

Образование камней из мочевой кислоты и урата аммония происходит при совершенно различных биохимических условиях. Постоянно низкий уровень pH мочи (<5,8) способствует кристаллизации мочевой кислоты.

Гиперурикозурия определяется как экскреция мочевой кислоты ≥ 4 ммоль/сут у взрослых и $>0,12$ ммоль/кг/сут у детей. У пациентов может отмечаться гиперурикемия, однако отсутствуют убедительные данные о ее связи с появлением камней [637].

Образование камней из оксалата кальция при гиперурикозурии можно дифференцировать от камней из мочевой кислоты по кислотности мочи. Уровень pH мочи при камнях из оксалата кальция обычно составляет $>5,5$, а при камнях из мочевой кислоты $<5,5$. В редких случаях чистые камни из мочевой кислоты образуются при отсутствии гиперурикозурии [638, 639]. Кристаллизация урата аммония происходит при pH мочи $>6,5$ и высоком уровне мочевой кислоты, когда аммоний выступает в роли катиона [640, 641].

4.7.3. Специфическое лечение

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. При камнях, вызванных гиперурикозурией, следует ограничивать потребление пуринов. Медикаментозные методы лечения представлены на рис. 4.6 [25, 547, 635, 638–647]. При камнях из мочевой кислоты аллопуринол может изменить кристаллическую решетку камня у пациентов с подагрой, которая становится похожей на таковую у больных без подагры [648].

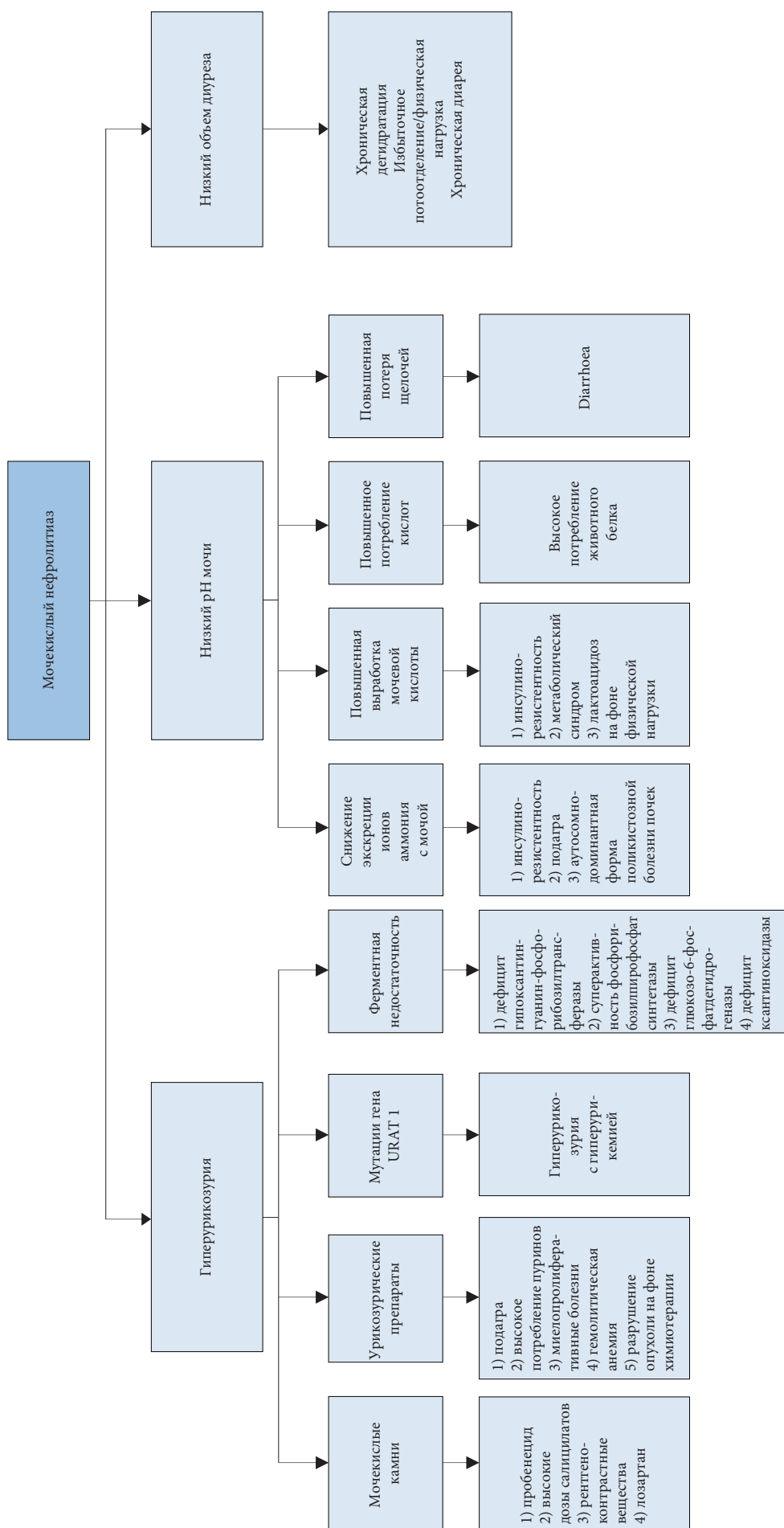
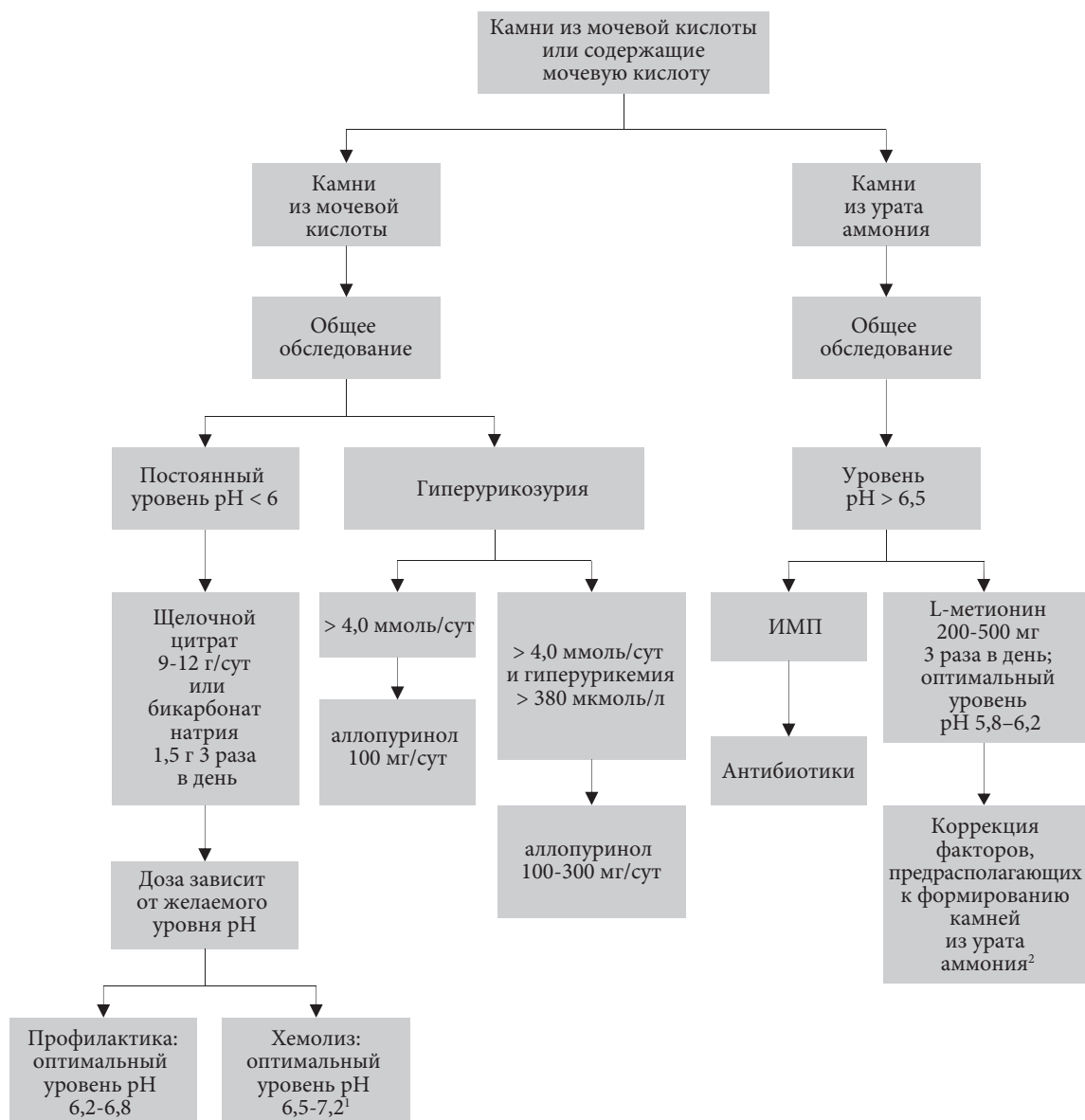


Рис. 4.6. Алгоритм диагностики при камнях из мочевой кислоты и урата аммония



¹ При более высоком уровне pH могут образовываться камни из фосфата кальция.

² При повышенной экскреции мочевой кислоты эффективен аллопуринол.

Рис. 4.7. Алгоритм лечения при камнях из мочевой кислоты и урата аммония

4.7.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней из мочевой кислоты и урата аммония

Резюме по данным литературы	УД
Цитрат калия эффективен для подщелачивания мочи у пациентов, у которых образуются камни из мочевой кислоты	3
Аллопуринол эффективен у пациентов с гиперурикемией, у которых образуются камни из мочевой кислоты	1b

Рекомендации	СР
Цитрат калия показан для подщелачивания мочи у пациентов, у которых образуются камни из мочевой кислоты	Сильная
Аллопуринол показан пациентам с гиперурикемией, у которых образуются камни из мочевой кислоты	Сильная

4.8. Струвитные и инфекционные камни

Все пациенты с инфекционными камнями относятся к группе высокого риска развития рецидива. Струвитные камни составляют от 2 до 15% всех камней, направленных на анализ. Они могут

формироваться самостоятельно или расти на уже имеющихся камнях, которые инфицированы бактериями, расщепляющими мочевины (уреазопродуцирующими) [649]. К образованию струвитных камней предрасполагает ряд факторов (табл. 4.9) [650].

4.8.1. Диагностика

Необходимо выполнить анализ крови на креатинин, а анализ мочи должен включать измерение pH и бактериальный посев.

4.8.2. Интерпретация

Инфекционные камни состоят из струвита, и/или карбонатапатита, и/или урата аммония. Бактериологический анализ мочи, как правило, показывает присутствие уреазопродуцирующих бактерий (табл. 4.10). Карбонатапатит начинает кристаллизоваться при уровне pH >6,8. Струвит выпадает в осадок только при pH >7,2 [651, 652]. *Proteus mirabilis* выделяется более чем в половине случаев ИМВП, вызванной уреазопродуцирующими бактериями [653, 654].

4.8.3. Специфическое лечение

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. К специфическим методам лечения относятся максимально полное хирургическое удаление камня [650], короткий или длительный курс антибактериальной терапии [655], подкисление мочи с помощью метионина [597] или хлорида аммония [656] и угнетение уреазы [657, 658]. В редких случаях при особо тяжелой инфекции возможно назначение ацетогидроксамовой кислоты [657, 658] (рис. 4.8), однако она зарегистрирована/одобрена не во всех странах Европы.

Настоятельно рекомендуется проводить эрадикацию инфекции после полного удаления камня. В литературе представлены противоречивые данные по длительности антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

4.8.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекционных камней

Резюме по данным литературы	УД
Максимально полное хирургическое удаление камней для снижения риска персистенции инфекции	3-4
Короткий курс антибиотиков после удаления камня	3
Хлорид аммония по 1 г 2–3 раза в день позволяет снизить pH мочи для профилактики рецидива инфекции	3
В качестве альтернативы хлориду аммония для подкисления мочи с целью профилактики рецидива инфекции можно назначить метионин по 200–500 мг 1–3 раза в день	3
Рассмотреть назначение ингибиторов уреазы в случае особо тяжелой инфекции (если зарегистрированы)	1b

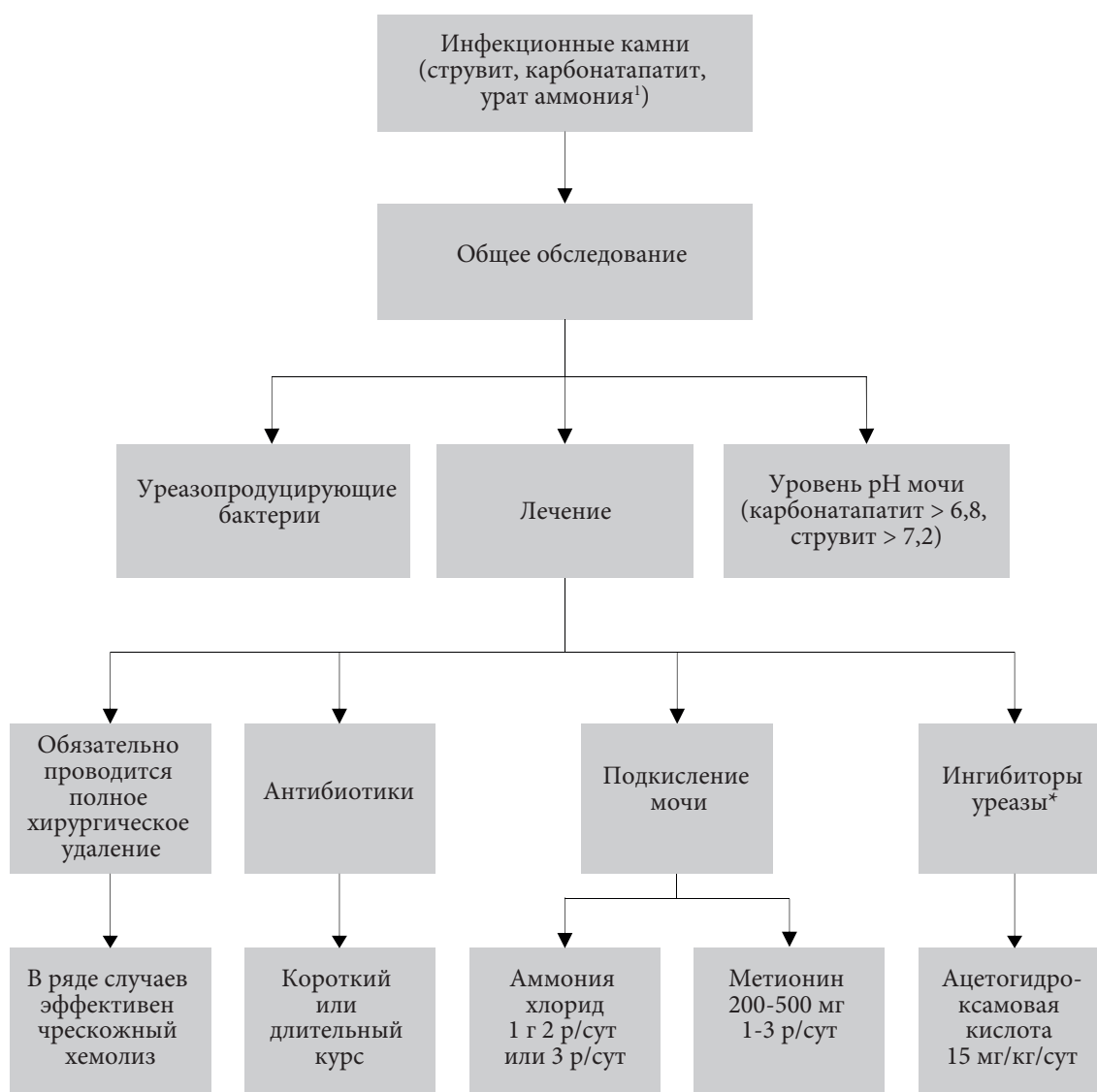
Рекомендации	СР
Максимально полное хирургическое удаление камней	Сильная
Длительный курс антибиотиков при персистирующей инфекции	Сильная
Подкисление мочи: хлорид аммония 1 г 2–3 раза в день	Слабая
В качестве альтернативы для подкисления мочи: метионин 200–500 мг 1–3 раза в день	Слабая

Таблица 4.9. Факторы, предрасполагающие к образованию струвитных камней

Нейрогенный мочевой пузырь Повреждение спинного мозга/паралич Континентная деривация мочи Илеальный кондуит Инородное тело Мочекаменная болезнь Постоянный уретральный катетер Стриктура уретры Доброкачественная гиперплазия предстательной железы Дивертикул мочевого пузыря Цистоцеле Дивертикул чашки Обструкция ЛМС
--

Таблица 4.10. Наиболее важные виды уреазопродуцирующих бактерий

Облигатные уреазопродуцирующие бактерии (> 98%)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Proteus</i> spp. • <i>Providencia rettgeri</i> • <i>Morganella morganii</i> • <i>Corynebacterium urealyticum</i> • <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Факультативные уреазопродуцирующие бактерии
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterobacter gergoviae</i> • <i>Klebsiella</i> spp. • <i>Providencia stuartii</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Staphylococcus</i> spp.
ВНИМАНИЕ Примерно 0–5% штаммов <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i> могут вырабатывать уреазу



¹ Обсуждается в разделе камней из мочевой кислоты

* Если зарегистрированы

Рис. 4.6. Алгоритм диагностики и лечения при инфекционных камнях

4.9. Цистиновые камни

Цистиновые камни составляют 1–2% всех камней у взрослых и 6–8% камней у детей [36, 659]. Все пациенты с цистиновыми камнями относятся к группе высокого риска рецидива и ХБП [660, 661].

4.9.1. Диагностика

Необходимо выполнить анализ крови на креатинин, а анализ мочи должен включать измерение объема, pH, удельного веса и экскреции цистина.

Интерпретация

- Кристаллизация цистина в моче происходит спонтанно из-за его плохой растворимости при физиологическом уровне pH.
- Растворимость цистина зависит исключительно от pH мочи: при pH 6,0 предел растворимости составляет 1,33 ммоль/л.
- Рутинное проведение анализа на цистин нецелесообразно.
- Клинические проявления у пациентов с цистинурией не зависят от фенотипа или генотипа [662].
- Пациентам с цистинурией не обязательно проводить генотипирование для коррекции цистинурии [663, 664].
- Редуктивное лечение направлено на расщепление дисульфида цистеина. Для оценки эффективности крайне важно проводить дифференциацию цистина, цистеина и лекарственно-цистеиновых комплексов. Различные комплексы, образовавшиеся на фоне лечения, можно дифференцировать только с помощью аналитических методов на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии.
- Диагноз устанавливают по результатам анализа камня. Только в 20–25% образцов мочи у пациентов с цистинурией определяются типичные шестиугольные кристаллы [665].
- Качественный колориметрический тест с цианид-нитропруссидом позволяет определить цистин при пороговой концентрации 75 мг/л. Чувствительность метода составляет 72%, специфичность – 95%. Ложноположительные результаты возможны у пациентов с синдромом Фанкони или гомоцистинурией или больных, которые принимают различные препараты, включая ампициллин или сульфамидные препараты [666].
- Количественная оценка суточной экскреции цистина подтверждает диагноз при отсутствии результатов анализа камня.
- Повышенным считается уровень более 0,125 ммоль/сут или 30 мг/сут [667, 668].

4.9.2. Специфическое лечение

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. Хотя теоретически ограничение потребления метионина может способствовать снижению уровня цистина в моче, маловероятно, что пациенты будут в достаточной мере придерживаться такой диеты. При этом гораздо легче достичь ограничения потребления натрия, что более эффективно для уменьшения уровня цистина в моче. Обычно рекомендуется употреблять не более 2 г натрия в день (5 г NaCl) [669]. Крайне важным является повышение объема диуреза. Суточный объем мочи должен составлять не менее 3 литров [613, 616, 620, 621], и для этого необходимо потреблять большое количество жидкости равномерно в течение дня.

4.9.2.1. Медикаментозное лечение при цистиновых камнях

Основной способ предотвращения кристаллизации цистина заключается в поддержании уровня pH >7,5, чтобы повысить растворимость цистина, и обеспечении соответствующего восполнения жидкости – не менее 3,5 л/сут для взрослых и 1,5 л/м² поверхности тела для детей [662, 665, 669, 670].

Содержание свободного цистина можно снизить при помощи восстановительного фермента, действие которого заключается в расщеплении дисульфида цистина.

В настоящее время оптимальным препаратом для снижения уровня цистина считается тиопронин. Однако из-за побочных эффектов пациенты зачастую либо прекращают его прием, например, при развитии нефритического синдрома, либо плохо придерживаются схемы лечения, особенно при длительном курсе. После тщательной оценки риска развития ранней тахифилаксии и следующего за ней феномена «ускользания» (снижения терапевтического эффекта), а также риска рецидива рекомендуется назначать тиопронин при экскреции цистина $\geq 3,0$ ммоль/сут или в случае рецидива МКБ при отсутствии эффекта от других профилактических мероприятий [662, 665, 669, 670].

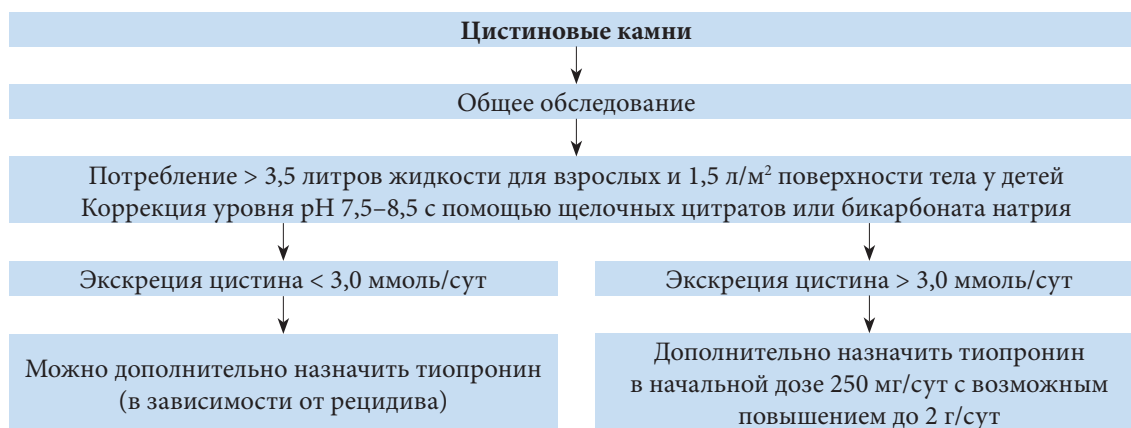


Рис. 4.9. Коррекция метаболических нарушений при цистиновых камнях

4.9.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению цистиновых камней

Резюме по данным литературы	УД
Для растворения цистиновых камней необходимо увеличить прием жидкости, чтобы суточный диурез превышал 3 литра	3–4
Для повышения уровня pH > 7,5 назначают калия цитрат в дозе 3–10 ммоль 2–3 раза в сутки	3
Тиопронин в дозе 250–2000 мг/сут используют для уменьшения образования камней при экскреции цистина > 3 ммоль/сут или неэффективности других мер	3

Рекомендация	
Методы лечения	СР
Разведение мочи Рекомендуется большое потребление жидкости, чтобы суточный диурез превышал 3 литра. Для этого следует выпивать не менее 150 мл жидкости в час	Сильная
Подщелачивание При экскреции цистина менее 3 ммоль/сут следует назначать цитрат калия 3–10 ммоль 2–3 раза в день для достижения pH > 7,5	Сильная
Комплексообразование с цистином При экскреции цистина более 3 ммоль/сут или неэффективности других методов дополнительно назначить тиопронин 250–2000 мг/сут	Сильная

4.10. Камни из 2,8-дигидроксиаденина и ксантиновые камни

Все пациенты с камнями из 2,8-дигидроксиаденина и ксантина относятся к группе высокого риска рецидива. Оба типа камней встречаются редко. Диагностика и специфическая профилактика аналогичны таковым при камнях из мочевой кислоты [25].

4.10.1. Камни из 2,8-дигидроксиаденина

Генетически обусловленная недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы приводит к повышению экскреции с мочой плохо растворимого 2,8-дигидроксиаденина [671]. Основными препаратами являются аллопуринол в высоких дозах или фебуксостат, однако при этом следует проводить динамический лабораторный контроль [672].

4.10.2. Ксантиновые камни

У пациентов с ксантиновыми камнями, как правило, отмечается значительное понижение уровня мочевой кислоты в крови. В настоящее время отсутствуют лекарственные препараты для коррекции этого состояния.

4.10.3. Потребление жидкости и питание

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры. Поскольку фармакологическая коррекция затруднительна, необходимо поддерживать оптимальный удельный вес мочи на уровне <1,010 с помощью потребления большого количества жидкости. Ограничение приема продуктов, богатых пуринами, позволяет снизить риск спонтанной кристаллизации в моче.

4.11. Лекарственные камни

Лекарственные камни образуются вследствие приема лекарственных препаратов [583, 673] (табл. 4.11). Выделяют два вида лекарственных камней:

- образованные в результате кристаллизации соединений препарата;
- образованные вследствие неблагоприятных изменений состава мочи под действием препарата.

Таблица 4.11. Препараты, вызывающие образование камней

Активные соединения, которые кристаллизуются в моче	Вещества, влияющие на состав мочи
<ul style="list-style-type: none">• Аллопуринол/оксипуринол• Амоксициллин/ампициллин• Цефтриаксон• Хинолоны• Эфедрин• Индинавир• Трисиликат магния• Сульфонамид• Триамтерен• Зонисамид	<ul style="list-style-type: none">• Ацетазоламид• Аллопуринол• Гидроокись алюминия и магния• Аскорбиновая кислота• Кальций• Фуросемид• Слабительные средства• Лозартан• Метоксифлуран• Орлистат• Витамин D• Топирамат• Зонисамид

4.12. Матриксные камни

Чистые матриксные камни встречаются крайне редко, и в литературе описано менее 70 случаев, в основном у женщин. Основные факторы риска включают рецидивные ИМВП, особенно вследствие *Proteus mirabilis* или *Escherichia coli*, операции по поводу камней почки в анамнезе, хроническую почечную недостаточность и гемодиализ. Важнейшее значение имеет полное эндоурологическое удаление, как правило, чрескожным доступом. Учитывая низкую встречаемость матриксных камней, нельзя дать рекомендации по специфическим режимам профилактики. Чаще всего необходимо устранить инфекцию и назначить профилактически антибиотики [674].

4.13. Камни неизвестного состава [18]

Первым этапом в определении факторов риска является тщательный сбор анамнеза (см. раздел 4.13.1).

Диагностическое обследование начинается с УЗИ почек, чтобы определить наличие или отсутствие камней. Если при УЗИ обнаруживаются камни, взрослым пациентам проводят обзорную урографию и мультиспиральную КТ без контраста, чтобы дифференцировать камни с содержанием кальция и без него.

При помощи анализа крови можно получить данные о серьезных метаболических и органических нарушениях, включая почечную недостаточность, ГПТ, другие гиперкальциемические состояния и гиперурикемию. У детей, кроме этого, проводится обследование на гипероксалемию.

Для исследования мочи выполняется стандартный анализ с помощью тест-полоски, как описано выше. При наличии признаков инфекции проводится бактериальный посев. Постоянный уровень pH мочи <5,8 в течение всего дня способствует кристаллизации мочевой кислоты. Постоянный уровень pH мочи >5,8 в течение дня свидетельствует о ПКА, при условии исключения ИМВП [629, 631].

Микроскопия осадка мочи позволяет обнаружить редкие типы камней, поскольку присутствие кристаллов 2,8-дигидроксиадеина, цистина и ксантина является патогномоничным. При сомнениях в наличии цистина для его выявления в моче проводится качественный колориметрический тест с цианид-нитропруссидом. Чувствительность метода составляет 72%, специфичность – 95%. Ложноположительные результаты возможны у пациентов с синдромом Фанкони или гомоцистинурией или больных, которые принимают различные препараты, включая ампициллин или сульфамидные препараты [666, 675].

По результатам перечисленных анализов можно определить наиболее вероятный вид камня и назначить соответствующее обследование. Если у пациента отходили камни или песок, следует провести анализ для подтверждения или корректировки диагноза.

4.13.1. Рекомендации по обследованию пациентов при камнях неизвестного состава [19, 25, 67, 583]

Тип исследования	Вид исследования [16, 22, 64, 515]	СР
Сбор анамнеза	<ul style="list-style-type: none"> • Камни в анамнезе (в том числе семейный анамнез) • Особенности питания • Медицинский анамнез 	Сильная
Методы визуализации	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ при подозрении на камни • КТ без контраста • Определение плотности по шкале Хаунсфилда предоставляет информацию о возможном составе камня 	Сильная
Анализ крови	<ul style="list-style-type: none"> • Креатинин • Кальций (ионизированный кальций или общий кальций + альбумин) • Мочевая кислота 	Сильная
Анализ мочи	<ul style="list-style-type: none"> • pH мочи (измерение после каждого мочеиспускания, не менее 4 раз в день) • Тест-полоска: лейкоциты, эритроциты, нитрит, белок, pH, удельный вес • Бактериальный посев мочи • Микроскопия осадка мочи (утренней мочи) • Тест с цианид-нитропруссидом (для исключения цистина) <p>Дальнейшее исследование зависит от результатов вышеприведенных тестов</p>	Сильная

5. Наблюдение пациентов с мочекаменной болезнью

Пациенты с МКБ склонны к появлению симптомов, осложнений и рецидива. Несмотря на большое количество публикаций по МКБ, в литературе представлено недостаточно данных о том, как наблюдать больных после лечения. К настоящему времени не достигнуто консенсуса, можно ли прекращать наблюдение пациентов и в какие сроки. Основной причиной служат значительные различия в клинических характеристиках больных.

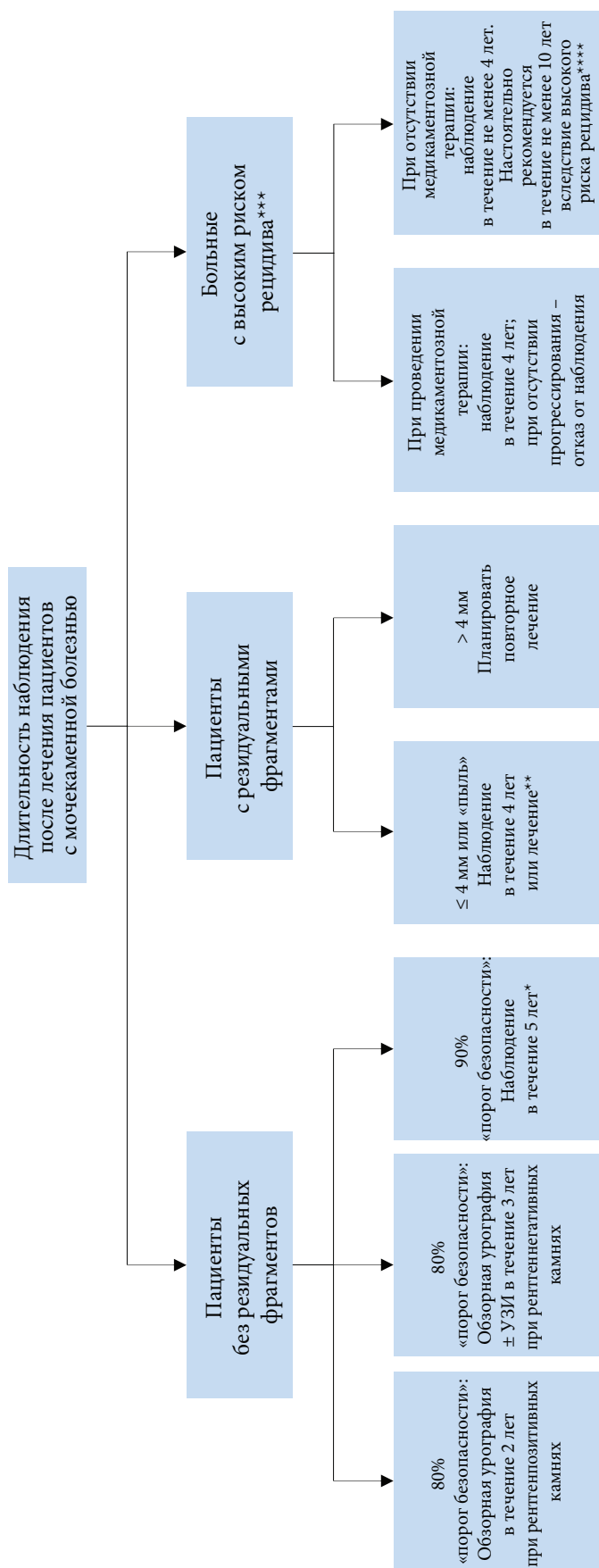
Рабочая группа провела систематический обзор, посвященный преимуществам и недостаткам структурированного наблюдения пациентов с камнями верхних мочевыводящих путей, которым проводится оперативное лечение (ДУВЛ, УРС, ПНЛ) или лекарственная терапия [676].

Целью рабочей группы было ответить на три основных вопроса касательно наблюдения пациентов с МКБ: а) приносят ли методы визуализации больше пользы, чем вреда по сравнению с неструктурированным наблюдением при отсутствии резидуальных камней после удаления камней верхних мочевыводящих путей; б) приносят ли методы визуализации больше пользы, чем вреда по сравнению с неструктурированным наблюдением при сохранении резидуальных фрагментов после удаления камней верхних мочевыводящих путей; и с) приносит ли биохимический анализ суточной мочи больше пользы, чем вреда по сравнению с неструктурированным наблюдением после удаления камней верхних мочевыводящих путей? К настоящему времени не проводилось сравнительных исследований по наблюдению и его отсутствию, в связи с чем не достигнуты основные критерии поиска. Рабочая группа использовала результаты обсервационных исследований и РКИ, включенных в систематический обзор, для определения сроков, после которых можно прекращать наблюдение в зависимости от критериев (отсутствие или наличие резидуальных фрагментов и метаболических нарушений) и достигла консенсуса по схеме наблюдения и использованию методов визуализации.

На основании объединенного анализа 5467 пациентов без резидуальных фрагментов рабочая группа установила, что для порога безопасности в 80% при рентгенопозитивных камнях необходимо проводить визуализацию в течение не менее двух лет, а при рентгенонегативных камнях – не менее трех лет. Для порога безопасности в 90% следует продолжать наблюдение в течение 5 лет. В отношении резидуальных фрагментов, при размере <4 мм можно предлагать наблюдение на протяжении 4 лет, поскольку частота повторного лечения в течение 49 месяцев составляет 17-29%. Кроме того, в течение этого периода времени у 9-34% больных наблюдается увеличение размера фрагментов, а в 21-34% случаев они отходят самостоятельно. При более крупных резидуальных фрагментах показано оперативное лечение, учитывая высокую частоту повторных вмешательств (24-100%). В литературе представлено недостаточно информации по пациентам группы высокого

риска, но соблюдение медикаментозной профилактики снижает риск появления нового камня или роста резидуальных фрагментов, и при отсутствии динамики в течение 36-48 месяцев можно прекращать дальнейшее наблюдение (рис. 5.1).

Рабочая группа достигла консенсуса после тщательного обсуждения данных по частоте наблюдения. У большинства пациентов из общей популяции с полностью удаленным камнем не развиваются симптомы в течение года, в отличие от больных с метаболическими нарушениями, не скорректированными лекарственной терапией, из которых рецидив в течение трех лет отсутствует менее чем в 40% случаев. По этой причине при наличии метаболических нарушений предлагается более интенсивное наблюдение. У больных с резидуальными камнями размером >4 мм частота самостоятельного отхождения составляет 17,9-46,5%, а в 10,1-40,7% случаев в течение года наблюдается увеличение размера. При этом в течение трех лет отходит всего 9% фрагментов более крупного размера (>4 мм). Как следствие, при небольших бессимптомных камнях показано динамическое наблюдение или оперативное лечение, в зависимости от предпочтений пациентов, а в случае более крупных резидуальных фрагментов рекомендуется повторное лечение. В зависимости от характеристик камня или предпочтений врача основными методами визуализации служат обзорная рентгенография и/или УЗИ. Для уменьшения лучевой нагрузки рекомендуется проводить КТ только при наличии симптомов или перед хирургическим лечением (рис. 5.2) [676].



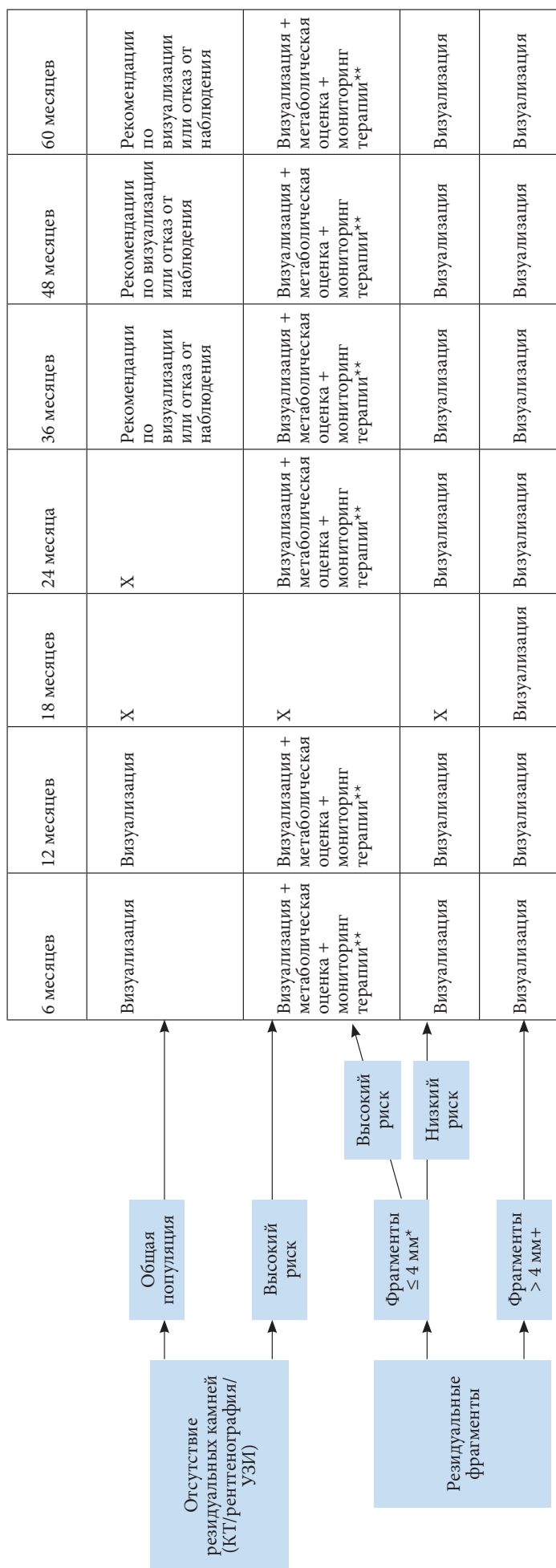
* Недостаточно данных по анализу подгрупп пациентов с рентгенпозитивными и рентгеннегативными камнями.

** В зависимости от предпочтений пациента или наличия симптомов.

*** При выявлении метаболических нарушений.

**** Рекомендуется пожизненное наблюдение, но в литературе представлены только 10-летние результаты.

Рисунок 5.1: Длительность наблюдения после лечения пациентов с мочекаменной болезнью



Высокий риск – выявленные метаболические нарушения (гиперкальциурия, гипоцитратурия, гиперурикозурия, ПКА или специфический состав камня, например струвит).

Визуализация – обзорная урография и/или УЗИ почек в зависимости от предпочтений врача и состава камня. При наличии симптомов или планировании хирургического лечения показана КТ.

* Врач может выбрать наблюдение с помощью только методов визуализации при размере фрагментов < 2 мм.

** Оценка побочных эффектов, переносимости и комплаентности.

+ Рабочая группа рекомендует повторное лечение, однако в ряде случаев врач может выбрать тщательное наблюдение, если оперативное вмешательство связано с высоким риском.

Рисунок 5.2: Консенсус по частоте наблюдения и использованию методов визуализации после лечения

6. Камни мочевого пузыря

6.1. Распространенность, этиология и факторы риска

Камни мочевого пузыря составляют около 5% всех камней мочевыводящей системы [677], и в развитых странах на них приходится 8% летальных исходов, связанных с МКБ [678]. Показатели встречаемости выше в развивающихся странах [679]. Камни мочевого пузыря выявляются чаще у мужчин, чем у женщин, с соотношением от 10:1 до 4:1 [680, 681]. Распределение по возрасту имеет бимодальный характер: первый пик встречаемости у детей в возрасте 3 лет (в развивающихся странах) [680, 682], второй пик во взрослом возрасте – 60 лет [681].

Этиология и патогенез камней мочевого пузыря, как правило, имеют многофакторный характер [681]. Камни классифицируются как первичные, вторичные и мигрировавшие [683].

Первичные, или эндемические, камни мочевого пузыря развиваются при отсутствии сопутствующей патологии мочевыводящей системы, как правило у детей в регионах с недостатком в рационе животного белка, низким потреблением жидкости и хронической диареей [684].

Вторичные камни мочевого пузыря образуются при наличии других нарушений мочевыводящих путей, например, инфравезикальной обструкции, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, хронической бактериурии, инородных тел (включая катетеры), дивертикулов, аугментации мочевого пузыря или после деривации мочи. У взрослых пациентов наиболее частым предрасполагающим фактором является инфравезикальная обструкция, которая обуславливает образование от 45 до 79% камней [681, 685–688].

Мигрировавшие камни мочевого пузыря отходят самостоятельно из верхних мочевыводящих путей, где они образовались, и могут выступать в роли узелков для роста в мочевом пузыре. У пациентов с камнями мочевого пузыря в анамнезе чаще встречается МКБ и выявляются факторы риска образования камней [689].

Различные метаболические изменения в моче могут повышать риск образования камней во всех отделах мочевыводящей системы, и они подробно описаны в разделе 4. В литературе недостаточно данных о специфических метаболических изменениях, которые предрасполагают к появлению камней мочевого пузыря.

Камни мочевого пузыря выявляются у 3–4,7% пациентов, которым проводится хирургическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [690, 691], 15–36% больных с повреждением спинного мозга [692–694] и 2,2% пациентов с постоянным катетером [695]. По данным другого исследования ($n = 57$), у 30 пациентов с хронической задержкой мочи, вызванной ДГПЖ, и камнями мочевого пузыря был выше уровень мочевой кислоты в моче (2,2 и 0,6 ммоль/л, $p < 0,01$), ниже уровень магния в моче (106 и 167 ммоль/л, $p = 0,01$) и pH мочи (5,9 и 6,4, $p = 0,02$), чем у 27 больных без камней мочевого пузыря [689]. Таким образом, у пациентов с данными заболеваниями, по всей видимости, имеются изменения состава мочи, предрасполагающие к образованию камней мочевого пузыря.

Метаболические нарушения, которые лежат в основе вторичных камней мочевого пузыря, плохо изучены. При анализе 86 пациентов с ДГПЖ частота кальцийсодержащих камней (оксалатных, фосфатных) составила 42%, магний-аммоний-фосфатных – 33%, уратных – 14%, а камней смешанного состава – 10% [681]. Аналогичные данные получены в других исследованиях [696–698], отчего можно прийти к выводу, что к формированию камней мочевого пузыря предрасполагают различные метаболические факторы.

Метаболические причины образования первичных камней мочевого пузыря также описаны плохо и, вероятно, включают несколько факторов. Чаще всего у пациентов снижен объем диуреза из-за употребления недостаточного количества жидкости [699–701]. В двух исследованиях описаны результаты биохимического анализа суточной мочи у детей с эндемичными камнями мочевого пузыря. В пакистанском исследовании ($n = 57$) в 89,5% случаев выявлена гипокитратурия, в 49% – низкий объем мочи, в 44% – гипероксалурия, а в 42% – гипокальциурия [699]. При этом в индийском исследовании ($n = 61$) показано, что у детей с камнями мочевого пузыря выше концентрация кальция и уромуконида в моче [700]. В тайландском исследовании сравнивали биохимические изменения суточной мочи у детей из сельской местности с высокой распространенностью камней мочевого пузыря и у детей из городской местности. Несмотря на одинаковую концентрацию кальция, оксалата и мочевой кислоты в обеих группах, у детей в первой группе был ниже объем диуреза и чаще определялись кристаллы мочевой кислоты и оксалата кальция [701].

Таблица 6.1. Классификация камней мочевого пузыря по этиологии

Тип камней мочевого пузыря	Первичные	Вторичные	Мигрировавшие
Причина/связь	Первичные, или эндемические, камни мочевого пузыря развиваются при отсутствии сопутствующей патологии мочевого пузыря, обычно у детей в регионах с недостатком в рационе животного белка, низким потреблением жидкости и хронической диареей	Инфравезикальная обструкция (ДГПЖ, стриктуры уретры) Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря Хроническая бактериурия Дивертикулы мочевого пузыря Инородные тела (включая катетеры) Аугментация мочевого пузыря Деривация мочи	Мигрировавшие камни мочевого пузыря отходят самостоятельно из верхних мочевыводящих путей, где они образовались, и могут выступать в роли узелков для роста в мочевом пузыре

6.2. Клиническая картина

Основными симптомами камней мочевого пузыря являются учащенное мочеиспускание, гематурия (как правило, терминальная), дизурия или боль в надлонной области, усиливающиеся в конце акта мочеиспускания. Резкие движения и нагрузки могут усугублять симптомы. Гиперактивность детрузора выявляется у 2/3 мужчин с камнями мочевого пузыря и чаще у больных с крупными камнями (размером >4 см). Следует отметить, что единственным симптомом камня может быть инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) [686, 687].

У детей симптомы могут также включать втяжение полового члена, затрудненное мочеиспускание, задержку мочи, энурез и пролапс прямой кишки (вызванный натуживанием вследствие спазмов мочевого пузыря). В 10% случаев камни мочевого пузыря протекают бессимптомно и выявляются случайно [684, 702].

6.3. Диагностика

6.3.1. Инструментальные методы диагностики камней мочевого пузыря

При обзорном снимке выявляется от 21 до 78% камней мочевого пузыря, подтвержденных при цистоскопии [686, 703]. Камни размером >2,0 см чаще являются рентгенопозитивными [703]. По результатам обзорного снимка можно определить тактику лечения и наблюдения пациентов (см. раздел Рентгенологические характеристики).

Чувствительность и специфичность УЗИ мочевого пузыря в выявлении камней составляют 20–83 и 98–100% соответственно [704, 705]. УЗИ и обзорная урография уступают по чувствительности КТ [704, 705]. Ни в одном из исследований не сравнивали цистоскопию и КТ. Преимущество цистоскопии состоит в том, что она позволяет выявить другие возможные причины симптомов (например, рак мочевого пузыря), но на КТ также можно диагностировать камни верхних мочевыводящих путей (см. раздел Рентгенологические характеристики).

В литературе представлено недостаточно данных по методам диагностики камней мочевого пузыря, особенно у детей [84, 707]. В разделе 3.3 представлена дополнительная информация по диагностике МКБ. Не следует забывать о принципе ALARA (настолько мало, насколько возможно), особенно у детей [708].

6.3.2. Определение причины образования камней мочевого пузыря

Перед удалением камней мочевого пузыря необходимо определять причину их образования, поскольку ее устранение позволяет снизить частоту рецидива [709]. Рекомендованный объем обследования до (или во время) удаления камня мочевого пузыря включает:

- физикальное исследование наружных половых органов, периферической нервной системы (включая пальцевое ректальное исследование, оценку перианального тонуса и чувствительности у мужчин);
- урофлоуметрию и объем остаточной мочи;
- анализ мочи тест-полоской, включая pH ± посев мочи;

- метаболическое обследование (см. раздел 3.3.2.3), включая уровень креатинина, кальция (ионизированного), мочевой кислоты, натрия, калия крови и общий анализ крови;
- рН мочи;
- анализ камня при первом эпизоде валидированным методом (рентгеновская дифракция или инфракрасная спектроскопия).

В отдельных случаях необходимо также провести дополнительное обследование:

- визуализация верхних мочевыводящих путей (у пациентов с МКБ в анамнезе или болью в поясничной области);
- уретроцистоскопия или уретрография.

6.4. Лечение

6.4.1. Консервативное лечение и показания для хирургического лечения

Бессимптомные мигрирующие камни мочевого пузыря у взрослых пациентов можно оставлять без лечения, особенно при небольшом размере. Хотя неизвестно, как часто они отходят самостоятельно, опыт по камням мочеоточника свидетельствует о том, что камни размером <1 см могут отходить при отсутствии инфравезикальной обструкции, дисфункции мочевого пузыря или постоянного катетера (см. раздел 3.4.9. Специфические методы лечения камней мочеоточника).

Как правило, первичные и вторичные камни мочевого пузыря вызывают симптомы. Поскольку у их самостоятельное отхождение маловероятно, в таких случаях показано хирургическое лечение.

6.4.2. Медикаментозная терапия

В литературе представлено недостаточно данных, чтобы дать рекомендации по медикаментозному лечению камней мочевого пузыря; тем не менее при камнях любой локализации можно следовать общим принципам медикаментозной терапии, представленным в разделе 3.4.9. Специфические методы лечения камней мочеоточника. Камни из мочевой кислоты растворяются при достижении постоянного уровня рН >6,5 на фоне пероральной подщелачивающей терапии. С этой целью, как правило, используют щелочной цитрат или бикарбонат натрия. Во время терапии требуется тщательное наблюдение (см. раздел 3.4.4. Хемолиз). Кроме того, описано проведение ирригационного гемолиза через катетер, однако он занимает много времени, может привести к химическому циститу и по этой причине применяется редко [141, 710].

6.4.3. Хирургическое лечение камней мочевого пузыря

В клиническую практику широко внедрены малоинвазивные методы лечения камней мочевого пузыря, которые позволяют снизить риск осложнений и уменьшить длительность госпитализации и восстановления. При камнях мочевого пузыря можно выполнять открытые, лапароскопические, робот-ассистированные, эндоскопические (трансуретральные или чрескожные) вмешательства и ударно-волновую литотрипсию [4].

6.4.3.1. Открытая цистолитотомия

Открытая цистолитотомия является эффективным методом, но требует более длительной катетеризации и госпитализации у взрослых и детей по сравнению с другими методами лечения [360]. В нерандомизированном исследовании у детей показано, что бездренажная цистолитотомия (без страховых дренажей и катетера с ушиванием стенки двухрядным швом) имеет преимущество перед стандартной цистолитотомией по длительности госпитализации. Различия по отдаленным или интраоперационным осложнениям статистически незначимы при условии отсутствия в анамнезе ИМВП, рецидивных камней, а также операций по поводу анарктальных мальформаций (или других патологий) [711].

6.4.3.2. Трансуретральная цистолитотрипсия

У взрослых и детей трансуретральная цистолитотрипсия имеет сопоставимо высокую эффективность и является безопасным методом с очень низким риском незапланированных вмешательств и серьезных послеоперационных и отдаленных осложнений [4].

6.4.3.2.1. Трансуретральная цистолитотрипсия у взрослых пациентов

В метаанализе, включавшем четыре рандомизированных исследования (РКИ; n = 409), показано, что трансуретральная цистолитотрипсия превосходит чрескожную по длительности госпитализации, восстановления и выраженности болевого синдрома при сопоставимой эффективности и осложнениях [4]. По данным трех РКИ, трансуретральная цистолитотрипсия с использованием нефроскопа занимает меньше времени, чем перкутанная, а при применении цистоскопа – больше [4].

Частота стриктур уретры после трансуретральных вмешательств варьирует в пределах 2,9–19,6% при длительности наблюдения 12–24 месяца [4, 696, 712].

По данным небольшого РКИ, трансуретральная цистолитотрипсия имеет преимущество над цистолитотомией по длительности операции, катетеризации и госпитализации при сопоставимой эффективности [4]. Авторы метаанализа четырех РКИ пришли к выводу, что трансуретральная цистолитотрипсия занимает меньше времени при использовании нефроскопа, чем цистоскопа, при сопоставимых показателях эффективности, госпитализации, восстановления, болевого синдрома и осложнений [4, 696, 713–715]. В двух ретроспективных исследованиях ($n = 188$) показано, что трансуретральная цистолитотрипсия занимает меньше времени при использовании резектоскопа или нефроскопа ($p < 0,05$), чем цистоскопа [716, 717], что свидетельствует о преимуществе эндоскопа с непрерывным током жидкости.

6.4.3.2.1.1. Методы фрагментации камня при трансуретральной цистолитотрипсии у взрослых пациентов
В систематическом обзоре, проведенном рабочей группой, получены данные очень низкого качества из пяти нерандомизированных исследований ($n = 385$), в которых не выявлено различий в эффективности различных методов дробления при трансуретральной цистолитотрипсии (механическое, лазерное, пневматическое, ультразвуковое, электрогидравлическое или простое отмывание) [4]. Несмотря на низкий риск незапланированных вмешательств или серьезных послеоперационных осложнений и отсутствие различий между методами, в нерандомизированном исследовании показана более низкая эффективность электрогидравлической и механической литотрипсии по сравнению с пневматической или ультразвуковой [718]. Качество данных для всех показателей было очень низким (GRADE) [4]. Лазерные аппараты с высокой мощностью позволяют уменьшить время литотрипсии. При этом лазерная литотрипсия занимает меньше времени, чем пневматическая (медиана 16,6 минуты; ДИ 23,51–9,69, $p < 0,0001$), хотя лазерная литотрипсия проводилась через резектоскоп, а пневматическая – через цистоскоп [719]. Периодическая/постоянная ирригация может сильнее влиять на время операции, чем метод литотрипсии [4].

6.4.3.2.1.2. Трансуретральная цистолитотрипсия у детей

По данным трех нерандомизированных исследований, у детей после трансуретральной цистолитотрипсии ниже длительность госпитализации и катетеризации по сравнению с открытой цистолитотомией. Эффективность и частота осложнений для обоих методов сопоставимы [4, 720]. В небольшом квазирандомизированном исследовании показано, что при размере камня мочевого пузыря $< 1,5$ см лазерная литотрипсия занимает меньше времени, чем пневматическая, при одинаковой эффективности и других показателях [4, 721].

6.4.3.3. Чрескожная цистолитотрипсия

6.4.3.3.1. Чрескожная цистолитотрипсия у взрослых пациентов

В нерандомизированном исследовании, в котором сравнивали чрескожную цистолитотрипсию и цистолитотомию у пациентов со стриктурой уретры, длительность катетеризации и операции, а также объем кровопотери были ниже для эндоскопического метода; во всех случаях в обеих группах камни были полностью удалены [698].

По данным метаанализа четырех РКИ, после трансуретральной цистолитотрипсии длительность госпитализации ниже, чем после перкутанной. Время трансуретральной цистолитотрипсии было меньше при использовании нефроскопа. При этом эффективность, частота серьезных послеоперационных осложнений, стриктур уретры, а также повторного лечения были сопоставимы [4].

6.4.3.3.2. Чрескожная цистолитотрипсия у детей

Согласно результатам трех нерандомизированных исследований у детей, в группе чрескожной цистолитотрипсии ниже длительность госпитализации и катетеризации, но больше время операции и частота периоперационных осложнений, чем в группе открытой цистолитотомии; показатели эффективности сопоставимы [4, 702, 720].

По данным двух небольших нерандомизированных исследований, после чрескожной цистолитотрипсии выше длительность катетеризации и госпитализации, чем при трансуретральной, при сопоставимой эффективности [702, 720]. В небольшом нерандомизированном исследовании показано, что после чрескожной цистолитотрипсии статистически незначимо выше риск незапланированных вмешательств (в течение 30 дней) и серьезных послеоперационных осложнений по сравнению с трансуретральной цистолитотрипсией. Выбор операции зависел от возраста и пола, и во всех случаях камни были полностью удалены [702]. В данном исследовании не описана частота стриктур уретры.

6.4.3.4. Ударно-волновая литотрипсия

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) представляет собой наименее инвазивный метод лечения [4].

6.4.3.4.1. Ударно-волновая литотрипсия у взрослых пациентов

В РКИ сравнивали ДУВЛ и трансуретральную цистолитотрипсию у 100 пациентов с камнями мочевого пузыря размером ≤ 2 см, у которых развилась острая задержка мочи. Трансуретральная цистолитотрипсия эффективнее, чем один сеанс ДУВЛ (86 и 98%, $p = 0,03$); однако после трех сеансов ДУВЛ эффективность была сопоставимой (94 и 98%, $p = 0,3$) [4, 722].

В двух нерандомизированных исследованиях, в которых сравнивали трансуретральную цистолитотрипсию и ДУВЛ, не выявлено различий в эффективности (97,0 и 93,9%, $p = 0,99$; 97,7 и 89,7%, $p = 0,07$ соответственно), хотя в группе цистолитотрипсии камни были крупнее (4,2 и 2,5 см, $p = 0,014$ и 3,6 и 2,6 см [показатель p не указан]) [723, 724].

Во всех трех исследованиях длительность госпитализации была ниже в группе ДУВЛ (0 и 1 день, 4,8 и 0 дней, $p = 0,02$, 0,8 и 2,4 дня соответственно) [722–724]. При этом ни в одном из исследований не выявлено различий в после- или интраоперационных осложнениях [722–724].

В нерандомизированном исследовании сравнивали ДУВЛ и открытую цистолитотомию у 43 пациентов. Эффективность обоих методов была сопоставимой (93,9 и 100%, $p = 0,50$), несмотря на различие в размере камней (2,5 и 7,4 см, $p < 0,001$). Длительность госпитализации была ниже после ДУВЛ. Между группами не выявлено различий в после- или интраоперационных осложнениях [723].

6.4.3.4.2. Ударно-волновая литотрипсия у детей

По данным крупного нерандомизированного исследования, эффективность ДУВЛ ниже, чем трансуретральной цистолитотрипсии и цистолитотомии, хотя в группе ДУВЛ камни были меньшего размера. После цистолитотомии длительность госпитализации выше, чем после ДУВЛ, но она сравнима для ДУВЛ и цистолитотрипсии [725].

6.4.3.5. Лапароскопическая цистолитотомия

У взрослых пациентов лапароскопическая цистолитотомия, как правило, сочетается с аденомэктомией, как стандартной лапароскопической, так и робот-ассистированной [726, 727]. В систематическом обзоре не найдено исследований, в которых бы сравнивали лапароскопическую цистолитотомию с другими вмешательствами [4].

6.4.4. Лечение камней мочевого пузыря, развивающихся вторично к инфравезикальной обструкции у мужчин

Камни мочевого пузыря у мужчин старше 40 лет, как правило, связаны с ДГПЖ, поэтому необходимо устранять инфравезикальную обструкцию. Традиционно камни рассматривались в качестве показателя для лечения ДГПЖ, однако результаты последних исследований противоречат данному постулату. В проспективном исследовании оценивали уродинамическое исследование (цистометрограмму) у 46 мужчин в возрасте старше 60 лет до и после удаления камня мочевого пузыря [687]. Всего у 51% пациентов диагностирована инфравезикальная обструкция, а у 10% – гипоактивность детрузора. При этом у 80% больных на уродинамическом исследовании не выявлено изменений, а гиперактивность детрузора диагностирована в 68% случаев. После удаления камня мочевого пузыря результаты уродинамического исследования не изменились [687].

В нерандомизированном исследовании сравнивали 64 пациента, которым одновременно с трансуретральной цистолитотрипсией проводили трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУР ПЖ) или медикаментозную терапию (α -блокаторы в сочетании с ингибиторами 5 α -редуктазы или без них). В течение 28 месяцев наблюдения ни у одного из пациентов не развился рецидива камней, но 34% выполнена ТУР ПЖ. Прогностическим фактором проведения ТУР был большой объем остаточной мочи [728]. В обсервационном исследовании, включавшем 23 пациента, которым после цистолитотрипсии проводилось консервативное лечение ДГПЖ, частота осложнений составила 22%, включая рецидив камней мочевого пузыря в 17% случаев [709].

В крупных исследованиях подтверждена безопасность одновременного выполнения операции по поводу ДГПЖ и камней мочевого пузыря без увеличения риска осложнений [729–731]. В обсервационном исследовании, включавшем 2271 пациента, которым выполнена ТУР ПЖ, не выявлено различий в осложнениях, за исключением ИМВП, которая несколько чаще развивается при одновременном удалении камней мочевого пузыря: 0 и 0,6%, $p = 0,044$ [729]. В другом исследовании ($n = 321$), посвященном

энуклеации ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP), была выше частота недержания мочи в раннем послеоперационном периоде (26,8 и 12,5%, $p = 0,03$) [731], но при отдаленном наблюдении различий не отмечалось. По данным крупного многоцентрового обсервационного исследования ($n = 963$) одновременное проведение трансуретральной цистолитотрипсии не повышает риска осложнений ($n = 564$, 5,6%) [732].

6.4.5. Особые случаи

6.4.5.1. Нейрогенный мочевой пузырь

У пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, связанной с повреждением спинного мозга или миеломенингоцеле, повышен риск образования камней мочевого пузыря. При повреждении спинного мозга показатели составляют 15–36% в течение 8–10 лет [692–694]. Абсолютный ежегодный риск образования камней у пациентов с катетером составляет 4% по сравнению с 0,2% у больных с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием, которым проводится чистая периодическая катетеризация [733].

В исследовании пациентов с повреждением спинного мозга ($n = 2825$) частота камней мочевого пузыря составила 3,3%, в том числе при использовании чистой периодической катетеризации – 2%, постоянного уретрального катетера – 6,6%, цистостомы – 11%, рефлексорном мочеиспускании – 1,1% [734]. Согласно результатам исследования, в котором наблюдали 457 пациентов с повреждением спинного мозга в течение 6 месяцев, цистостома не повышает риск образования камней мочевого пузыря по сравнению с постоянным уретральным катетером [733]. При наличии постоянного уретрального катетера у пациентов с повреждением спинного мозга риск появления камней в 6 раз выше, чем при нормальном мочеиспускании [694, 734].

Риск рецидива камней после удаления может достигать 16% в год [733]. В РКИ, включавшем 78 пациентов с повреждением спинного мозга, которые проводили чистую периодическую самокатетеризацию, промывание мочевого пузыря два раза в неделю позволило снизить риск развития камней мочевого пузыря в течение 6 месяцев (49 и 0%, $p < 0,0001$) и симптоматических ИМВП (41 и 8%; $p = 0,001$) [735]. Следует отметить, что в данное исследование не были включены пациенты, у которых во время промывания мочевого пузыря развилась автономная дизрефлексия. Кроме того, не описано количество вводимой жидкости.

6.4.5.2. Аугментация мочевого пузыря

Частота образования камней мочевого пузыря после аугментации составляет 2–44% у взрослых [736–745] и 4–53% у детей [745–759]. У взрослых пациентов камни появляются в среднем через 24–31 месяц после цистопластики [737, 739, 744], а у детей – в среднем (или после медианы) через 25–68 месяцев [750, 753, 754, 758, 760–762]. Кумулятивная частота образования камней мочевого пузыря через 10 лет составляет 28–36%, а через 20 лет – 41% [745, 763].

Факторы риска образования камней после аугментации мочевого пузыря включают избыточную выработку слизи, неполное опорожнение мочевого пузыря, несоблюдение схемы чистой периодической катетеризации или промывания мочевого пузыря, бактериурию или ИМВП (вызванные уреазопродуцирующими бактериями), инородные тела (включая скобки, сетки и нерассасывающиеся швы), дренажи после формирования везикоэнтероцистостомы по методике Mitrofanoff или Monti [436, 737, 740, 742, 743, 750, 754, 757, 763] и проведение чистой периодической катетеризации по сравнению с самостоятельным мочеиспусканием [741]. При формировании мочевого пузыря из сегмента желудка камни образуются реже, чем при использовании сегментов подвздошной или ободочной кишки [746, 750, 754, 757].

Частота рецидива камней у взрослых составляет 15–44% [737–739, 741, 744], а у детей – 19–56% [436, 745, 746, 750, 752–755, 757, 762]. Риск рецидива значительно выше в течение первых двух лет, с частотой 12% на пациента в год и последующим снижением показателей с течением времени [762].

Промывание мочевого пузыря физиологическим раствором каждый день или три раза в неделю снижает риск образования камней после аугментации мочевого пузыря или формирования «сухой» уростомы [436, 740]. В РКИ показано, что ежедневное промывание физиологическим раствором в объеме 240 мл снижает риск рецидива камней ($p < 0,0002$, $p = 0,0152$) и симптоматической ИМВП ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$) по сравнению с объемом 60 или 120 мл [740]. Неизвестно, как часто необходимо промывать мочевой пузырь.

6.4.5.3. Деривация мочи

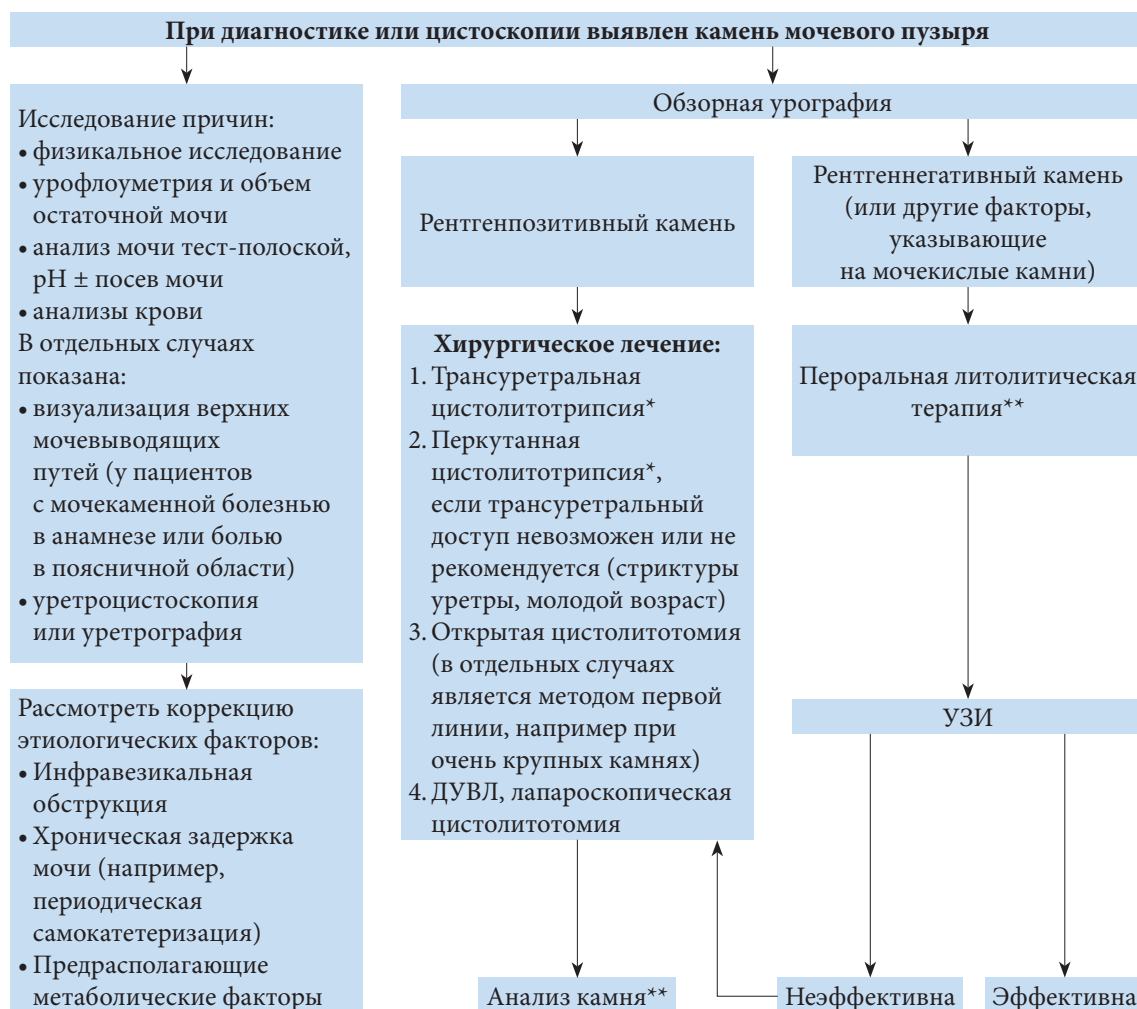
Камни мочевого пузыря образуются у 0–3% пациентов после деривации мочи с помощью кондуита, сформированного из подвздошной или ободочной кишки [764, 765]. Частота образования камней в ортотопических резервуарах из сегмента подвздошной кишки (техника Hautmann, hemi-Kock, Studer, T-rouch или w-neobladder) у взрослых составляет 0–34% [741, 765–774], а в ортотопическом резервуаре

из сегмента сигмовидной кишки (Reddy) – 4–6% [770, 775]. Риск образования камней после континентной деривации мочи с использованием илеоцекального сегмента (техника Indiana, модифицированная техника Indiana, Kock или Mainz I) у взрослых достигает 4–43% [428, 741, 764, 765, 773, 776]. Средний (или медиана) интервала от реконструкции до выявления камней составляет от 71 до 99 месяцев [769, 777]. После деривации мочи по Mainz II (ректосигмоидный резервуар) у детей камни образуются в 30% [747], а после формирования подвздошно-кишечного резервуара по Kock – в 27% случаев [759].

3.4.5.4. Лечение пациентов после аугментации мочевого пузыря или деривации мочи

Камни можно удалить путем открытой цистолитотомии или эндоскопически [752]. Если размер стомы не позволяет безопасно провести эндоскопические инструменты без риска повреждения удерживающего механизма, показано чрескожное или открытое удаление камней [752].

В литературе не представлено сравнительных данных по лечению пациентов с камнями после реконструкции нижних мочевыводящих путей или аугментации мочевого пузыря. В двух обсервационных исследованиях показано, что в данной группе пациентов можно безопасно выполнить чрескожную цистолитотрипсию под контролем УЗИ или КТ [778, 779] с аналогичными преимуществами перед открытой цистолитотомией, как и при собственном мочевом пузыре. Частота рецидива камней после полного удаления составляет 10–42% [778, 779], но не зависит от вида операции [744, 750, 754, 755, 757, 762].



* Вид литотрипсии определяется хирургом (механическая, лазерная, пневматическая, ультразвуковая).

† Детям с первичными камнями мочевого пузыря и отсутствием инфекционных осложнений, операций или нарушения функции мочевого пузыря в анамнезе предпочтительно не устанавливать дренажи и катетеры после открытой цистолитотомии.

** Анализ состава камня проводится во всех случаях первичного эпизода МКБ, при рецидиве на фоне медикаментозной профилактики, раннем рецидиве после инвазивного лечения и полного удаления камней, позднем рецидиве после длительного отсутствия камнеобразования (см. основные рекомендации по мочекаменной болезни).

†† Для достижения уровня pH >6,5 необходимо использовать щелочные цитраты или бикарбонат натрия с частым мониторингом уровня pH и титрацией дозы.

Рис. 6.1. Лечение пациентов с камнями мочевого пузыря

6.5. Наблюдение пациентов с камнями мочевого пузыря

К настоящему времени не проводилось исследований, в которых бы сравнивали различные методы или схемы наблюдения после консервативного, медикаментозного или хирургического лечения камней мочевого пузыря у взрослых или детей. Важнейшее значение имеют выявление причин образования камней мочевого пузыря и профилактика (см. раздел 6.3.2. Определение причины образования камней мочевого пузыря).

В литературе не представлено убедительных данных по диетическим рекомендациям или медикаментозному лечению для метафилактики камней мочевого пузыря у взрослых пациентов. По этой причине оптимальными являются рекомендации ЕАУ по мочекаменной болезни, основанные на публикациях по камням верхних мочевыводящих путей, особенно для мигрировавших камней (см. раздел 4. Наблюдение: метаболическая оценка и метафилактика).

По возможности необходимо устранять причину образования вторичных камней мочевого пузыря (например, инфравезикальную обструкцию), однако непонятно, приносит ли дополнительную пользу коррекция метаболических факторов. Тем не менее в тех случаях, когда вторичная причина не может быть скорректирована (постоянный катетер, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, аугментация мочевого пузыря или деривация мочи), коррекция метаболических нарушений, вероятно, позволяет снизить риск рецидива.

Регулярное промывание мочевого пузыря уменьшает риск рецидива камня у взрослых и детей после аугментации мочевого пузыря или выведения «сухой» уростомы, а также у взрослых с повреждением спинного мозга, которые проводят чистую периодическую самокатетеризацию (см. раздел 6.4.5. Особые случаи) [735, 740, 765].

Детям с первичными (эндемическими) камнями мочевого пузыря для профилактики рецидива рекомендуется соблюдать питьевой режим, смешанную диету с молочными кашами и дополнительный прием витаминов А и В, а также лечение диареи. Детям старше года следует добавлять яйца, мясо и кипяченое коровье молоко [699].

В литературе представлены противоречивые данные о возможной связи между камнями мочевого пузыря и переходно-клеточным раком [780–782], однако необходимость регулярного проведения цистоскопии не определена.

Резюме по данным литературы	УД
Пик встречаемости камней мочевого пузыря наблюдается в возрасте 3 лет у детей (эндемические/первичные камни в развивающихся странах) и 60 лет у взрослых	2c
Этиология камней мочевого пузыря, как правило, имеет многофакторный характер. Камни классифицируются как первичные (эндемические), вторичные (связанные с другими нарушениями мочевыводящих путей, например инфравезикальной обструкцией, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, инородными телами, хронической бактериурией) и мигрировавшие (сформированные в верхних мочевыводящих путях)	4
У взрослых пациентов наиболее частым предрасполагающим фактором является инфравезикальная обструкция	2c
Камни мочевого пузыря выявляются у 3–4,7% пациентов, которым проводится хирургическое лечение по поводу инфравезикальной обструкции	2b
Метаболические нарушения, вероятно, предрасполагают к образованию вторичных камней мочевого пузыря	2b
Первичные (эндемические) камни мочевого пузыря, как правило, образуются у детей в регионах с низким потреблением жидкости, хронической диареей и недостатком в рационе животного белка. Предложены следующие профилактические меры: соблюдение питьевого режима, лечение диареи, смешанная диета с молочными кашами и дополнительный прием витаминов А и В. Детям старше года следует добавлять яйца, мясо и кипяченое коровье молоко	5
У взрослых пациентов чувствительность УЗИ в диагностике камней мочевого пузыря составляет 20–83%	2b
У взрослых пациентов чувствительность обзорной урографии в диагностике камней мочевого пузыря составляет 21–78%; показатели повышаются с увеличением размера камня	2b
При диагностике камней мочевого пузыря КТ превосходит по чувствительности УЗИ	2b
При диагностике камней мочевого пузыря цистоскопия превосходит по чувствительности обзорную урографию и УЗИ	2b

Эндоскопическое лечение камней мочевого пузыря (трансуретральным или чрескожным доступом) у взрослых пациентов имеет сравнимые с открытой цистолитотомией показатели эффективности, но дает преимущество по длительности госпитализации, операции и катетеризации	1a
ДУВЛ уступает по эффективности открытому или эндоскопическим вмешательствам как у взрослых, так и у детей	2a
Трансуретральная цистолитотрипсия у взрослых дает преимущество по длительности госпитализации и восстановления, а также интенсивности болевого синдрома по сравнению с чрескожной цистолитотрипсией	1b
Трансуретральная цистолитотрипсия у взрослых занимает меньше времени при использовании нефроскопа, чем цистоскопа, при сопоставимой эффективности	1a
Трансуретральная цистолитотрипсия у взрослых занимает меньше времени при использовании резектоскопа, чем цистоскопа, при сопоставимой эффективности	2a
Механическая, пневматическая и лазерная литотрипсия одинаково эффективны для эндоскопического удаления камней мочевого пузыря у взрослых и детей	2a
Открытая цистолитотомия без страховых дренажей и уретрального катетера позволяет снизить длительность госпитализации по сравнению с классической методикой и считается безопасным методом у детей с первичными камнями мочевого пузыря при отсутствии в анамнезе операций на мочевом пузыре или инфекции	2b
Одновременное удаление камней мочевого пузыря не повышает риск серьезных осложнений после хирургического лечения ДГПЖ. Однако при комбинированном лечении выше риск недержания мочи и ИМВП в раннем послеоперационном периоде	2b
Частота образования камней мочевого пузыря после повреждения спинного мозга составляет 15–36% в течение 8–10 лет. Абсолютный ежегодный риск образования камней выше у пациентов с повреждением спинного мозга и постоянным катетером, чем у больных с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием, которые проводят чистую периодическую катетеризацию	2b
Частота образования камней мочевого пузыря после аугментации мочевого пузыря или везикоэнтероцистостомии составляет 2–53%	2b
Риск образования камней мочевого пузыря после формирования ортотопического резервуара из сегмента подвздошной кишки, ректосигмоидного резервуара или континентной деривации варьирует от 0 до 43%	2b
Регулярное промывание мочевого пузыря уменьшает риск рецидива камня у пациентов с повреждением спинного мозга, после аугментации мочевого пузыря или выведения «сухой» уростомы	2b

Рекомендации	СР
УЗИ является методом диагностики первой линии у взрослых пациентов с подозрением на камень мочевого пузыря	Сильная
При нормальном результате УЗИ у взрослых пациентов со стойкими симптомами камня мочевого пузыря показана цистоскопия или КТ-урография	Сильная
У детей с симптомами камня мочевого пузыря УЗИ является методом диагностики первой линии	Сильная
УЗИ является методом диагностики первой линии у детей с подозрением на камень мочевого пузыря	Сильная
Взрослым пациентам с подтвержденными камнями мочевого пузыря показана обзорная урография для определения тактики лечения и наблюдения	Слабая
Всем пациентам с камнями мочевого пузыря показано обследование для выявления причины образования камня, включая: <ul style="list-style-type: none"> • урофлоуметрию и объем остаточной мочи; • анализ мочи тест-полоской, pH ± посев мочи; • оценку метаболических изменений и анализ камня (подробно описана в разделах 3.3.2.3 и 4.1 рекомендаций по мочекаменной болезни)	Слабая
В отдельных случаях показана: <ul style="list-style-type: none"> • визуализация верхних мочевыводящих путей (у пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе или болью в поясничной области); • уретроцистоскопия или уретрография 	Слабая

Если камень мочевого пузыря рентгеннегативный или известно, что он состоит из мочевой кислоты, показана пероральная литолитическая терапия	Слабая
Взрослым пациентам с камнем мочевого пузыря показана трансуретральная цистолитотрипсия, если она технически выполнима	Слабая
При доступности трансуретральную цистолитотрипсию у взрослых необходимо выполнять через эндоскоп с непрерывным током жидкости (нефроскоп или резектоскоп)	Слабая
Если трансуретральная цистолитотрипсия невыполнима или не рекомендуется, взрослым пациентам показана чрескожная цистолитотрипсия	Сильная
При очень крупных камнях мочевого пузыря у взрослых и детей может быть показана открытая цистолитотомия	Слабая
Детям показана трансуретральная цистолитотрипсия, если она технически выполнима	Слабая
Детям показана чрескожная цистолитотрипсия, если трансуретральный доступ невозможен или связан с высоким риском развития стриктуры уретры (дети молодого возраста, операции на уретре или повреждение спинного мозга в анамнезе)	Слабая
Альтернативные методы лечения при невозможности эндоскопического лечения включают открытую, лапароскопическую, робот-ассистированную цистолитотомию или ДУВЛ	Слабая
Детям с первичными камнями мочевого пузыря в неосложненных случаях (отсутствие в анамнезе инфекции, операций или дисфункции мочевого пузыря) показана открытая цистолитотомия, предпочтительно без установки катетера и страховых дренажей	Слабая
Взрослым пациентам с инфравезикальной обструкцией и камнями мочевого пузыря предпочтительно выполнять одноэтапное комбинированное лечение.	Сильная
В каждом случае необходимо выбирать на индивидуальной основе контрольные методы визуализации, поскольку в литературе не представлено убедительных данных по этому вопросу Факторы, влияющие на схему наблюдения, включают: • возможность коррекции функциональной предрасположенности к образованию камней (например, ТУР ПЖ); • метаболические нарушения	Слабая
Взрослым и детям с нейрогенным мочевым пузырем, а также пациентам после аугментации мочевого пузыря или континентной деривации показано регулярное промывание резервуара физиологическим раствором для снижения риска рецидива камней мочевого пузыря при отсутствии в анамнезе автономной дизрефлексии	Слабая

7. Литература

- Skolarikos, A., et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. Eur Urol, 2015. 67: 750.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454613/>
- Turk, C., et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol, 2016. 69: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318710/>
- Turk, C., et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol, 2016. 69: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26344917/>
- Donaldson, J.F., et al. Treatment of Bladder Stones in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-analysis on Behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel. Eur Urol, 2019. 76: 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311676/>
- Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
- Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
- Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick (March 2009). 2009.
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine-levels-of-evidence-march-2009>

8. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
9. Trinchieri A. et al. Epidemiology, In: Stone Disease, K.S. C.P. Segura JW, Pak CY, Preminger GM, Tolley D., Editor. 2003, Health Publications: Paris.
10. Stamatelou, K.K., et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int*, 2003. 63: 1817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12675858/>
11. Hesse, A., et al. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*, 2003. 44: 709.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644124/>
12. Sanchez-Martin, F.M., et al. [Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. A review]. *Actas Urol Esp*, 2007. 31: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17711170/>
13. Zhe, M., et al. Nephrolithiasis as a risk factor of chronic kidney disease: a meta-analysis of cohort studies with 4,770,691 participants. *Urolithiasis*, 2017. 45: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27837248/>
14. Wang, L., et al. Association Study of Reported Significant Loci at 5q35.3, 7p14.3, 13q14.1 and 16p12.3 with Urolithiasis in Chinese Han Ethnicity. *Sci Rep*, 2017. 7: 45766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361944/>
15. Leusmann, D.B. Whewellite, weddellite and company: where do all the strange names originate? *BJU Int*, 2000. 86: 411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971263/>
16. Strohmaier, W.L. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol*, 2000. 37: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10720863/>
17. Ferraro, P.M., et al. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol*, 2017. 30: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969574/>
18. Keoghane, S., et al. The natural history of untreated renal tract calculi. *BJU Int*, 2010. 105: 1627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438563/>
19. Straub, M., et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol*, 2005. 23: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16315051/>
20. Pawar, A.S., et al. Incidence and characteristics of kidney stones in patients with horseshoe kidney: A systematic review and meta-analysis. *Urol Ann*, 2018. 10: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29416282/>
21. Dissayabutra, T., et al. Urinary stone risk factors in the descendants of patients with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol*, 2018. 33: 1173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594505/>
22. Hu, H., et al. Association between Circulating Vitamin D Level and Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2017. 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28335477/>
23. Geraghty, R.M., et al. Worldwide Impact of Warmer Seasons on the Incidence of Renal Colic and Kidney Stone Disease: Evidence from a Systematic Review of Literature. *J Endourol*, 2017. 31: 729.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338351/>
24. Guo, Z.L., et al. Association between cadmium exposure and urolithiasis risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97: e9460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505519/>
25. Hesse, A.T., et al. (Eds.), *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd edition. 2009, Basel.
26. Basiri, A., et al. Familial relations and recurrence pattern in nephrolithiasis: new words about old subjects. *Urol J*, 2010. 7: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20535692/>
27. Goldfarb, D.S., et al. A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney Int*, 2005. 67: 1053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15698445/>
28. Asplin, J.R., et al. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery. *J Urol*, 2007. 177: 565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222634/>

29. Gonzalez, R.D., et al. Kidney stone risk following modern bariatric surgery. *Curr Urol Rep*, 2014. 15: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658828/>
30. Rendina, D., et al. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J Nephrol*, 2014. 27: 371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24696310/>
31. Dell'Orto, V.G., et al. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, 2014. 77: 958.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219102/>
32. Mufti, U.B., et al. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol*, 2010. 24: 1557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818989/>
33. Chen, Y., et al. Current trend and risk factors for kidney stones in persons with spinal cord injury: a longitudinal study. *Spinal Cord*, 2000. 38: 346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889563/>
34. Hara, A., et al. Incidence of nephrolithiasis in relation to environmental exposure to lead and cadmium in a population study. *Environ Res*, 2016. 145: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26613344/>
35. Gambaro, G., et al. The Risk of Chronic Kidney Disease Associated with Urolithiasis and its Urological Treatments: A Review. *J Urol*, 2017. 198: 268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286070/>
36. Leusmann, D.B., et al. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol*, 1990. 24: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2237297/>
37. Kim, S.C., et al. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res*, 2007. 35: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965956/>
38. Wimpissinger, F., et al. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. *J Urol*, 2007. 178: 1341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706721/>
39. Ray, A.A., et al. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology*, 2010. 76: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206970/>
40. Smith-Bindman, R., et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25229916/>
41. Heidenreich, A., et al. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol*, 2002. 41: 351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074804/>
42. Kennish, S.J., et al. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? *Clin Radiol*, 2008. 63: 1131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774360/>
43. Worster, A., et al. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*, 2002. 40: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12192351/>
44. Wu, D.S., et al. Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol*, 2000. 10: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148725/>
45. El-Nahas, A.R., et al. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. *Eur Urol*, 2007. 51: 1688.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161522/>
46. Patel, T., et al. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shockwave lithotripsy. *J Endourol*, 2009. 23: 1383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694526/>
47. Zarse, C.A., et al. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. *Urol Res*, 2007. 35: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17565491/>
48. Kluner, C., et al. Does ultra-low-dose CT with a radiation dose equivalent to that of KUB suffice to detect renal and ureteral calculi? *J Comput Assist Tomogr*, 2006. 30: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16365571/>

49. Caoili, E.M., et al. Urinary tract abnormalities: initial experience with multi-detector row CT urography. *Radiology*, 2002. 222: 353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11818599/>
50. Van Der Molen, A.J., et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol*, 2008. 18: 4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17973110/>
51. Thomson, J.M., et al. Computed tomography versus intravenous urography in diagnosis of acute flank pain from urolithiasis: a randomized study comparing imaging costs and radiation dose. *Australas Radiol*, 2001. 45: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11531751/>
52. Smith-Bindman, R., et al. Computed Tomography Radiation Dose in Patients With Suspected Urolithiasis. *JAMA Intern Med*, 2015. 175: 1413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26121191/>
53. Rodger, F., et al. Diagnostic Accuracy of Low and Ultra-Low Dose CT for Identification of Urinary Tract Stones: A Systematic Review. *Urol Int*, 2018. 100: 375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649823/>
54. Xiang, H., et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of low-dose computed tomography of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2017. 61: 582.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139077/>
55. Saikiran, P. Effectiveness of Low Dose Over Standard dose CT for Detection of Urolithiasis: A Systematic Review. *Indian J Forens Med & Toxicol*, 2020. 14: 4447.
<http://medicopublication.com/index.php/ijfmt/article/view/12341>
56. Moore, C.L., et al. Imaging in Suspected Renal Colic: Systematic Review of the Literature and Multispecialty Consensus. *J Urol*, 2019. 202: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412438/>
57. Poletti, P.A., et al. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188: 927.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377025/>
58. Zheng, X., et al. Dual-energy computed tomography for characterizing urinary calcified calculi and uric acid calculi: A meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2016. 85: 1843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27666626/>
59. McGrath, T.A., et al. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography (DECT) to differentiate uric acid from non-uric acid calculi: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2020. 30: 2791.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980881/>
60. Mandel, N., et al. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. *J Urol*, 2003. 169: 2026.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771710/>
61. Kourambas, J., et al. Role of stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis. *J Endourol*, 2001. 15: 181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11325090/>
62. Hesse, A., et al. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). *Clin Chem Lab Med*, 2005. 43: 298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843235/>
63. Sutor, D.J., et al. Identification standards for human urinary calculus components, using crystallographic methods. *Br J Urol*, 1968. 40: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5642759/>
64. Abdel-Halim, R.E., et al. A review of urinary stone analysis techniques. *Saudi Med J*, 2006. 27: 1462.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17013464/>
65. Gilad, R., et al. Interpreting the results of chemical stone analysis in the era of modern stone analysis techniques. *J Nephrol*, 2017. 30: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956131/>
66. Thiruchelvam, N., et al. Planning percutaneous nephrolithotomy using multidetector computed tomography urography, multiplanar reconstruction and three-dimensional reformatting. *BJU Int*, 2005. 95: 1280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15892817/>
67. Bonkat, G., et al., EAU Guidelines on Urological Infections, in EAU Guidelines, Edn. published as the 37th EAU Annual Meeting, Amsterdam, E.A.o.U.G. Office, Editor. 2022, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
68. Somani, B.K., et al. Review on diagnosis and management of urolithiasis in pregnancy: an ESUT practical guide for urologists. *World J Urol*, 2017. 35: 1637.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424869/>

69. Asrat, T., et al. Ultrasonographic detection of ureteral jets in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 178: 1194.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9662301/>
70. Swartz, M.A., et al. Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol*, 2007. 109: 1099.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470589/>
71. Patel, S.J., et al. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics*, 2007. 27: 1705.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18025513/>
72. Roy, C., et al. Assessment of painful ureterohydronephrosis during pregnancy by MR urography. *Eur Radiol*, 1996. 6: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8798002/>
73. Juan, Y.S., et al. Management of symptomatic urolithiasis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci*, 2007. 23: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17525006/>
74. Masselli, G., et al. Stone disease in pregnancy: imaging-guided therapy. *Insights Imaging*, 2014. 5: 691.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25249333/>
75. MHRA, Safety Guidelines for Magnetic Resonance Imaging Equipment in Clinical Use, MHRA, Editor. 2015, MHRA.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/958486/MRI_guidance_2021-4-03c.pdf
76. ACOG Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol*, 2017. 130: e210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937575/>
77. AIUM Practice parameter for the performance of obstetric ultrasound examinations 2013,
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7863/jum.2013.32.6.1083>
78. F.D.A. Avoid Fetal “Keepsake” Images, Heartbeat Monitors. 2014. 2018.
<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/avoid-fetal-keepsake-images-heartbeat-monitors>
79. Sharp, C., et al., Diagnostic Medical Exposures: Advice on Exposure to Ionising Radiation during Pregnancy. 1998, Chilton, Didcot, Oxon, OX11 0RQ.
https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:31046372
80. Kanal, E., et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188: 1447.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17515363/>
81. White, W.M., et al. Predictive value of current imaging modalities for the detection of urolithiasis during pregnancy: a multicenter, longitudinal study. *J Urol*, 2013. 189: 931.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017526/>
82. Sternberg, K., et al. Pediatric stone disease: an evolving experience. *J Urol*, 2005. 174: 1711.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148688/>
83. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103, 2007. 37.
<https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103>
84. Passerotti, C., et al. Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. *J Urol*, 2009. 182: 1829.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692054/>
85. Tasian, G.E., et al. Evaluation and medical management of kidney stones in children. *J Urol*, 2014. 192: 1329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24960469/>
86. Palmer, L.S. Pediatric urologic imaging. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16829274/>
87. Riccabona, M., et al. Imaging recommendations in paediatric urology. Minutes of the ESPR urology task force session on childhood obstructive uropathy, high-grade fetal hydronephrosis, childhood haematuria, and urolithiasis in childhood. ESPR Annual Congress, Edinburgh, UK, June 2008. *Pediatr Radiol*, 2009. 39: 891.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565235/>
88. Darge, K., et al. [Modern ultrasound technologies and their application in pediatric urinary tract imaging]. *Radiologe*, 2005. 45: 1101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086170/>
89. Pepe, P., et al. Functional evaluation of the urinary tract by color-Doppler ultrasonography (CDU) in 100 patients with renal colic. *Eur J Radiol*, 2005. 53: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15607864/>

90. Oner, S., et al. Comparison of spiral CT and US in the evaluation of pediatric urolithiasis. *Jbr-btr*, 2004. 87: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15587558/>
91. Palmer, J.S., et al. Diagnosis of pediatric urolithiasis: role of ultrasound and computerized tomography. *J Urol*, 2005. 174: 1413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145452/>
92. Riccabona, M., et al. Conventional imaging in paediatric urology. *Eur J Radiol*, 2002. 43: 100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12127207/>
93. Chateil, J.F., et al. [Practical measurement of radiation dose in pediatric radiology: use of the dose surface product in digital fluoroscopy and for neonatal chest radiographs]. *J Radiol*, 2004. 85: 619.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15205653/>
94. Stratton, K.L., et al. Implications of ionizing radiation in the pediatric urology patient. *J Urol*, 2010. 183: 2137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399463/>
95. Rob, S., et al. Ultra-low-dose, low-dose, and standard-dose CT of the kidney, ureters, and bladder: is there a difference? Results from a systematic review of the literature. *Clin Radiol*, 2017. 72: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810168/>
96. Tamm, E.P., et al. Evaluation of the patient with flank pain and possible ureteral calculus. *Radiology*, 2003. 228: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12819343/>
97. Cody, D.D., et al. Strategies for formulating appropriate MDCT techniques when imaging the chest, abdomen, and pelvis in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. 182: 849.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15039151/>
98. Leppert, A., et al. Impact of magnetic resonance urography on preoperative diagnostic workup in children affected by hydronephrosis: should IVU be replaced? *J Pediatr Surg*, 2002. 37: 1441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12378450/>
99. Pathan, S.A., et al. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387: 1999.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993881/>
100. Pathan, S.A., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol*, 2018. 73: 583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174580/>
101. Forouzanfar, M.M., et al. Comparison of Intravenous Ibuprofen with Intravenous Ketorolac in Renal Colic Pain Management; A Clinical Trial. *Anesth Pain Med*, 2019. 9: e86963.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881914/>
102. Gu, H.-Y., et al. Increasing Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Reducing Opioids or Paracetamol in the Management of Acute Renal Colic: Based on Three-Stage Study Design of Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*, 2019. 10: 96.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30853910/>
103. Krum, H., et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther*, 2012. 30: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21884017/>
104. Bhala, N., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2013. 382: 769.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726390/>
105. Holdgate, A., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD004137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15846699/>
106. Abbasi, S., et al. Can low-dose of ketamine reduce the need for morphine in renal colic? A doubleblind randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*, 2018. 36: 376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821365/>
107. Hosseinienejad, S.M., et al. Comparing the analgesic efficacy of morphine plus ketamine versus morphine plus placebo in patients with acute renal colic: A double-blinded randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*, 2019. 37: 1118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201237/>
108. Forouzan, A., et al. Comparison of the Analgesic Effect of Intravenous Ketamine versus Intravenous Morphine in Reducing Pain of Renal Colic Patients: Double-Blind Clinical Trial Study. *Rev Recent Clin Trials*, 2019. 14: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284871/>

109. Metry, A.A., et al. Lornoxicam with Low-Dose Ketamine versus Pethidine to Control Pain of Acute Renal Colic. *Pain Res Treat*, 2019. 2019: 3976027.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31001434/>
110. Sotoodehnia, M., et al. Low-dose intravenous ketamine versus intravenous ketorolac in pain control in patients with acute renal colic in an emergency setting: a double-blind randomized clinical trial. *Korean J Pain*, 2019. 32: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31091508/>
111. Beltaief, K., et al. Acupuncture versus titrated morphine in acute renal colic: a randomized controlled trial. *J Pain Res*, 2018. 11: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29483783/>
112. Kaynar, M., et al. Comparison of the efficacy of diclofenac, acupuncture, and acetaminophen in the treatment of renal colic. *Am J Emerg Med*, 2015. 33: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25827597/>
113. Holdgate, A., et al. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ*, 2004. 328: 1401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15178585/>
114. Seitz, C., et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol*, 2009. 56: 455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560860/>
115. Lee, A., et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD002765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443518/>
116. Hollingsworth, J.M., et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016. 355: i6112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908918/>
117. Guercio, S., et al. Randomized prospective trial comparing immediate versus delayed ureteroscopy for patients with ureteral calculi and normal renal function who present to the emergency department. *J Endourol*, 2011. 25: 1137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21682597/>
118. European Medicines Agency. Metamizole containing medicinal products. European Medicines Agency (EMA), 2019. EMA/191666/2019
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products>
119. Ramsey, S., et al. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol*, 2010. 24: 185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20063999/>
120. Lynch, M.F., et al. Percutaneous nephrostomy and ureteric stent insertion for acute renal deobstruction: Consensus based guidance. *Brit J Med Surg Urol*, 2008. 1: 120.
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1016/j.bjmsu.2008.09.002>
121. Pearle, M.S., et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol*, 1998. 160: 1260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9751331/>
122. Wang, C.J., et al. Percutaneous nephrostomy versus ureteroscopic management of sepsis associated with ureteral stone impaction: a randomized controlled trial. *Urolithiasis*, 2016. 44: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662171/>
123. Marien, T., et al. Antimicrobial resistance patterns in cases of obstructive pyelonephritis secondary to stones. *Urology*, 2015. 85: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530365/>
124. Dellabella, M., et al. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *J Urol*, 2005. 174: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947613/>
125. Borghi, L., et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol*, 1994. 152: 1095.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8072071/>
126. Porpiglia, F., et al. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. *Urology*, 2000. 56: 579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018608/>
127. Dellabella, M., et al. Medical-expulsive therapy for distal ureterolithiasis: randomized prospective study on role of corticosteroids used in combination with tamsulosin-simplified treatment regimen and health-related quality of life. *Urology*, 2005. 66: 712.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230122/>

128. Yilmaz, E., et al. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. *J Urol*, 2005. 173: 2010.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879806/>
129. Liu, X.J., et al. Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urolithiasis*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365782/>
130. Hsu, Y.P., et al. Silodosin versus tamsulosin for medical expulsive treatment of ureteral stones: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2018. 13: e0203035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153301/>
131. Pickard, R., et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015. 386: 341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25998582/>
132. Furyk, J.S., et al. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. *Ann Emerg Med*, 2016. 67: 86.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194935/>
133. Sur, R.L., et al. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2015. 67: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465978/>
134. Turk, C., et al. Medical Expulsive Therapy for Ureterolithiasis: The EAU Recommendations in 2016. *Eur Urol*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27506951/>
135. Ye, Z., et al. Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Eur Urol*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137830/>
136. Bai, Y., et al. Tadalafil Facilitates the Distal Ureteral Stone Expulsion: A Meta-Analysis. *J Endourol*, 2017. 31: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28384011/>
137. Porpiglia, F., et al. Corticosteroids and tamsulosin in the medical expulsive therapy for symptomatic distal ureter stones: single drug or association? *Eur Urol*, 2006. 50: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16574310/>
138. Kachrilas, S., et al. The current role of percutaneous chemolysis in the management of urolithiasis: review and results. *Urolithiasis*, 2013. 41: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23743991/>
139. Bernardo, N.O., et al. Chemolysis of urinary calculi. *Urol Clin North Am*, 2000. 27: 355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10778477/>
140. Tiselius, H.G., et al. Minimally invasive treatment of infection staghorn stones with shock wave lithotripsy and chemolysis. *Scand J Urol Nephrol*, 1999. 33: 286.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10572989/>
141. Rodman, J.S., et al. Dissolution of uric acid calculi. *J Urol*, 1984. 131: 1039.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6726897/>
142. Becker, G. Uric acid stones. *Nephrology*, 2007. 12: S21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17316272/>
143. Elsayy Amr, A., et al. Can We Predict the Outcome of Oral Dissolution Therapy for Radiolucent Renal Calculi? A Prospective Study. *J Urol*, 2019. 201: 350.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218763/>
144. El-Gamal, O., et al. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urol Res*, 2012. 40: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858663/>
145. Elbaset, M.A., et al. Optimal non-invasive treatment of 1–2.5 cm radiolucent renal stones: oral dissolution therapy, shock wave lithotripsy or combined treatment—a randomized controlled trial. *World J Urol*, 2020. 38: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944968/>
146. Musa, A.A. Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial: results of a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol*, 2008. 40: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17394095/>
147. Shen, P., et al. Use of ureteral stent in extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2011. 186: 1328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855945/>

148. Wang, H., et al. Meta-Analysis of Stenting versus Non-Stenting for the Treatment of Ureteral Stones. *PLoS One*, 2017. 12: e0167670.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068364/>
149. Ghoneim, I.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. *Urology*, 2010. 75: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19811806/>
150. Platonov, M.A., et al. Pacemakers, implantable cardioverter/defibrillators, and extracorporeal shockwave lithotripsy: evidence-based guidelines for the modern era. *J Endourol*, 2008. 22: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294028/>
151. Li, W.M., et al. Clinical predictors of stone fragmentation using slow-rate shock wave lithotripsy. *Urol Int*, 2007. 79: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851280/>
152. Yilmaz, E., et al. Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy: prospective randomized study. *Urology*, 2005. 66: 1160.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360432/>
153. Pace, K.T., et al. Shock wave lithotripsy at 60 or 120 shocks per minute: a randomized, double-blind trial. *J Urol*, 2005. 174: 595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006908/>
154. Madbouly, K., et al. Slow versus fast shock wave lithotripsy rate for urolithiasis: a prospective randomized study. *J Urol*, 2005. 173: 127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592053/>
155. Semins, M.J., et al. The effect of shock wave rate on the outcome of shock wave lithotripsy: a metaanalysis. *J Urol*, 2008. 179: 194.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18001796/>
156. Li, K., et al. Optimal frequency of shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*, 2013. 190: 1260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538240/>
157. Nguyen, D.P., et al. Optimization of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Delivery Rates Achieves Excellent Outcomes for Ureteral Stones: Results of a Prospective Randomized Trial. *J Urol*, 2015. 194: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661296/>
158. Pishchalnikov, Y.A., et al. Why stones break better at slow shockwave rates than at fast rates: in vitro study with a research electrohydraulic lithotripter. *J Endourol*, 2006. 20: 537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16903810/>
159. Kang, D.H., et al. Comparison of High, Intermediate, and Low Frequency Shock Wave Lithotripsy for Urinary Tract Stone Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*, 2016. 11: e0158661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387279/>
160. Al-Dessoukey, A.A., et al. Ultraslow full-power shock wave lithotripsy versus slow power-ramping shock wave lithotripsy in stones with high attenuation value: A randomized comparative study. *Int J Urol*, 2020. 27: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31793084/>
161. Connors, B.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy at 60 shock waves/min reduces renal injury in a porcine model. *BJU Int*, 2009. 104: 1004.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338532/>
162. Moon, K.B., et al. Optimal shock wave rate for shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a prospective randomized study. *Korean J Urol*, 2012. 53: 790.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185672/>
163. Ng, C.F., et al. A prospective, randomized study of the clinical effects of shock wave delivery for unilateral kidney stones: 60 versus 120 shocks per minute. *J Urol*, 2012. 188: 837.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819406/>
164. Al-Dessoukey, A.A., et al. Ultraslow full-power shock wave lithotripsy protocol in the management of high attenuation value upper ureteric stones: A randomized comparative study. *Int J Urol*, 2021. 28: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32985780/>
165. Lopez-Acon, J.D., et al. Analysis of the Efficacy and Safety of Increasing the Energy Dose Applied Per Session by Increasing the Number of Shock Waves in Extracorporeal Lithotripsy: A Prospective and Comparative Study. *J Endourol*, 2017. 31: 1289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048206/>
166. Connors, B.A., et al. Effect of initial shock wave voltage on shock wave lithotripsy-induced lesion size during step-wise voltage ramping. *BJU Int*, 2009. 103: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18680494/>

167. Handa, R.K., et al. Optimising an escalating shockwave amplitude treatment strategy to protect the kidney from injury during shockwave lithotripsy. *BJU Int*, 2012. 110: E1041.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612388/>
168. Skuginna, V., et al. Does Stepwise Voltage Ramping Protect the Kidney from Injury During Extracorporeal Shockwave Lithotripsy? Results of a Prospective Randomized Trial. *Eur Urol*, 2016. 69: 267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26119561/>
169. Maloney, M.E., et al. Progressive increase of lithotripter output produces better in-vivo stone comminution. *J Endourol*, 2006. 20: 603.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16999607/>
170. Demirci, D., et al. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy in management of urinary calculi. *J Endourol*, 2007. 21: 1407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18044996/>
171. Honey, R.J., et al. Shock wave lithotripsy: a randomized, double-blind trial to compare immediate versus delayed voltage escalation. *Urology*, 2010. 75: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19896176/>
172. Ng, C.F., et al. Effect of Stepwise Voltage Escalation on Treatment Outcomes following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy of Renal Calculi: A Prospective Randomized Study. *J Urol*, 2019. 202: 986.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112104/>
173. Abdelbary, A.M., et al. Value of early second session shock wave lithotripsy in treatment of upper ureteric stones compared to laser ureteroscopy. *World J Urol*, 2021. 39: 3089.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471164/>
174. Pishchalnikov, Y.A., et al. Air pockets trapped during routine coupling in dry head lithotripsy can significantly decrease the delivery of shock wave energy. *J Urol*, 2006. 176: 2706.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085200/>
175. Jain, A., et al. Effect of air bubbles in the coupling medium on efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy. *Eur Urol*, 2007. 51: 1680.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17112655/>
176. Van Besien, J., et al. Ultrasonography Is Not Inferior to Fluoroscopy to Guide Extracorporeal Shock Waves during Treatment of Renal and Upper Ureteric Calculi: A Randomized Prospective Study. *Biomed Res Int*, 2017. 2017: 7802672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589147/>
177. Eichel, L., et al. Operator experience and adequate anesthesia improve treatment outcome with third-generation lithotripters. *J Endourol*, 2001. 15: 671.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11697394/>
178. Sorensen, C., et al. Comparison of intravenous sedation versus general anesthesia on the efficacy of the Doli 50 lithotripter. *J Urol*, 2002. 168: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12050487/>
179. Cleveland, R.O., et al. Effect of stone motion on in vitro comminution efficiency of Storz Modulith SLX. *J Endourol*, 2004. 18: 629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15597649/>
180. Aboumarzouk, O.M., et al. Analgesia for patients undergoing shockwave lithotripsy for urinary stones - a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 2017. 43: 394.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338301/>
181. Honey, R.J., et al. A prospective study examining the incidence of bacteriuria and urinary tract infection after shock wave lithotripsy with targeted antibiotic prophylaxis. *J Urol*, 2013. 189: 2112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276509/>
182. Lu, Y., et al. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2012. 188: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704118/>
183. Chen, K., et al. The Efficacy and Safety of Tamsulosin Combined with Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endourol*, 2015. 29: 1166.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25915454/>
184. Naja, V., et al. Tamsulosin facilitates earlier clearance of stone fragments and reduces pain after shockwave lithotripsy for renal calculi: results from an open-label randomized study. *Urology*, 2008. 72: 1006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799202/>
185. Zhu, Y., et al. alpha-Blockers to assist stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy: a meta-analysis. *BJU Int*, 2010. 106: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889063/>

186. Zheng, S., et al. Tamsulosin as adjunctive treatment after shockwave lithotripsy in patients with upper urinary tract stones: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol Nephrol*, 2010. 44: 425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21080841/>
187. Schuler, T.D., et al. Medical expulsive therapy as an adjunct to improve shockwave lithotripsy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol*, 2009. 23: 387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245302/>
188. Li, M., et al. Adjunctive medical therapy with alpha-blocker after extracorporeal shock wave lithotripsy of renal and ureteral stones: a meta-analysis. *PLoS One*, 2015. 10: e0122497.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25860144/>
189. Skolarikos, A., et al. The Efficacy of Medical Expulsive Therapy (MET) in Improving Stone-free Rate and Stone Expulsion Time, After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL) for Upper Urinary Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2015. 86: 1057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26383613/>
190. De Nunzio, C., et al. Tamsulosin or Silodosin Adjuvant Treatment Is Ineffective in Improving Shockwave Lithotripsy Outcome: A Short-Term Follow-Up Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Endourol*, 2016. 30: 817.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080916/>
191. Aamir Ali, S., et al. Comparison of efficacy with & without Tamsulosin as medical adjuvant therapy after Extracorporeal shockwave lithotripsy in renal stone. *RMJ*, 2018. 43: 471.
<https://www.bibliomed.org/?mno=276346>
192. Zeng, T., et al. Effect of mechanical percussion combined with patient position change on the elimination of upper urinary stones/fragments: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*, 2020. 48: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062070/>
193. Jing, S., et al. Modified Mechanical Percussion for Upper Urinary Tract Stone Fragments After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial. *Urology*, 2018. 116: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545046/>
194. Liu, L.R., et al. Percussion, diuresis, and inversion therapy for the passage of lower pole kidney stones following shock wave lithotripsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: Cd008569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24318643/>
195. Tao, R.Z., et al. External physical vibration lithocbole facilitating the expulsion of upper ureteric stones 1.0-2.0 cm after extracorporeal shock wave lithotripsy: a prospective randomized trial. *Urolithiasis*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30488093/>
196. Yuan, C., et al. Efficacy and Safety of External Physical Vibration Lithocbole After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy or Retrograde Intrarenal Surgery for Urinary Stone: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endourol*, 2021. 35: 712.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972194/>
197. Pearle, M.S., et al. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. *J Urol*, 2005. 173: 2005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879805/>
198. Lingeman, J.E., et al. Comparison of results and morbidity of percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 1987. 138: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3625845/>
199. Preminger, G.M., et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol*, 2007. 52: 1610.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18074433/>
200. Lingeman, J.E., et al. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy and other forms of treatment for nephrolithiasis. *JAMA*, 1990. 263: 1789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2313851/>
201. Krambeck, A.E., et al. Diabetes mellitus and hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years of followup. *J Urol*, 2006. 175: 1742.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600747/>
202. Eassa, W.A., et al. Prospective study of the long-term effects of shock wave lithotripsy on renal function and blood pressure. *J Urol*, 2008. 179: 964.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18207167/>
203. Yu, C., et al. A systematic review and meta-analysis of new onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162890/>
204. Fankhauser, C.D., et al. Long-term Adverse Effects of Extracorporeal Shock-wave Lithotripsy for Nephrolithiasis and Ureterolithiasis: A Systematic Review. *Urology*, 2015. 85: 991.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917723/>

205. Fankhauser, C.D., et al. Prevalence of hypertension and diabetes after exposure to extracorporeal shock-wave lithotripsy in patients with renal calculi: a retrospective non-randomized data analysis. *Int Urol Nephrol*, 2018. 50: 1227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785660/>
206. Chen, C.S., et al. Subcapsular hematoma of spleen--a complication following extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculus. *Changgeng Yi Xue Za Zhi*, 1992. 15: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1295657/>
207. Skolarikos, A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention. *Eur Urol*, 2006. 50: 981.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481097/>
208. Osman, M.M., et al. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Eur Urol*, 2005. 47: 860.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925084/>
209. Tan, Y.M., et al. Clinical experience and results of ESWL treatment for 3,093 urinary calculi with the Storz Modulith SL 20 lithotripter at the Singapore general hospital. *Scand J Urol Nephrol*, 2002. 36: 363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12487741/>
210. Muller-Mattheis, V.G., et al. Bacteremia during extracorporeal shock wave lithotripsy of renal calculi. *J Urol*, 1991. 146: 733.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1875482/>
211. Dhar, N.B., et al. A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy. *J Urol*, 2004. 172: 2271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538247/>
212. Zanetti, G., et al. Cardiac dysrhythmias induced by extracorporeal shockwave lithotripsy. *J Endourol*, 1999. 13: 409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10479005/>
213. Rodrigues Netto, N., Jr., et al. Small-bowel perforation after shockwave lithotripsy. *J Endourol*, 2003. 17: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14642028/>
214. Holmberg, G., et al. Perforation of the bowel during SWL in prone position. *J Endourol*, 1997. 11: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9355944/>
215. Maker, V., et al. Gastrointestinal injury secondary to extracorporeal shock wave lithotripsy: a review of the literature since its inception. *J Am Coll Surg*, 2004. 198: 128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14698320/>
216. Kim, T.B., et al. Life-threatening complication after extracorporeal shock wave lithotripsy for a renal stone: a hepatic subcapsular hematoma. *Korean J Urol*, 2010. 51: 212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20414400/>
217. Ng, C.F., et al. Hepatic haematoma after shockwave lithotripsy for renal stones. *Urol Res*, 2012. 40: 785.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22782117/>
218. Ather, M.H., et al. Does ureteral stenting prior to shock wave lithotripsy influence the need for intervention in steinstrasse and related complications? *Urol Int*, 2009. 83: 222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752621/>
219. Madbouly, K., et al. Risk factors for the formation of a steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a statistical model. *J Urol*, 2002. 167: 1239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832705/>
220. Sayed, M.A., et al. Steinstrasse after extracorporeal shockwave lithotripsy: aetiology, prevention and management. *BJU Int*, 2001. 88: 675.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11890235/>
221. Wendt-Nordahl, G., et al. Do new generation flexible ureterorenoscopes offer a higher treatment success than their predecessors? *Urol Res*, 2011. 39: 185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21052986/>
222. Wang, Q., et al. Rigid ureteroscopic lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy for large proximal ureteral stones: A meta-analysis. *PLoS One*, 2017. 12: e0171478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28182718/>
223. Wang, Y., et al. Comparison of the efficacy and safety of URSL, RPLU, and MPCNL for treatment of large upper impacted ureteral stones: a randomized controlled trial. *BMC Urol*, 2017. 17: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662708/>
224. Sun, X., et al. Treatment of large impacted proximal ureteral stones: randomized comparison of percutaneous antegrade ureterolithotripsy versus retrograde ureterolithotripsy. *J Endourol*, 2008. 22: 913.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18429682/>

225. el-Nahas, A.R., et al. Percutaneous treatment of large upper tract stones after urinary diversion. *Urology*, 2006. 68: 500.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979745/>
226. Moufid, K., et al. Large impacted upper ureteral calculi: A comparative study between retrograde ureterolithotripsy and percutaneous antegrade ureterolithotripsy in the modified lateral position. *Urol Ann*, 2013. 5: 140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049373/>
227. El-Assmy, A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of upper urinary tract calculi in patients with cystectomy and urinary diversion. *Urology*, 2005. 66: 510.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140067/>
228. Deng, T., et al. Systematic review and cumulative analysis of the managements for proximal impacted ureteral stones. *World J Urol*, 2019. 37: 1687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30430253/>
229. Binbay, M., et al. Is there a difference in outcomes between digital and fiberoptic flexible ureterorenoscopy procedures? *J Endourol*, 2010. 24: 1929.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21043835/>
230. Geraghty, R., et al. Evidence for Ureterorenoscopy and Laser Fragmentation (URSL) for Large Renal Stones in the Modern Era. *Curr Urol Rep*, 2015. 16: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077357/>
231. Auge, B.K., et al. Ureteroscopic management of lower-pole renal calculi: technique of calculus displacement. *J Endourol*, 2001. 15: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11724125/>
232. Luo, Z., et al. Comparison of retrograde intrarenal surgery under regional versus general anaesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 2020. 82: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858209/>
233. Schembri, M., et al. Outcomes of loco-regional anaesthesia in ureteroscopy for stone disease: a systematic review. *Curr Opin Urol*, 2020. 30: 726.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32657841/>
234. Wu, T., et al. Ureteroscopic Lithotripsy versus Laparoscopic Ureterolithotomy or Percutaneous Nephrolithotomy in the Management of Large Proximal Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int*, 2017. 99: 308.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586770/>
235. Agrawal, S., et al. Initial experience with slimmest single-use flexible ureteroscope Uscope PU3033A (PUSEN™) in retrograde intrarenal surgery and its comparison with Uscope PU3022a: a singlecenter prospective study. *World J Urol*, 2021. 39: 3957.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33970313/>
236. Van Compernelle, D., et al. Reusable, Single-Use, or Both: A Cost Efficiency Analysis of Flexible Ureterorenoscopes After 983 Cases. *J Endourol*, 2021. 35: 1454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33775101/>
237. Dragos, L.B., et al. Characteristics of current digital single-use flexible ureteroscopes versus their reusable counterparts: an in-vitro comparative analysis. *Transl Androl Urol*, 2019. 8: S359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31656742/>
238. Dickstein, R.J., et al. Is a safety wire necessary during routine flexible ureteroscopy? *J Endourol*, 2010. 24: 1589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20836719/>
239. Eandi, J.A., et al. Evaluation of the impact and need for use of a safety guidewire during ureteroscopy. *J Endourol*, 2008. 22: 1653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721045/>
240. Ulvik, O., et al. Ureteroscopy with and without safety guide wire: should the safety wire still be mandatory? *J Endourol*, 2013. 27: 1197.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23795760/>
241. Ambani, S.N., et al. Ureteral stents for impassable ureteroscopy. *J Endourol*, 2013. 27: 549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23066997/>
242. Pace, K.T., et al. Same Session Bilateral Ureteroscopy for Multiple Stones: Results from the CROES URS Global Study. *J Urol*, 2017. 198: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28163031/>
243. Ge, H., et al. Bilateral Same-Session Ureteroscopy for Treatment of Ureteral Calculi: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol*, 2016. 30: 1169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626367/>

244. Karim, S.S., et al. Role of pelvicalyceal anatomy in the outcomes of retrograde intrarenal surgery (RIRS) for lower pole stones: outcomes with a systematic review of literature. *Urolithiasis*, 2020. 48: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31372691/>
245. Lane, J., et al. Correlation of Operative Time with Outcomes of Ureteroscopy and Stone Treatment: a Systematic Review of Literature. *Current Urol Rep*, 2020. 21: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211985/>
246. Stern, J.M., et al. Safety and efficacy of ureteral access sheaths. *J Endourol*, 2007. 21: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17338606/>
247. L'Esperance J, O., et al. Effect of ureteral access sheath on stone-free rates in patients undergoing ureteroscopic management of renal calculi. *Urology*, 2005. 66: 252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040093/>
248. Traxer, O., et al. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. *J Urol*, 2013. 189: 580.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982421/>
249. Aboumarzouk, O.M., et al. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for stones >2 cm: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol*, 2012. 26: 1257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642568/>
250. Traxer, O., et al. Differences in renal stone treatment and outcomes for patients treated either with or without the support of a ureteral access sheath: The Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study. *World J Urol*, 2015. 33: 2137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971204/>
251. Stern, K.L., et al. A Prospective Study Analyzing the Association Between High-grade Ureteral Access Sheath Injuries and the Formation of Ureteral Strictures. *Urology*, 2019. 128: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878681/>
252. Lima, A., et al. Impact of ureteral access sheath on renal stone treatment: prospective comparative non-randomised outcomes over a 7-year period. *World J Urol*, 2020. 38: 1329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342247/>
253. Santiago, J.E., et al. To Dust or Not To Dust: a Systematic Review of Ureteroscopic Laser Lithotripsy Techniques. *Curr Urol Rep*, 2017. 18: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271355/>
254. Bach, T., et al. Working tools in flexible ureterorenoscopy--influence on flow and deflection: what does matter? *J Endourol*, 2008. 22: 1639.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620506/>
255. Leijte, J.A., et al. Holmium laser lithotripsy for ureteral calculi: predictive factors for complications and success. *J Endourol*, 2008. 22: 257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294030/>
256. Pierre, S., et al. Holmium laser for stone management. *World J Urol*, 2007. 25: 235.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17340157/>
257. Ventimiglia, E., et al. High- and Low-Power Laser Lithotripsy Achieves Similar Results: A Systematic Review and Meta-Analysis of Available Clinical Series. *J Endourol*, 2021. 35: 1146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677987/>
258. Garg, S., et al. Ureteroscopic laser lithotripsy versus ballistic lithotripsy for treatment of ureteric stones: a prospective comparative study. *Urol Int*, 2009. 82: 341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440025/>
259. Binbay, M., et al. Evaluation of pneumatic versus holmium:YAG laser lithotripsy for impacted ureteral stones. *Int Urol Nephrol*, 2011. 43: 989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21479563/>
260. Ahmed, M., et al. Systematic evaluation of ureteral occlusion devices: insertion, deployment, stone migration, and extraction. *Urology*, 2009. 73: 976.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394493/>
261. John, T.T., et al. Adjunctive tamsulosin improves stone free rate after ureteroscopic lithotripsy of large renal and ureteric calculi: a prospective randomized study. *Urology*, 2010. 75: 1040.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819530/>
262. Martov, A.G., et al. Clinical Comparison of Super Pulse Thulium Fiber Laser and High-Power Holmium Laser for Ureteral Stone Management. *J Endourol*, 2021. 35: 795.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33238763/>

263. Kronenberg, P., et al. Outcomes of thulium fibre laser for treatment of urinary tract stones: results of a systematic review. *Curr Opin Urol*, 2021. 31: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470684/>
264. Assimos, D., et al. Preoperative JJ stent placement in ureteric and renal stone treatment: results from the Clinical Research Office of Endourological Society (CROES) ureteroscopy (URS) Global Study. *BJU Int*, 2016. 117: 648.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26237735/>
265. Jessen, J.P., et al. International Collaboration in Endourology: Multicenter Evaluation of Prestenting for Ureterorenoscopy. *J Endourol*, 2016. 30: 268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26582170/>
266. Song, T., et al. Meta-analysis of postoperatively stenting or not in patients underwent ureteroscopic lithotripsy. *Urol Res*, 2012. 40: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21573923/>
267. Halebian, G., et al. Ureteral stenting and urinary stone management: a systematic review. *J Urol*, 2008. 179: 424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076928/>
268. Nabi, G., et al. Outcomes of stenting after uncomplicated ureteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2007. 334: 572.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311851/>
269. Seklehner, S., et al. A cost analysis of stenting in uncomplicated semirigid ureteroscopic stone removal. *Int Urol Nephrol*, 2017. 49: 753.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28197765/>
270. Moon, T.D. Ureteral stenting--an obsolete procedure? *J Urol*, 2002. 167: 1984.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956423/>
271. Wang, C.J., et al. Effects of specific alpha-1A/1D blocker on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: a prospectively randomized study. *Urol Res*, 2009. 37: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277623/>
272. Lamb, A.D., et al. Meta-analysis showing the beneficial effect of alpha-blockers on ureteric stent discomfort. *BJU Int*, 2011. 108: 1894.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21453351/>
273. Kim, J.K., et al. Silodosin for Prevention of Ureteral Injuries Resulting from Insertion of a Ureteral Access Sheath: A Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741297/>
274. Geavlete, P., et al. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a singlecenter experience. *J Endourol*, 2006. 20: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16548724/>
275. Perez Castro, E., et al. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. *Eur Urol*, 2014. 66: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507782/>
276. Bhojani, N., et al. Risk Factors for Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Endourol*, 2021. 35: 991.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544019/>
277. De Coninck, V., et al. Complications of ureteroscopy: a complete overview. *World J Urol*, 2020. 38: 2147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748953/>
278. Bhanot, R., et al. Predictors and Strategies to Avoid Mortality Following Ureteroscopy for Stone Disease: A Systematic Review from European Association of Urologists Sections of Urolithiasis (EULIS) and Uro-technology (ESUT). *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33674255/>
279. Chugh, S., et al. Predictors of Urinary Infections and Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: a Systematic Review from EAU Section of Urolithiasis (EULIS). *Curr Urol Rep*, 2020. 21: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211969/>
280. Tokas, T., et al. Role of Intrarenal Pressure in Modern Day Endourology (Mini-PCNL and Flexible URS): a Systematic Review of Literature. *Curr Urol Rep*, 2021. 22: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34622341/>
281. Zeng, G., et al. Mini Percutaneous Nephrolithotomy Is a Noninferior Modality to Standard Percutaneous Nephrolithotomy for the Management of 20–40mm Renal Calculi: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur Urol*, 2021. 79: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994063/>

282. Ruhayel, Y., et al. Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2017. 72: 220.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237786/>
283. Tikkinen, K.A.O., et al., EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery, in EAU Guidelines, Edn. published as the 32nd EAU Annual Meeting, London, 2017, Editor, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/?type=archive>
284. Ganesamoni, R., et al. Prospective randomized controlled trial comparing laser lithotripsy with pneumatic lithotripsy in miniperc for renal calculi. *J Endourol*, 2013. 27: 1444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251428/>
285. Mak, D.K., et al. What is better in percutaneous nephrolithotomy - Prone or supine? A systematic review. *Arab J Urol*, 2016. 14: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27489736/>
286. Li, J., et al. Supine versus prone position for percutaneous nephrolithotripsy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*, 2019. 66: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034987/>
287. Cracco, C.M., et al. Endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) - Tips and tricks to improve outcomes: A systematic review. *Turk J Urol*, 2020. 46: S46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877638/>
288. Corrales, M., et al. Ultrasound or Fluoroscopy for Percutaneous Nephrolithotomy Access, Is There Really a Difference? A Review of Literature. *J Endourol*, 2021. 35: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762266/>
289. Zhu, W., et al. A prospective and randomised trial comparing fluoroscopic, total ultrasonographic, and combined guidance for renal access in mini-percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int*, 2017. 119: 612.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862806/>
290. El-Shaer, W., et al. Complete Ultrasound-guided Percutaneous Nephrolithotomy in Prone and Supine Positions: A Randomized Controlled Study. *Urology*, 2019. 128: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902696/>
291. Isac, W., et al. Endoscopic-guided versus fluoroscopic-guided renal access for percutaneous nephrolithotomy: a comparative analysis. *Urology*, 2013. 81: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374772/>
292. Falahatkar, S., et al. Complete supine PCNL: ultrasound vs. fluoroscopic guided: a randomized clinical trial. *Int Braz J Urol*, 2016. 42: 710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564281/>
293. Srivastava, A., et al. A prospective randomized study comparing the four tract dilation methods of percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol*, 2017. 35: 803.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614706/>
294. Armas-Phan, M., et al. Ultrasound guidance can be used safely for renal tract dilatation during percutaneous nephrolithotomy. *BJU Int*, 2020. 125: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811835/>
295. Tzelves, L., et al. Suction Use During Endourological Procedures. *Curr Urol Rep*, 2020. 21: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915324/>
296. Lu, Y., et al. Randomized prospective trial of tubeless versus conventional minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol*, 2013. 31: 1303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22903789/>
297. Cormio, L., et al. Exit strategies following percutaneous nephrolithotomy (PCNL): a comparison of surgical outcomes in the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) PCNL Global Study. *World J Urol*, 2013. 31: 1239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752586/>
298. Lee, J.Y., et al. Intraoperative and postoperative feasibility and safety of total tubeless, tubeless, small-bore tube, and standard percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and network meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *BMC Urol*, 2017. 17: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655317/>
299. Garofalo, M., et al. Tubeless procedure reduces hospitalization and pain after percutaneous nephrolithotomy: results of a multivariable analysis. *Urolithiasis*, 2013. 41: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23632910/>
300. Seitz, C., et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. *Eur Urol*, 2012. 61: 146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21978422/>

301. Yu, J., et al. Antibiotic prophylaxis in perioperative period of percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *World J Urol*, 2020. 38: 1685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562533/>
302. Yoshida, S., et al. The significance of intraoperative renal pelvic urine and stone cultures for patients at a high risk of post-ureteroscopy systemic inflammatory response syndrome. *Urolithiasis*, 2019. 47: 533.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30758524/>
303. Wu, C., et al. Comparison of renal pelvic pressure and postoperative fever incidence between standard- and mini-tract percutaneous nephrolithotomy. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017. 33: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28088272/>
304. Mariappan, P., et al. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. *J Urol*, 2005. 173: 1610.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821509/>
305. Lo, C.W., et al. Effectiveness of Prophylactic Antibiotics against Post-Ureteroscopic Lithotripsy Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt)*, 2015. 16: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26207401/>
306. Gravas, S., et al. Postoperative infection rates in low risk patients undergoing percutaneous nephrolithotomy with and without antibiotic prophylaxis: a matched case control study. *J Urol*, 2012. 188: 843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819398/>
307. Chew, B.H., et al. A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. *J Endourol*, 2016. 30: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26413885/>
308. Klingler, H.C., et al. Stone treatment and coagulopathy. *Eur Urol*, 2003. 43: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12507547/>
309. Kefer, J.C., et al. Safety and efficacy of percutaneous nephrostolithotomy in patients on anticoagulant therapy. *J Urol*, 2009. 181: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19012931/>
310. Baron, T.H., et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*, 2013. 368: 2113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23718166/>
311. Naspro, R., et al. Antiplatelet therapy in patients with coronary stent undergoing urologic surgery: is it still no man's land? *Eur Urol*, 2013. 64: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23428067/>
312. Eberli, D., et al. Urological surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. *J Urol*, 2010. 183: 2128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399452/>
313. Razvi, H., et al. Risk factors for perinephric hematoma formation after shockwave lithotripsy: a matched case-control analysis. *J Endourol*, 2012. 26: 1478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22712655/>
314. Rassweiler, J.J., et al. Treatment of renal stones by extracorporeal shockwave lithotripsy: an update. *Eur Urol*, 2001. 39: 187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11223679/>
315. Fischer, C., et al. [Extracorporeal shock-wave lithotripsy induced ultrastructural changes to the renal parenchyma under aspirin use. Electron microscopic findings in the rat kidney]. *Urologe A*, 2007. 46: 150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17221245/>
316. Becopoulos, T., et al. Extracorporeal lithotripsy in patients with hemophilia. *Eur Urol*, 1988. 14: 343.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3169076/>
317. Ishikawa, J., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in von Willebrand's disease. *Int J Urol*, 1996. 3: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8646601/>
318. Zanetti, G., et al. Cardiac dysrhythmia treated with antithrombotic agents. *J Endourol*, 2001. 15: 237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339387/>
319. Schnabel, M.J., et al. Incidence and risk factors of renal hematoma: a prospective study of 1,300 SWL treatments. *Urolithiasis*, 2014. 42: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419328/>
320. Schnabel, M.J., et al. Antiplatelet and anticoagulative medication during shockwave lithotripsy. *J Endourol*, 2014. 28: 1034.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24851726/>
321. Aboumarzouk, O.M., et al. Flexible ureteroscopy and holmium:YAG laser lithotripsy for stone disease in patients with bleeding diathesis: a systematic review of the literature. *Int Braz J Urol*, 2012. 38: 298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22765861/>

322. Elkoushy, M.A., et al. Ureterscopy in patients with coagulopathies is associated with lower stonefree rate and increased risk of clinically significant hematuria. *Int Braz J Urol*, 2012. 38: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555043/>
323. Sharaf, A., et al. Ureterscopy in Patients with Bleeding Diatheses, Anticoagulated, and on Anti- Platelet Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Endourol*, 2017. 31: 1217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048211/>
324. Sahin, C., et al. Transient cessation of antiplatelet medication before percutaneous stone surgery: does it have any safety concern on bleeding related problems? *Urolithiasis*, 2017. 45: 371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677484/>
325. Kuo, R.L., et al. Use of ureterscopy and holmium:YAG laser in patients with bleeding diatheses. *Urology*, 1998. 52: 609.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9763079/>
326. Altay, B., et al. A review study to evaluate holmium:YAG laser lithotripsy with flexible ureterscopy in patients on ongoing oral anticoagulant therapy. *Lasers Med Sci*, 2017. 32: 1615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733910/>
327. Gupta, A.D., et al. Coronary stent management in elective genitourinary surgery. *BJU Int*, 2012. 110: 480.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192977/>
328. Delakas, D., et al. Independent predictors of failure of shockwave lithotripsy for ureteral stones employing a second-generation lithotripter. *J Endourol*, 2003. 17: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12816580/>
329. Lee, J.Y., et al. Stone heterogeneity index as the standard deviation of Hounsfield units: A novel predictor for shock-wave lithotripsy outcomes in ureter calculi. *Sci Rep*, 2016. 6: 23988.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27035621/>
330. Ohmori, K., et al. Effects of shock waves on the mouse fetus. *J Urol*, 1994. 151: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8254823/>
331. Streem, S.B., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with bleeding diatheses. *J Urol*, 1990. 144: 1347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2231922/>
332. Carey, S.W., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy for patients with calcified ipsilateral renal arterial or abdominal aortic aneurysms. *J Urol*, 1992. 148: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1613866/>
333. Reeves, T., et al. Role of Endourological Procedures (PCNL and URS) on Renal Function: a Systematic Review. *Curr Urol Rep*, 2020. 21: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318942/>
334. Skolarikos, A., et al. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. *J Endourol*, 2010. 24: 923.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20482232/>
335. Yallappa, S., et al. Natural History of Conservatively Managed Ureteral Stones: Analysis of 6600 Patients. *J Endourol*, 2018. 32: 371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482379/>
336. Xu, B., et al. Meta-analysis of the efficacy of sexual intercourse for distal ureteric stones. *J Int Med Res*, 2019. 47: 497.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621491/>
337. Skolarikos, A., et al. Indications, prediction of success and methods to improve outcome of shock wave lithotripsy of renal and upper ureteral calculi. *Arch Ital Urol Androl*, 2010. 82: 56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20593724/>
338. Cui, X., et al. Comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy and ureterscopic lithotripsy for treating large proximal ureteral stones: a meta-analysis. *Urology*, 2015. 85: 748.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681251/>
339. Ishii, H., et al. Outcomes of Systematic Review of Ureterscopy for Stone Disease in the Obese and Morbidly Obese Population. *J Endourol*, 2016. 30: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26415049/>
340. Drake, T., et al. What are the Benefits and Harms of Ureterscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 772.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456350/>
341. Han, D.S., et al. The Durability of Active Surveillance in Patients with Asymptomatic Kidney Stones: A Systematic Review. *J Endourol*, 2019. 33: 598.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31044612/>

342. Inci, K., et al. Prospective long-term followup of patients with asymptomatic lower pole caliceal stones. *J Urol*, 2007. 177: 2189.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509315/>
343. Brandt, B., et al. Painful caliceal calculi. The treatment of small nonobstructing caliceal calculi in patients with symptoms. *Scand J Urol Nephrol*, 1993. 27: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8493473/>
344. Burgher, A., et al. Progression of nephrolithiasis: long-term outcomes with observation of asymptomatic calculi. *J Endourol*, 2004. 18: 534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333216/>
345. Hubner, W., et al. Treatment of caliceal calculi. *Br J Urol*, 1990. 66: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2393803/>
346. Keeley, F.X., Jr., et al. Preliminary results of a randomized controlled trial of prophylactic shock wave lithotripsy for small asymptomatic renal calyceal stones. *BJU Int*, 2001. 87: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121982/>
347. Glowacki, L.S., et al. The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol*, 1992. 147: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1732583/>
348. Collins, J.W., et al. Is there a role for prophylactic shock wave lithotripsy for asymptomatic calyceal stones? *Curr Opin Urol*, 2002. 12: 281.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12072647/>
349. Rebuck, D.A., et al. The natural history of renal stone fragments following ureteroscopy. *Urology*, 2011. 77: 564.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109293/>
350. Andersson, L., et al. Small renal caliceal calculi as a cause of pain. *J Urol*, 1983. 130: 752.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6887409/>
351. Mee, S.L., et al. Small caliceal stones: is extracorporeal shock wave lithotripsy justified? *J Urol*, 1988. 139: 908.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3361660/>
352. Argyropoulos, A.N., et al. Evaluation of outcome following lithotripsy. *Curr Opin Urol*, 2010. 20: 154.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898239/>
353. Srisubut, A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 11: CD007044.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25418417/>
354. Sahinkanat, T., et al. Evaluation of the effects of relationships between main spatial lower pole calyceal anatomic factors on the success of shock-wave lithotripsy in patients with lower pole kidney stones. *Urology*, 2008. 71: 801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279941/>
355. Danuser, H., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of lower calyx calculi: how much is treatment outcome influenced by the anatomy of the collecting system? *Eur Urol*, 2007. 52: 539.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400366/>
356. Preminger, G.M. Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy. *Urol Res*, 2006. 34: 108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16463145/>
357. Zheng, C., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus retrograde intrarenal surgery for treatment for renal stones 1-2 cm: a meta-analysis. *Urolithiasis*, 2015. 43: 549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26211003/>
358. Zheng, C., et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal stones >2 cm: a meta-analysis. *Urol Int*, 2014. 93: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25170589/>
359. Karakoyunlu, N., et al. A comparison of standard PCNL and staged retrograde FURS in pelvis stones over 2 cm in diameter: a prospective randomized study. *Urolithiasis*, 2015. 43: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25838180/>
360. Donaldson, J.F., et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol*, 2015. 67: 612.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449204/>
361. Kumar, A., et al. A prospective, randomized comparison of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery and miniperc for treatment of 1 to 2 cm radiolucent lower calyceal renal calculi: a single center experience. *J Urol*, 2015. 193: 160.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066869/>

362. Sener, N.C., et al. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and flexible ureterorenoscopy for lower pole stones smaller than 1 cm. *Urolithiasis*, 2014. 42: 127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220692/>
363. Manikandan, R., et al. Do anatomic factors pose a significant risk in the formation of lower pole stones? *Urology*, 2007. 69: 620.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17445636/>
364. De, S., et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 67: 125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064687/>
365. Sener, N.C., et al. Asymptomatic lower pole small renal stones: shock wave lithotripsy, flexible ureteroscopy, or observation? A prospective randomized trial. *Urology*, 2015. 85: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440816/>
366. Kumar, A., et al. A Prospective Randomized Comparison Between Shock Wave Lithotripsy and Flexible Ureterorenoscopy for Lower Caliceal Stones ≤ 2 cm: A Single-Center Experience. *J Endourol*, 2015. 29: 575.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25203489/>
367. Mi, Y., et al. Flexible ureterorenoscopy (F-URS) with holmium laser versus extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for treatment of renal stone < 2 cm: a meta-analysis. *Urolithiasis*, 2016. 44: 353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530230/>
368. Zhang, W., et al. Retrograde Intrarenal Surgery Versus Percutaneous Nephrolithotomy Versus Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Treatment of Lower Pole Renal Stones: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Endourol*, 2015. 29: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25531986/>
369. Junbo, L., et al. Retrograde Intrarenal Surgery vs. Percutaneous Nephrolithotomy vs. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Lower Pole Renal Stones 10-20 mm : A Meta-analysis and Systematic Review. *Urol J*, 2019. 16: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604405/>
370. Tsai, S.H., et al. Comparison of the efficacy and safety of shockwave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, percutaneous nephrolithotomy, and minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020. 99: e19403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150088/>
371. Zhang, H., et al. Comparison of the Efficacy of Ultra-Mini PCNL, Flexible Ureteroscopy, and Shock Wave Lithotripsy on the Treatment of 1-2 cm Lower Pole Renal Calculi. *Urol Int*, 2019. 102: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352443/>
372. Kallidonis, P., et al. Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Percutaneous Nephrolithotomy, Retrograde Intrarenal Surgery and Shock Wave Lithotripsy for Lower Pole Renal Stones Less Than 2 cm in Maximum Diameter. *J Urol*, 2020. 204: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150506/>
373. Barone, B., et al. Retrograde intra renal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for renal stones > 2 cm. A systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nefrol*, 2020. 72: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083423/>
374. Torricelli, F.C.M., et al. Renal Stone Features Are More Important Than Renal Anatomy to Predict Shock Wave Lithotripsy Outcomes: Results from a Prospective Study with CT Follow-Up. *J Endourol*, 2020. 34: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595801/>
375. Madbouly, K., et al. Impact of lower pole renal anatomy on stone clearance after shock wave lithotripsy: fact or fiction? *J Urol*, 2001. 165: 1415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342888/>
376. Abdelhamid, M., et al. A Prospective Evaluation of High-Resolution CT Parameters in Predicting Extracorporeal Shockwave Lithotripsy Success for Upper Urinary Tract Calculi. *J Endourol*, 2016. 30: 1227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27597174/>
377. Gupta, N.P., et al. Infundibulopelvic anatomy and clearance of inferior caliceal calculi with shock wave lithotripsy. *J Urol*, 2000. 163: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604306/>
378. Torricelli, F.C., et al. Impact of renal anatomy on shock wave lithotripsy outcomes for lower pole kidney stones: results of a prospective multifactorial analysis controlled by computerized tomography. *J Urol*, 2015. 193: 2002.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524240/>
379. Sumino, Y., et al. Predictors of lower pole renal stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 2002. 168: 1344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352389/>

380. Chiong, E., et al. Randomized controlled study of mechanical percussion, diuresis, and inversion therapy to assist passage of lower pole renal calculi after shock wave lithotripsy. *Urology*, 2005. 65: 1070.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15922429/>
381. Chan, L.H., et al. Primary SWL Is an Efficient and Cost-Effective Treatment for Lower Pole Renal Stones Between 10 and 20 mm in Size: A Large Single Center Study. *J Endourol*, 2017. 31: 510.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355100/>
382. Hyams, E.S., et al. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multi-institutional experience. *J Endourol*, 2010. 24: 1583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20629566/>
383. Riley, J.M., et al. Retrograde ureteroscopy for renal stones larger than 2.5 cm. *J Endourol*, 2009. 23: 1395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694527/>
384. Akman, T., et al. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolithotripsy for the management of 2-4 cm stones: a matched-pair analysis. *BJU Int*, 2012. 109: 1384.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22093679/>
385. Assimos, D.G., et al. The role of open stone surgery since extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol*, 1989. 142: 263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746742/>
386. Segura, J.W. Current surgical approaches to nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1990. 19: 919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2081519/>
387. Honeck, P., et al. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. *J Endourol*, 2009. 23: 1209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19538063/>
388. Bichler, K.H., et al. Indications for open stone removal of urinary calculi. *Urol Int*, 1997. 59: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9392057/>
389. Paik, M.L., et al. Is there a role for open stone surgery? *Urol Clin North Am*, 2000. 27: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10778474/>
390. Alivizatos, G., et al. Is there still a role for open surgery in the management of renal stones? *Curr Opin Urol*, 2006. 16: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16479213/>
391. Basiri, A., et al. Comparison of safety and efficacy of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in patients with renal pelvic stones: a randomized clinical trial. *Urol J*, 2014. 11: 1932.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25433470/>
392. Prakash, J., et al. Retroperitoneoscopic versus open mini-incision ureterolithotomy for upper- and mid-ureteric stones: a prospective randomized study. *Urolithiasis*, 2014. 42: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24272062/>
393. Al-Hunayan, A., et al. Management of solitary renal pelvic stone: laparoscopic retroperitoneal pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol*, 2011. 25: 975.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612433/>
394. Skolarikos, A., et al. Laparoscopic urinary stone surgery: an updated evidence-based review. *Urol Res*, 2010. 38: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20396871/>
395. Giedelman, C., et al. Laparoscopic anastrophic nephrolithotomy: developments of the technique in the era of minimally invasive surgery. *J Endourol*, 2012. 26: 444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22142215/>
396. Wang, X., et al. Laparoscopic pyelolithotomy compared to percutaneous nephrolithotomy as surgical management for large renal pelvic calculi: a meta-analysis. *J Urol*, 2013. 190: 888.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454154/>
397. Singh, V., et al. Prospective randomized comparison of retroperitoneoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for solitary large pelvic kidney stones. *Urol Int*, 2014. 92: 392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135482/>
398. Kumar, A., et al. A Prospective Randomized Comparison Between Laparoscopic Ureterolithotomy and Semirigid Ureteroscopy for Upper Ureteral Stones >2 cm: A Single-Center Experience. *J Endourol*, 2015. 29: 1248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25177768/>
399. Torricelli, F.C., et al. Semi-rigid ureteroscopic lithotripsy versus laparoscopic ureterolithotomy for large upper ureteral stones: a meta - analysis of randomized controlled trials. *Int Braz J Urol*, 2016. 42: 645.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564273/>

400. Hossein, S.M., et al. Stented Versus Stentless Laparoscopic Ureterolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparo Adv Surg Tech*, 2017. 27: 1269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631946/>
401. Mao, T., et al. Efficacy and safety of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of large renal stones: a meta-analysis. *J Int Med Res*, 2021. 49: 300060520983136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472474/>
402. Xiao, Y., et al. Perioperative and long-term results of retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: a single-center randomized controlled trial. *World J Urol*, 2019. 37: 1441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361956/>
403. Muller, P.F., et al. Robotic stone surgery - Current state and future prospects: A systematic review. *Arab J Urol*, 2018. 16: 357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30140470/>
404. Coptcoat, M.J., et al. The steinstrasse: a legacy of extracorporeal lithotripsy? *Eur Urol*, 1988. 14: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3360043/>
405. Lucio, J., 2nd, et al. Steinstrasse predictive factors and outcomes after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Int Braz J Urol*, 2011. 37: 477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21888699/>
406. Moursy, E., et al. Tamsulosin as an expulsive therapy for steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol*, 2010. 44: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20560802/>
407. Resim, S., et al. Role of tamsulosin in treatment of patients with steinstrasse developing after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology*, 2005. 66: 945.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16286100/>
408. Rabbani, S.M. Treatment of steinstrasse by transureteral lithotripsy. *Urol J*, 2008. 5: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18592460/>
409. Chew, B.H., et al. Natural History, Complications and Re-Intervention Rates of Asymptomatic Residual Stone Fragments after Uteroscopy: a Report from the EDGE Research Consortium. *J Urol*, 2016. 195: 982.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26585680/>
410. Candau, C., et al. Natural history of residual renal stone fragments after ESWL. *Eur Urol*, 2000. 37: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671779/>
411. Olvera-Posada, D., et al. Natural History of Residual Fragments After Percutaneous Nephrolithotomy: Evaluation of Factors Related to Clinical Events and Intervention. *Urology*, 2016. 97: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27421779/>
412. Portis, A.J., et al. Confident intraoperative decision making during percutaneous nephrolithotomy: does this patient need a second look? *Urology*, 2008. 71: 218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308087/>
413. Tokas, T., et al. Uncovering the real outcomes of active renal stone treatment by utilizing noncontrast computer tomography: a systematic review of the current literature. *World J Urol*, 2017. 35: 897.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738806/>
414. Omar, M., et al. Contemporary Imaging Practice Patterns Following Uteroscopy for Stone Disease. *J Endourol*, 2015. 29: 1122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25963170/>
415. Rippel, C.A., et al. Residual fragments following ureteroscopic lithotripsy: incidence and predictors on postoperative computerized tomography. *J Urol*, 2012. 188: 2246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083650/>
416. Gokce, M.I., et al. Comparison of imaging modalities for detection of residual fragments and prediction of stone related events following percutaneous nephrolithotomy. *Int Braz J Urol*, 2015. 41: 86.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928513/>
417. Beck, E.M., et al. The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. *J Urol*, 1991. 145: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984100/>
418. El-Nahas, A.R., et al. Predictors of clinical significance of residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy for renal stones. *J Endourol*, 2006. 20: 870.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17144853/>
419. Buchholz, N.P., et al. Minor residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy: spontaneous clearance or risk factor for recurrent stone formation? *J Endourol*, 1997. 11: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9376838/>

420. McKnoulty, M., et al. Spontaneous renal fornix rupture in pregnancy and the post partum period: a systematic review of outcomes and management. *BMC Urology*, 2020. 20: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32753038/>
421. Tsai, Y.L., et al. Comparative study of conservative and surgical management for symptomatic moderate and severe hydronephrosis in pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007. 86: 1047.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17712643/>
422. Mokhmalji, H., et al. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2001. 165: 1088.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257644/>
423. Dai, J.C., et al. Nephrolithiasis in Pregnancy: Treating for Two. *Urology*, 2021. 151: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866511/>
424. Ngai, H.Y., et al. Double-J ureteric stenting in pregnancy: A single-centre experience from Iraq. *Arab J Urol*, 2013. 11: 148.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558073/>
425. Ishii, H., et al. Current status of ureteroscopy for stone disease in pregnancy. *Urolithiasis*, 2014. 42: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24374899/>
426. Teleb, M., et al. Definitive ureteroscopy and intracorporeal lithotripsy in treatment of ureteral calculi during pregnancy. *Arab J Urol*, 2014. 12: 299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019966/>
427. Ramachandra, M., et al. Safety and feasibility of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) during pregnancy: A review of literature. *Turk J Urol*, 2020. 46: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134719/>
428. Holmes, D.G., et al. Long-term complications related to the modified Indiana pouch. *Urology*, 2002. 60: 603.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12385916/>
429. Yang, W.J., et al. Long-term effects of ileal conduit urinary diversion on upper urinary tract in bladder cancer. *Urology*, 2006. 68: 324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904445/>
430. Assimos, D.G. Nephrolithiasis in patients with urinary diversion. *J Urol*, 1996. 155: 69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490901/>
431. Cohen, T.D., et al. Long-term incidence and risks for recurrent stones following contemporary management of upper tract calculi in patients with a urinary diversion. *J Urol*, 1996. 155: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490899/>
432. Deliveliotis, C., et al. Shockwave lithotripsy for urinary stones in patients with urinary diversion after radical cystectomy. *J Endourol*, 2002. 16: 717.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12542873/>
433. Ramachandra, M.N., et al. Challenges of Retrograde Ureteroscopy in Patients with Urinary Diversion: Outcomes and Lessons Learnt from a Systematic Review of Literature. *Urol Int*, 2018. 101: 249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614503/>
434. Stein, J.P., et al. Complications of the afferent antireflux valve mechanism in the Kock ileal reservoir. *J Urol*, 1996. 155: 1579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627827/>
435. Matlaga, B.R., et al. Computerized tomography guided access for percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol*, 2003. 170: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796641/>
436. Hensle, T.W., et al. Preventing reservoir calculi after augmentation cystoplasty and continent urinary diversion: the influence of an irrigation protocol. *BJU Int*, 2004. 93: 585.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008735/>
437. Raj, G.V., et al. The incidence of nephrolithiasis in patients with spinal neural tube defects. *J Urol*, 1999. 162: 1238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458475/>
438. Gros, D.A., et al. Urolithiasis in spina bifida. *Eur J Pediatr Surg*, 1998. 8 Suppl 1: 68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9926338/>
439. Kondo, A., et al. [Urolithiasis in those patients with myelodysplasia]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2003. 94: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12638200/>
440. Rendeli, C., et al. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst*, 2006. 22: 28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703967/>

441. Christman, M.S., et al. Morbidity and efficacy of ureteroscopic stone treatment in patients with neurogenic bladder. *J Urol*, 2013. 190: 1479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454151/>
442. Klingler, H.C., et al. Urolithiasis in allograft kidneys. *Urology*, 2002. 59: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11880067/>
443. Cheungpasitporn, W., et al. Incidence of kidney stones in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *World J Transplant*, 2016. 6: 790.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058231/>
444. Harper, J.M., et al. Risk factors for calculus formation in patients with renal transplants. *Br J Urol*, 1994. 74: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7921929/>
445. Challacombe, B., et al. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. *BJU Int*, 2005. 96: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042735/>
446. Rifaioglu, M.M., et al. Percutaneous management of stones in transplanted kidneys. *Urology*, 2008. 72: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18653217/>
447. Gupta, M., et al. Treatment of stones associated with complex or anomalous renal anatomy. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17678992/>
448. Minon Cifuentes, J., et al. Percutaneous nephrolithotomy in transplanted kidney. *Urology*, 1991. 38: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1887537/>
449. Wyatt, J., et al. Treatment outcomes for percutaneous nephrolithotomy in renal allografts. *J Endourol*, 2009. 23: 1821.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19814697/>
450. Lu, H.F., et al. Donor-gifted allograft urolithiasis: early percutaneous management. *Urology*, 2002. 59: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796274/>
451. Del Pizzo, J.J., et al. Ureteroscopic evaluation in renal transplant recipients. *J Endourol*, 1998. 12: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9607439/>
452. Basiri, A., et al. Ureteroscopic management of urological complications after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452057/>
453. Reeves, T., et al. Donor and post-transplant ureteroscopy for stone disease in patients with renal transplant: evidence from a systematic review. *Curr Opin Urol*, 2019. 29: 548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855381/>
454. Parkhomenko, E., et al. Percutaneous Management of Stone Containing Calyceal Diverticula: Associated Factors and Outcomes. *J Urol*, 2017. 198: 864.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483573/>
455. Bas, O., et al. Management of calyceal diverticular calculi: a comparison of percutaneous nephrolithotomy and flexible ureterorenoscopy. *Urolithiasis*, 2015. 43: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25249328/>
456. Gaur, D.D. Retroperitoneal endoscopic ureterolithotomy: our experience in 12 patients. *J Endourol*, 1993. 7: 501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8124346/>
457. Gaur, D.D., et al. Retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy. *J Urol*, 1994. 151: 927.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8126827/>
458. Locke, D.R., et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in horseshoe kidneys. *Urology*, 1990. 35: 407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2336770/>
459. Lavan, L., et al. Outcomes of ureteroscopy for stone disease in anomalous kidneys: a systematic review. *World J Urol*, 2020. 38: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101967/>
460. Chen, H., et al. No Wound for Stones <2 cm in Horseshoe Kidney: A Systematic Review of Comparative Studies. *Urol Int*, 2019. 103: 249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31096234/>
461. Salvi, M., et al. Active treatment of renal stones in pelvic ectopic kidney: systematic review of literature. *Minerva Urol Nefrol*, 2020. 72: 691.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298068/>
462. Gelet, A., et al. Endopyelotomy with the Acucise cutting balloon device. Early clinical experience. *Eur Urol*, 1997. 31: 389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187895/>

463. Faerber, G.J., et al. Retrograde treatment of ureteropelvic junction obstruction using the ureteral cutting balloon catheter. *J Urol*, 1997. 157: 454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996330/>
464. Berkman, D.S., et al. Treatment outcomes after endopyelotomy performed with or without simultaneous nephrolithotomy: 10-year experience. *J Endourol*, 2009. 23: 1409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694529/>
465. Nakada, S.Y., et al. Retrospective analysis of the effect of crossing vessels on successful retrograde endopyelotomy outcomes using spiral computerized tomography angiography. *J Urol*, 1998. 159: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400437/>
466. Skolarikos, A., et al. Ureteropelvic obstruction and renal stones: etiology and treatment. *Urolithiasis*, 2015. 43: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362543/>
467. Ward, J.B., et al. Pediatric Urinary Stone Disease in the United States: The Urologic Diseases in America Project. *Urology*, 2019. 129: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005657/>
468. Matlaga, B.R., et al. Epidemiologic insights into pediatric kidney stone disease. *Urol Res*, 2010. 38: 453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20967433/>
469. Alfandary, H., et al. Increasing Prevalence of Nephrolithiasis in Association with Increased Body Mass Index in Children: A Population Based Study. *J Urol*, 2018. 199: 1044.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061537/>
470. Novak, T.E., et al. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology*, 2009. 74: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428065/>
471. Bevil, M., et al. The Modern Metabolic Stone Evaluation in Children. *Urology*, 2017. 101: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838366/>
472. Kovacevic, L., et al. From hypercalciuria to hypocitraturia--a shifting trend in pediatric urolithiasis? *J Urol*, 2012. 188: 1623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910255/>
473. Cambareri, G.M., et al. National multi-institutional cooperative on urolithiasis in children: Age is a significant predictor of urine abnormalities. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26119451/>
474. Braun, D.A., et al. Prevalence of Monogenic Causes in Pediatric Patients with Nephrolithiasis or Nephrocalcinosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. 11: 664.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787776/>
475. Kant, A.K., et al. Contributors of water intake in US children and adolescents: associations with dietary and meal characteristics--National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Am J Clin Nutr*, 2010. 92: 887.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685949/>
476. Cogswell, M.E., et al. Vital signs: sodium intake among U.S. school-aged children - 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014. 63: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25211544/>
477. Clark, M.A., et al. Nutritional quality of the diets of US public school children and the role of the school meal programs. *J Am Diet Assoc*, 2009. 109: S44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19166672/>
478. Andrioli, V., et al. Infant nephrolithiasis and nephrocalcinosis: Natural history and predictors of surgical intervention. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 355 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28729176/>
479. Sas, D.J., et al. Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis. *Urolithiasis*, 2016. 44: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467033/>
480. Telli, O., et al. What happens to asymptomatic lower pole kidney stones smaller than 10 mm in children during watchful waiting? *Pediatr Nephrol*, 2017. 32: 853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28070668/>
481. Dos Santos, J., et al. Outcome Analysis of Asymptomatic Lower Pole Stones in Children. *J Urol*, 2016. 195: 1289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926554/>
482. Dincel, N., et al. Are small residual stone fragments really insignificant in children? *J Pediatr Surg*, 2013. 48: 840.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583144/>

483. Tian, D., et al. The efficacy and safety of adrenergic alpha-antagonists in treatment of distal ureteral stones in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*, 2017. 52: 360.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27837990/>
484. Barreto, L., et al. Medical and surgical interventions for the treatment of urinary stones in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 6: CD010784.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859007/>
485. Lu, P., et al. The clinical efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*, 2015. 43: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25721456/>
486. Dogan, H.S., et al. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 84 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812469/>
487. Alsagheer, G., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) monotherapy in children: Predictors of successful outcome. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 515 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457667/>
488. Zeng, G., et al. Treatment of renal stones in infants: comparing extracorporeal shock wave lithotripsy and mini-percutaneous nephrolithotomy. *Urol Res*, 2012. 40: 599.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22580634/>
489. Badawy, A.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment for urinary tract stones in children: outcome of 500 cases. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22350835/>
490. Jee, J.Y., et al. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric and adolescent urolithiasis. *Korean J Urol*, 2013. 54: 865.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24363869/>
491. Cevik, B., et al. Procedural sedation and analgesia for pediatric shock wave lithotripsy: a 10 year experience of single institution. *Urolithiasis*, 2018. 46: 363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642966/>
492. Kumar, A., et al. A Single Center Experience Comparing Miniperc and Shockwave Lithotripsy for Treatment of Radiopaque 1-2 cm Lower Caliceal Renal Calculi in Children: A Prospective Randomized Study. *J Endourol*, 2015. 29: 805.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25633506/>
493. Wang, H.H., et al. Shock wave lithotripsy vs ureteroscopy: variation in surgical management of kidney stones at freestanding children's hospitals. *J Urol*, 2012. 187: 1402.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341283/>
494. Jurkiewicz, B., et al. Ureterolithotripsy in a paediatric population: a single institution's experience. *Urolithiasis*, 2014. 42: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24368682/>
495. Elsheemy, M.S., et al. Holmium:YAG laser ureteroscopic lithotripsy for ureteric calculi in children: predictive factors for complications and success. *World J Urol*, 2014. 32: 985.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23979150/>
496. Ishii, H., et al. Ureteroscopy for stone disease in the paediatric population: a systematic review. *BJU Int*, 2015. 115: 867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25203925/>
497. Tanriverdi, O., et al. Comparison of ureteroscopic procedures with rigid and semirigid ureteroscopes in pediatric population: does the caliber of instrument matter? *Pediatr Surg Int*, 2010. 26: 733.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20521057/>
498. Dogan, H.S., et al. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multi-institutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turk Pediatr Urol Soc. *J Urol*, 2011. 186: 1035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784482/>
499. Gokce, M.I., et al. Effect of Pretesting on Success and Complication Rates of Ureterorenoscopy in Pediatric Population. *J Endourol*, 2016. 30: 850.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189236/>
500. Ellison, J.S., et al. Risk factors for repeat surgical intervention in pediatric nephrolithiasis: A Pediatric Health Information System database study. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 245 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580730/>
501. Unsal, A., et al. Retrograde intrarenal surgery in infants and preschool-age children. *J Pediatr Surg*, 2011. 46: 2195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22075358/>

502. Erkurt, B., et al. Treatment of renal stones with flexible ureteroscopy in preschool age children. *Urolithiasis*, 2014. 42: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24374900/>
503. Suliman, A., et al. Flexible ureterorenoscopy to treat upper urinary tract stones in children. *Urolithiasis*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30370467/>
504. Xiao, J., et al. Treatment of upper urinary tract stones with flexible ureteroscopy in children. *Can Urol Assoc J*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30169147/>
505. Tiryaki, T., et al. Ureteroscopy for treatment of ureteral stones in children: factors influencing the outcome. *Urology*, 2013. 81: 1047.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465154/>
506. Mokhless, I.A., et al. Retrograde intrarenal surgery monotherapy versus shock wave lithotripsy for stones 10 to 20 mm in preschool children: a prospective, randomized study. *J Urol*, 2014. 191: 1496.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679882/>
507. Saad, K.S., et al. Percutaneous Nephrolithotomy vs Retrograde Intrarenal Surgery for Large Renal Stones in Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Urol*, 2015. 194: 1716.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165587/>
508. Pelit, E.S., et al. Comparison of Mini-percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery in Preschool-aged Children. *Urology*, 2017. 101: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27818164/>
509. Bas, O., et al. Comparison of Retrograde Intrarenal Surgery and Micro-Percutaneous Nephrolithotomy in Moderately Sized Pediatric Kidney Stones. *J Endourol*, 2016. 30: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983791/>
510. Chen, Y., et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for pediatric patients with upper urinary stones: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368009/>
511. Cicekbilek, I., et al. Effect of percutaneous nephrolithotomy on renal functions in children: assessment by quantitative SPECT of (99m)Tc-DMSA uptake by the kidneys. *Ren Fail*, 2015. 37: 1118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067745/>
512. Celik, H., et al. Comparison of the results of pediatric percutaneous nephrolithotomy with different sized instruments. *Urolithiasis*, 2017. 45: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155829/>
513. Dombrovskiy, V., et al. Percutaneous Nephrolithotomy in Children: Analysis of Nationwide Hospitalizations and Short-Term Outcomes for the United States, 2001-2014. *J Endourol*, 2018. 32: 912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113212/>
514. Senocak, C., et al. Predictive factors of bleeding among pediatric patients undergoing percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*, 2018. 46: 383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28702679/>
515. Jones, P., et al. Role of Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy Techniques-Micro and Ultra-Mini PCNL (<15F) in the Pediatric Population: A Systematic Review. *J Endourol*, 2017. 31: 816.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28478724/>
516. Guven, S., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children in different age groups: data from the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. *BJU Int*, 2013. 111: 148.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22578216/>
517. Onal, B., et al. Factors affecting complication rates of percutaneous nephrolithotomy in children: results of a multi-institutional retrospective analysis by the Turkish pediatric urology society. *J Urol*, 2014. 191: 777.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24095906/>
518. Aghamir, S.M., et al. Comparing Bleeding Complications of Double and Single Access Totally Tubeless PCNL: Is It Safe to Obtain More Accesses? *Urol Int*, 2016. 96: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26021886/>
519. Iqbal, N., et al. Comparison of outcomes of tubed versus tubeless percutaneous nephrolithotomy in children: A single center study. *Turk J Urol*, 2018. 44: 56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29484229/>
520. Samad, L., et al. Does percutaneous nephrolithotomy in children cause significant renal scarring? *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947696/>

521. Modi, P.K., et al. Pediatric hospitalizations for upper urinary tract calculi: Epidemiological and treatment trends in the United States, 2001-2014. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 13 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28966022/>
522. Agrawal, V., et al. Laparoscopic management of pediatric renal and ureteric stones. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22498008/>
523. Srivastava, A., et al. Laparoscopic Ureterolithotomy in Children: With and Without Stent - Initial Tertiary Care Center Experience with More Than 1-Year Follow-Up. *Eur J Pediatr Surg*, 2017. 27: 150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878339/>
524. Lee, R.S., et al. Early results of robot assisted laparoscopic lithotomy in adolescents. *J Urol*, 2007. 177: 2306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509345/>
525. Dai, J.C., et al. National Trends in CT Utilization and Estimated CT-related Radiation Exposure in the Evaluation and Follow-up of Stone Patients. *Urology*, 2019. 133: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404583/>
526. Vassileva, J., et al. Radiation exposure of patients during endourological procedures: IAEA-SEGUR study. *J Radiol Prot*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33086202/>
527. Yecies, T., et al. Identifying and managing the risks of medical ionizing radiation in endourology. *Can J Urol*, 2018. 25: 9154.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524969/>
528. Jindal, T. The risk of radiation exposure to assisting staff in urological procedures: a literature review. *Urol Nurs*, 2013. 33: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23930446/>
529. Vassileva, J., et al. Radiation Exposure of Surgical Team During Endourological Procedures: International Atomic Energy Agency-South-Eastern European Group for Urolithiasis Research Study. *J Endourol*, 2021. 35: 574.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791856/>
530. Pierce, D.A., et al. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res*, 2000. 154: 178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931690/>
531. Preston, D.L., et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*, 2007. 168: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17722996/>
532. Pearce, M.S., et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2012. 380: 499.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22681860/>
533. Mathews, J.D., et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*, 2013. 346: f2360.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23694687/>
534. Berrington de Gonz lez, A., et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*, 2009. 169: 2071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008689/>
535. Brenner, D.J., et al. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*, 2007. 357: 2277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18046031/>
536. Wrixon, A.D. New ICRP recommendations. *J Radiol Prot*, 2008. 28: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18495983/>
537. Kim, C.H., et al. Are Urologists Performing Semi-rigid Ureteroscopic Lithotripsy Safe From Radiation Exposure? A Guidance to Reduce the Radiation Dose. *Urology*, 2016. 95: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27289024/>
538. Singh, V., et al. Prospective randomized comparison between fluoroscopy-guided ureteroscopy versus ureteroscopy with real-time ultrasonography for the management of ureteral stones. *Urol Ann*, 2016. 8: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057984/>
539. Mohey, A., et al. Fluoroless-ureteroscopy for definitive management of distal ureteral calculi: randomized controlled trial. *Can J Urol*, 2018. 25: 9205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524976/>
540. Subiela, J.D., et al. Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Fluoroless Ureteroscopy and Conventional Ureteroscopy in the Management of Ureteral and Renal Stones. *J Endourol*, 2021. 35: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33076706/>

541. Peng, L., et al. Fluoroless versus conventional ureteroscopy for urinary stones: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nephrol*, 2021. 73: 299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016033/>
542. Parks, J.H., et al. A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *J Urol*, 2002. 167: 1607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912373/>
543. Nayan, M., et al. Variations between two 24-hour urine collections in patients presenting to a tertiary stone clinic. *Can Urol Assoc J*, 2012. 6: 30.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22396364/>
544. Williams, J.C., Jr., et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis*, 2021. 49: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048172/>
545. Ferraz, R.R., et al. Preservation of urine samples for metabolic evaluation of stone-forming patients. *Urol Res*, 2006. 34: 329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16896690/>
546. Porowski, T., et al. Assessment of Lithogenic Risk in Children Based on a Morning Spot Urine Sample. *J Urol*, 2010. 184: 2103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850811/>
547. Coe, F.L., et al. Kidney stone disease. *J Clin Invest*, 2005. 115: 2598.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16200192/>
548. Norman, R.W., et al. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? *J Urol*, 1984. 132: 1137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6502804/>
549. Urine evaluation (in: Evaluation of the stone former), In: 2ND International Consultation on Stone Disease, H.M. Assimos D. Chew B. Hautmann R. Holmes R. Williams J. Wolf JS, Editor. 2007, Health Publications.
<https://www.researchgate.net/publication/260000334>
550. Hesse A, et al. Urinary Stones: Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence., In: Uric acid stones. 2002, S Karger AG.; Basel.
<https://www.karger.com/Article/Pdf/232951>
551. Tiselius, H.G. Standardized estimate of the ion activity product of calcium oxalate in urine from renal stone formers. *Eur Urol*, 1989. 16: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2714318/>
552. Ackermann, D., et al. Use of the computer program EQUIL to estimate pH in model solutions and human urine. *Urol Res*, 1989. 17: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2749945/>
553. Kavanagh, J.P., et al. Why does the Bonn Risk Index discriminate between calcium oxalate stone formers and healthy controls? *J Urol*, 2006. 175: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407047/>
554. Rodgers A.L., et al. JESS: What can it teach us?, In: Proceedings of Renal Stone Disease 1st Annual International Urolithiasis Research Symposium, 2-3 November 2006., A.P. Evan, Jr, Editor. 2007, American Institute of Physics: Melville, New York
<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2007AIPC..900..183R/abstract>
555. Hoppe, B., et al. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19104842/>
556. Sarica, K., et al. The effect of calcium channel blockers on stone regrowth and recurrence after shock wave lithotripsy. *Urol Res*, 2006. 34: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16463053/>
557. Fink, H.A., et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*, 2013. 158: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23546565/>
558. Borghi, L., et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol*, 1996. 155: 839.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583588/>
559. Bao, Y., et al. Water for preventing urinary stones. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: Cd004292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696340/>
560. Siener, R., et al. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int*, 2003. 63: 1037.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12631085/>

561. Wabner, C.L., et al. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol*, 1993. 149: 1405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8501777/>
562. Gettman, M.T., et al. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol*, 2005. 174: 590.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006907/>
563. Shuster, J., et al. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. *J Clin Epidemiol*, 1992. 45: 911.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1624973/>
564. Ferraro, P.M., et al. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. 8: 1389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23676355/>
565. Kocvara, R., et al. A prospective study of nonmedical prophylaxis after a first kidney stone. *BJU Int*, 1999. 84: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10468751/>
566. Hess, B., et al. Effects of a 'common sense diet' on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *Eur Urol*, 1999. 36: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10420035/>
567. Ebisuno, S., et al. Results of long-term rice bran treatment on stone recurrence in hypercalciuric patients. *Br J Urol*, 1991. 67: 237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1902388/>
568. Hiatt, R.A., et al. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. *Am J Epidemiol*, 1996. 144: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8659482/>
569. Dussol, B., et al. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. *Nephron Clin Pract*, 2008. 110: c185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18957869/>
570. Turney, B.W., et al. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol*, 2014. 29: 363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752465/>
571. Asplin, J.R. The management of patients with enteric hyperoxaluria. *Urolithiasis*, 2016. 44: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645872/>
572. Ferraro, P.M., et al. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. *Am J Kidney Dis*, 2016. 67: 400.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26463139/>
573. Fink, H.A., et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*, 2009. 56: 72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321253/>
574. Borghi, L., et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*, 2002. 346: 77.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11784873/>
575. Curhan, G.C., et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med*, 1997. 126: 497.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9092314/>
576. von Unruh, G.E., et al. Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15: 1567.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15153567/>
577. Harris, S.S., et al. Effects of Hydration and Calcium Supplementation on Urine Calcium Concentration in Healthy Postmenopausal Women. *J Am Coll Nutr*, 2015. 34: 340.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25856469/>
578. Coe F.M., et al. Hyperuricosuric calcium stone disease, In: *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*, F.M. Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, Editor. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
<https://www.geneeskundeboek.nl/kidney-stones-9789351529422>
579. Coe, F.L. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Adv Exp Med Biol*, 1980. 128: 439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7424690/>
580. Siener, R., et al. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res*, 2004. 12: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14742848/>

581. Madore, F., et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens*, 1998. 11: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9504449/>
582. Madore, F., et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32: 802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9820450/>
583. Pearle, M.S., et al., Medical management of urolithiasis. In: 2ND International Consultation on Stone Disease, ed. K.S. Denstedt J. 2008.
<https://www.researchgate.net/publication/260000334>
584. Barcelo, P., et al. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*, 1993. 150: 1761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8230497/>
585. Hofbauer, J., et al. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis--a prospective randomized study. *Br J Urol*, 1994. 73: 362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8199822/>
586. Ettinger, B., et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*, 1997. 158: 2069.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9366314/>
587. Lojanapiwat, B., et al. Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *Int Braz J Urol*, 2011. 37: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099273/>
588. Phillips, R., et al. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD010057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439475/>
589. Favus, M.J., et al. The effects of allopurinol treatment on stone formation on hyperuricosuric calcium oxalate stone-formers. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1980. 53: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6938003/>
590. Ettinger, B., et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med*, 1986. 315: 1386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3534570/>
591. Smith, M.J. Placebo versus allopurinol for renal calculi. *J Urol*, 1977. 117: 690.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/875139/>
592. Pearle, M.S., et al. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol*, 1999. 13: 679.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10608521/>
593. Cohen, T.D., et al. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol*, 1995. 154: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7776415/>
594. Coulthard, M.G., et al. The treatment of cystinuria with captopril. *Am J Kidney Dis*, 1995. 25: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7702068/>
595. Goldfarb, D.S., et al. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. 8: 1960.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23929928/>
596. Nouvenne, A., et al. New pharmacologic approach to patients with idiopathic calcium nephrolithiasis and high uricosuria: Febuxostat vs allopurinol. A pilot study. *Eur J Intern Med*, 2013. 24: e64.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01024479/full>
597. Jarrar, K., Boedeker, R. H. and Weidner, W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris)*, 1996. 30: 112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8766146/>
598. Ettinger, B., et al. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol*, 1988. 139: 679.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3280829/>
599. Prien, E.L., Sr., et al. Magnesium oxide-pyridoxine therapy for recurrent calcium oxalate calculi. *J Urol*, 1974. 112: 509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4414543/>
600. Pinheiro, V.B., et al. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Urology*, 2013. 82: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602798/>
601. Hoppe, B., et al. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int*, 2009. 75: 1264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19225556/>

602. Borghi, L., et al. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993. 22 Suppl 6: S78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7508066/>
603. Brocks, P., et al. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? *Lancet*, 1981. 2: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6113485/>
604. Mortensen, J.T., et al. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. *Int Urol Nephrol*, 1986. 18: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3533825/>
605. Laerum, E., et al. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. *Acta Med Scand*, 1984. 215: 383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6375276/>
606. Ohkawa, M., et al. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol*, 1992. 69: 571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1638340/>
607. Scholz, D., et al. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol*, 1982. 128: 903.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7176047/>
608. Nicar, M.J., et al. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. *J Urol*, 1984. 131: 430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6699979/>
609. Fernandez-Rodriguez, A., et al. [The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis]. *Actas Urol Esp*, 2006. 30: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16749588/>
610. Dolin, D.J., et al. Effect of cystine-binding thiol drugs on urinary cystine capacity in patients with cystinuria. *J Endourol*, 2005. 19: 429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15865542/>
611. Chow, G.K., et al. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol*, 1996. 156: 1576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8863541/>
612. Pak, C.Y., et al. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol*, 1986. 136: 1003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3534301/>
613. Tekin, A., et al. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. *J Urol*, 2001. 165: 2328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371943/>
614. Pedersen, S.A., et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*, 2018. 78: 673.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217346/>
615. Potteg rd, A., et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*, 2017. 282: 322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480532/>
616. Worcester, E.M., et al. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol*, 2008. 28: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18359393/>
617. Curhan, G.C., et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med*, 1993. 328: 833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8441427/>
618. Wolf, H., et al. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium oxalate stones? *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 1983. 20: 477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6361755/>
619. Johansson, G., et al. Effects of magnesium hydroxide in renal stone disease. *J Am Coll Nutr*, 1982. 1: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6764473/>
620. Khan, S.R., et al. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*, 1993. 149: 412.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8426432/>
621. Hesse, A., et al. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol*, 1999. 17: 308.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10552150/>
622. Silverberg, S.J., et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*, 1999. 341: 1249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10528034/>

623. Mollerup, C.L., et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ*, 2002. 325: 807.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12376441/>
624. Evan, A.E., et al. Histopathology and surgical anatomy of patients with primary hyperparathyroidism and calcium phosphate stones. *Kidney Int*, 2008. 74: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18449170/>
625. Rizzato, G., et al. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a prospective study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 1996. 13: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8893387/>
626. Garrelfs, S.F., et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*, 2021. 384: 1216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789010/>
627. Takei, K., et al. Oral calcium supplement decreases urinary oxalate excretion in patients with enteric hyperoxaluria. *Urol Int*, 1998. 61: 192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933846/>
628. Hoppe, B., et al. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. *Front Biosci*, 2003. 8: e437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12957811/>
629. Prezioso, D., et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl*, 2015. 87: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150027/>
630. Domrongkitchaiporn, S., et al. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39: 383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11840381/>
631. Maxwell A.P. Genetic renal abnormalities. *Medicine*, 2007. 35: 386.
[https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039\(07\)00109-0/fulltext](https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(07)00109-0/fulltext)
632. Dhayat, N.A., et al. Furosemide/Fludrocortisone Test and Clinical Parameters to Diagnose Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis in Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. 12: 1507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28775126/>
633. Oliveira, B., et al. Genetic, pathophysiological, and clinical aspects of nephrocalcinosis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016. 311: F1243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605580/>
634. Gambaro, G., et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol*, 2016. 29: 715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27456839/>
635. Mandel, N.S., et al. Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. *J Urol*, 1989. 142: 1516.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2585627/>
636. Cameron, M.A., et al. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17678984/>
637. Kim, S., et al. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*, 2017. 70: 173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410765/>
638. Millman, S., et al. Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*, 1982. 22: 366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7176335/>
639. Pak, C.Y., et al. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. *Urology*, 2002. 60: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12429297/>
640. Chou, Y.H., et al. Clinical study of ammonium acid urate urolithiasis. *Kaohsiung J Med Sci*, 2012. 28: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531304/>
641. Wagner, C.A., et al. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol*, 2010. 23 Suppl 16: S165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170875/>
642. Miano, R., et al. Stones and urinary tract infections. *Urol Int*, 2007. 79 Suppl 1: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17726350/>
643. Rodman J.S., et al. Diagnosis and treatment of uric acid calculi., In: *Kidney Stones. Medical and Surgical Management*, F.M. Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM., Editor. 1996, Lippincott- Raven: Philadelphia.
<https://www.geneeskundeboek.nl/kidney-stones-9789351529422>

644. Low, R.K., et al. Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*, 1997. 24: 135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9048857/>
645. Shekarraz, B., et al. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol*, 2002. 168: 1307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352383/>
646. Wilcox, W.R., et al. Solubility of uric acid and monosodium urate. *Med Biol Eng*, 1972. 10: 522.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5074854/>
647. Mattle, D., et al. Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate--a critical review. *Urol Res*, 2005. 33: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15875173/>
648. Marchini, G.S., et al. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *J Urol*, 2013. 189: 1334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23022002/>
649. Kramer, G., et al. Role of bacteria in the development of kidney stones. *Curr Opin Urol*, 2000. 10: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10650513/>
650. Gettman, M.T., et al. Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. *J Endourol*, 1999. 13: 653.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10608517/>
651. Bichler, K.H., et al. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents*, 2002. 19: 488.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12135839/>
652. Carpentier, X., et al. Relationships between carbonation rate of carbapatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. *Urology*, 2009. 73: 968.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394492/>
653. Thompson, R.B., et al. Bacteriology of infected stones. *Urology*, 1973. 2: 627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4587909/>
654. McLean, R.J., et al. The ecology and pathogenicity of urease-producing bacteria in the urinary tract. *Crit Rev Microbiol*, 1988. 16: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3053050/>
655. Wong H.Y., et al. Medical management and prevention of struvite stones, in *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*, Coe F.M., Pak C.Y.C., Parks J.H., Preminger G.M., Editors. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.
<https://www.geneeskundeboek.nl/kidney-stones-9789351529422>
656. Wall, I., et al. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. *Urol Int*, 1990. 45: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2288050/>
657. Griffith, D.P., et al. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur Urol*, 1991. 20: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1726639/>
658. Williams, J.J., et al. A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med*, 1984. 311: 760.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6472365/>
659. Milliner, D.S., et al. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*, 1993. 68: 241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8474265/>
660. Prot-Bertoye, C., et al. CKD and Its Risk Factors among Patients with Cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol : CJASN*, 2015. 10: 842.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25717071/>
661. Kum, F., et al. Hypertension and renal impairment in patients with cystinuria: findings from a specialist cystinuria centre. *Urolithiasis*, 2019. 47: 357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805669/>
662. Rogers, A., et al. Management of cystinuria. *Urol Clin North Am*, 2007. 34: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17678985/>
663. Dello Strologo, L., et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13: 2547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12239244/>
664. Lee, W.S., et al. Cloning and chromosomal localization of a human kidney cDNA involved in cystine, dibasic, and neutral amino acid transport. *J Clin Invest*, 1993. 91: 1959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8486766/>
665. Knoll, T., et al. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol*, 2005. 20: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15602663/>

666. Finocchiaro, R., et al. Usefulness of cyanide-nitroprusside test in detecting incomplete recessive heterozygotes for cystinuria: a standardized dilution procedure. *Urol Res*, 1998. 26: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9879820/>
667. Nakagawa, Y., et al. Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol*, 2000. 164: 1481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025687/>
668. Fjellstedt, E., et al. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. *Urol Res*, 2001. 29: 303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11762791/>
669. Ng, C.S., et al. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol*, 1999. 13: 647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10608516/>
670. Biyani, C.S., et al. Cystinuria—diagnosis and management. *EAU-EBU Update Series* 2006. 4: 175.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871259206000384>
671. Runolfsson, H.L., et al. Urinary 2,8-dihydroxyadenine excretion in patients with adenine phosphoribosyltransferase deficiency, carriers and healthy control subjects. *Mol Genet Metab*, 2019. 128: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378568/>
672. Edvardsson, V.O., et al. Comparison of the effect of allopurinol and febuxostat on urinary 2,8-dihydroxyadenine excretion in patients with Adenine phosphoribosyltransferase deficiency (APRTd): A clinical trial. *Eur J Intern Med*, 2018. 48: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241594/>
673. Matlaga, B.R., et al. Drug-induced urinary calculi. *Rev Urol*, 2003. 5: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985842/>
674. Beltrami, P., et al. The endourological treatment of renal matrix stones. *Urol Int*, 2014. 93: 394.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969358/>
675. Nakagawa, Y., et al. A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. *Clin Chim Acta*, 1999. 289: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556653/>
676. Lombardo, R., et al. What are the benefits and harms of scheduled follow-up for patients who undergo definitive treatment of upper urinary tract stone disease? PROSPERO, 2020.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=205739
677. Schwartz, B.F., et al. The vesical calculus. *Urol Clin North Am*, 2000. 27: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10778475/>
678. Kum, F., et al. Do stones still kill? An analysis of death from stone disease 1999-2013 in England and Wales. *BJU Int*, 2016. 118: 140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765522/>
679. Ramello, A., et al. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol*, 2000. 13 Suppl 3: S45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11132032/>
680. Halstead, S.B. Epidemiology of bladder stone of children: precipitating events. *Urolithiasis*, 2016. 44: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559057/>
681. Takasaki, E., et al. Chemical compositions of 300 lower urinary tract calculi and associated disorders in the urinary tract. *Urol Int*, 1995. 54: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7538235/>
682. Naqvi, S.A., et al. Bladder stone disease in children: clinical studies. *J Pak Med Assoc*, 1984. 34: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6429380/>
683. Philippou, P., et al. The management of bladder lithiasis in the modern era of endourology. *Urology*, 2012. 79: 980.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119259/>
684. Lal, B., et al. Childhood bladder stones-an endemic disease of developing countries. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2015. 27: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182729/>
685. Douenias, R., et al. Predisposing factors in bladder calculi: Review of 100 cases. *Urology*, 1991. 37: 240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2000681/>
686. Smith, J.M., et al. Vesical stone: the clinical features of 652 cases. *Irish Med J*, 1975. 68: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1112692/>
687. Millan-Rodriguez, F., et al. Urodynamic findings before and after noninvasive management of bladder calculi. *BJU International*, 2004. 93: 1267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15180620/>
688. Yang, X., et al. The value of respective urodynamic parameters for evaluating the occurrence of complications linked to benign prostatic enlargement. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 1761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811567/>

689. Childs, M.A., et al. Pathogenesis of bladder calculi in the presence of urinary stasis. *J Urol*, 2013. 189: 1347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159588/>
690. Krambeck, A.E., et al. Experience with more than 1,000 holmium laser prostate enucleations for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2010. 183: 1105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092844/>
691. Mebust, W.K., et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. a cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. 1989. *J Urol*, 2002. 167: 999.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11908420/>
692. Chen, Y., et al. Bladder stone incidence in persons with spinal cord injury: Determinants and trends, 1973-1996. *Urology*, 2001. 58: 665.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711333/>
693. Hall, M.K., et al. Renal calculi in spinal cord-injured patient: association with reflux, bladder stones, and foley catheter drainage. *Urology*, 1989. 34: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2789449/>
694. DeVivo, M.J., et al. The risk of bladder calculi in patients with spinal cord injuries. *Archives of Internal Medicine*, 1985. 145: 428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3977510/>
695. Kohler-Ockmore, J., et al. Long-term catheterization of the bladder: prevalence and morbidity. *Br J Urol*, 1996. 77: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8814836/>
696. Bansal, A., et al. Prospective randomized comparison of three endoscopic modalities used in treatment of bladder stones. *Urologia*, 2016. 83: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103095/>
697. Kawahara, T., et al. Correlation between the operation time using two different power settings of a Ho: YAG laser: laser power doesn't influence lithotripsy time. *BMC Res Notes*, 2013. 6: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23510531/>
698. Liu, G., et al. Minimally invasive percutaneous suprapubic cystolithotripsy: An effective treatment for bladder stones with urethral strictures. *Int J Clin Exp Med*, 2016. 9: 19907.
<https://www.researchgate.net/publication/310511853>
699. Soliman, N.A., et al. Endemic bladder calculi in children. *Pediatr Nephrol*, 2017. 32: 1489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27848095/>
700. Aurora, A.L., et al. Bladder stone disease of childhood. II. A clinico-pathological study. *Acta Paediatr Scand*, 1970. 59: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5447682/>
701. Valyasevi, A., et al. Studies of bladder stone disease in Thailand. VI. Urinary studies in children, 2-10 years old, resident in a hypo- and hyperendemic area. *Am J Clin Nutr*, 1967. 20: 1362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6074673/>
702. Al-Marhoon, M.S., et al. Comparison of Endourological and Open Cystolithotomy in the Management of Bladder Stones in Children. *J Urol*, 2009. 181: 2684.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19375100/>
703. Linsenmeyer, M.A., et al. Accuracy of bladder stone detection using abdominal x-ray after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 2004. 27: 438.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15648797/>
704. Bakin, S., et al. Accuracy of ultrasound versus computed tomography urogram in detecting urinary tract calculi. *Med J Malaysia*, 2015. 70: 238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358021/>
705. Ahmed, F.O., et al. A comparison between transabdominal ultrasonographic and cystourethroscopy findings in adult Sudanese patients presenting with haematuria. *Int Urol Nephrol*, 2014. 47: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25374263/>
706. Babjuk, M., et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), in European Association of Urology Guidelines 2022 edition. 2022, The European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
707. Johnson, E.K., et al. Are stone protocol computed tomography scans mandatory for children with suspected urinary calculi? *Urology*, 2011. 78: 662.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21722946/>
708. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Publication 103, 2007. 37: 2.
<https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103>

709. O'Connor, R.C., et al. Nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia in men with bladder calculi. *Urology*, 2002. 60: 288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137828/>
710. Lopez, J.R., et al. Irrigating solutions in bladder stone dissolution. *Drug Intell Clin Pharm*, 1987. 21: 872.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3678056/>
711. Rattan, K.N., et al. Catheterless and drainless open suprapubic cystolithotomy in children: A safe procedure. *Pediatric Surgery International*, 2006. 22: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16416282/>
712. Ullah, S., et al. Comparison of open vesicolithotomy and cystolitholapaxy. *Pak J Med Sci*, 2007. 23: 47.
<https://www.researchgate.net/publication/286561704>
713. Singh, K.J., et al. Comparison of three different endoscopic techniques in management of bladder calculi. *Indian J Urol*, 2011. 27: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21716932/>
714. Ozdemir A.T, et al. Randomized comparison of the transurethral use of nephroscope via amplatz sheath with cystoscope in transurethral cystolithotripsy of bladder stones in male patients. *J Endourol*, 2012. 26: A142.
715. Ener, K., et al. The randomized comparison of two different endoscopic techniques in the management of large bladder stones: Transurethral use of nephroscope or cystoscope? *J Endourol*, 2009. 23: 1151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19530944/>
716. Wu, J.H., et al. Combined usage of Ho:YAG laser with monopolar resectoscope in the treatment of bladder stone and bladder outlet obstruction. *Pak J Med Sci*, 2014. 30: 908.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097543/>
717. Halis, F., et al. The comparison of percutaneous and transurethral cystolithotripsy methods simultaneously performed with Transurethral Resection of Prostate in patients with BPH and bladder stone. *Kuwait Med J*, 2019. 51: 189.
<https://acikerisim.sakarya.edu.tr/handle/20.500.12619/7152>
718. Razvi, H.A., et al. Management of Vesical Calculi: Comparison of Lithotripsy Devices. *J Endourol*, 1996. 10: 559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8972793/>
719. Ercil, H., et al. Comparison of Ho:Yag laser and pneumatic lithotripsy combined with transurethral prostatectomy in high burden bladder stones with benign prostatic hyperplasia. *Asian J Surg*, 2016. 39: 238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25937584/>
720. Javanmard, B., et al. Surgical Management of Vesical Stones in Children: A Comparison Between Open Cystolithotomy, Percutaneous Cystolithotomy and Transurethral Cystolithotripsy With Holmium-YAG Laser. *J Lasers Med Sci*, 2018. 9: 183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809329/>
721. Gangkak, G., et al. Pneumatic cystolithotripsy versus holmium:yag laser cystolithotripsy in the treatment of pediatric bladder stones: a prospective randomized study. *Pediatric Surgery International*, 2016. 32: 609.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26879752/>
722. Ali, M., et al. Shock wave lithotripsy versus endoscopic cystolitholapaxy in the management of patients presenting with calcular acute urinary retention: a randomised controlled trial. *World J Urol*, 2019. 37: 879.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105456/>
723. Deswanto, I.A., et al. Management of bladder stones: The move towards non-invasive treatment. *Med J Indonesia*, 2017. 26: 128.
<https://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/1602>
724. Bhatia, V., et al. A comparative study of cystolithotripsy and extracorporeal shock wave therapy for bladder stones. *Int Urol Nephrol*, 1994. 26: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8026920/>
725. Rizvi, S.A., et al. Management of pediatric urolithiasis in Pakistan: experience with 1,440 children. *J Urol*, 2003. 169: 634.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544331/>
726. Autorino, R., et al. Perioperative Outcomes of Robotic and Laparoscopic Simple Prostatectomy: A European-American Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 86.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25484140/>
727. Matei, D.V., et al. Robot-assisted simple prostatectomy (RASP): does it make sense? *BJU Int*, 2012. 110: E972.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22607242/>
728. Philippou, P., et al. Prospective comparative study of endoscopic management of bladder lithiasis: Is prostate surgery a necessary adjunct? *Urology*, 2011. 78: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296391/>

729. Guo, R.Q., et al. Correlation of benign prostatic obstruction-related complications with clinical outcomes in patients after transurethral resection of the prostate. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017. 33: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254117/>
730. Romero-Otero, J., et al. Analysis of Holmium Laser Enucleation of the Prostate in a High-Volume Center: The Impact of Concomitant Holmium Laser Cystolitholapaxy. *J Endourol*, 2019. 33: 564.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773913/>
731. Tangpaitoon, T., et al. Does Cystolitholapaxy at the Time of Holmium Laser Enucleation of the Prostate Affect Outcomes? *Urology*, 2017. 99: 192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637344/>
732. Romero-Otero, J., et al. Critical analysis of a multicentric experience with holmium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia: outcomes and complications of 10 years of routine clinical practice. *BJU Int*, 2020. 126: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020749/>
733. Ord, J., et al. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients. *J Urol*, 2003. 170: 1734.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532765/>
734. Bartel, P., et al. Bladder stones in patients with spinal cord injury: a long-term study. *Spinal Cord*, 2014. 52: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469146/>
735. Chen, H., et al. Can bladder irrigation reduce the morbidity of bladder stones in patients with spinal cord injury? *Open J Urol*, 2015. 5: 42.
<https://www.researchgate.net/publication/276500148>
736. Awad, S.A., et al. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. *British J Urol*, 1998. 81: 569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598629/>
737. Blyth, B., et al. Lithogenic properties of enterocystoplasty. *J Urol*, 1992. 148: 575.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1640525/>
738. Flood, H.D., et al. Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. *Neurourol Urodyn*, 1995. 14: 297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7581466/>
739. Hayashi, Y., et al. Review of 86 Patients With Myelodysplasia and Neurogenic Bladder Who Underwent Sigmoidocolocystoplasty and Were Followed More Than 10 Years. *J Urol*, 2006. 176: 1806.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945655/>
740. Husmann, D.A. Long-term complications following bladder augmentations in patients with spina bifida: Bladder calculi, perforation of the augmented bladder and upper tract deterioration. *Transl Androl Urol*, 2016. 5: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26904407/>
741. Nurse, D.E., et al. Stones in enterocystoplasties. *British J Urol*, 1996. 77: 684.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8689111/>
742. Shekariz, B., et al. Surgical complications of bladder augmentation: Comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. *Urology*, 2000. 55: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654908/>
743. Welk, B., et al. Population based assessment of enterocystoplasty complications in adults. *J Urol*, 2012. 188: 464.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704106/>
744. Zhang, H., et al. Bladder stone formation after sigmoidocolocystoplasty: Statistical analysis of risk factors. *J Pediatr Surg*, 2005. 40: 407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15750938/>
745. Szymanski K.M., et al. Additional Surgeries after Bladder Augmentation in Patients with Spina Bifida in the 21st Century. *J Urol*, 2020. 203: 1207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951496/>
746. DeFoor, W., et al. Bladder calculi after augmentation cystoplasty: Risk factors and prevention strategies. *J Urol*, 2004. 172: 1964.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540766/>
747. Hanna, M.K., et al. Challenges in salvaging urinary continence following failed bladder exstrophy repair in a developing country. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262536/>
748. Inouye, B.M., et al. Urologic complications of major genitourinary reconstruction in the exstrophyepispadias complex. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 680.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25082713/>

749. Lima, S.V.C., et al. Nonsecretory Intestincystoplasty: A 15-Year Prospective Study of 183 Patients. *J Urol*, 2008. 179: 1113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18206934/>
750. Metcalfe, P.D., et al. What is the Need for Additional Bladder Surgery After Bladder Augmentation in Childhood? *J Urol*, 2006. 176: 1801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945653/>
751. Novak, T.E., et al. Complications of Complex Lower Urinary Tract Reconstruction in Patients With Neurogenic Versus Nonneurogenic Bladder-Is There a Difference? *J Urol*, 2008. 180: 2629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951557/>
752. Surer, I., et al. Continent urinary diversion and the exstrophy-epispadias complex. *J Urol*, 2003. 169: 1102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576862/>
753. Palmer, L.S., et al. Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. *J Urol*, 1993. 150: 726.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8326634/>
754. Kronner, K.M., et al. Bladder calculi in the pediatric augmented bladder. *J Urol*, 1998. 160: 1096.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719284/>
755. Silver, R.I., et al. Urolithiasis in the exstrophy-epispadias complex. *The J Urol*, 1997. 158: 1322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258206/>
756. Ross, J.P.J., et al. Pediatric bladder augmentation - Panacea or Pandora's box? *Can Urol Assoc J*, 2020. 14: E251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977304/>
757. Kaefer, M., et al. Reservoir calculi: a comparison of reservoirs constructed from stomach and other enteric segments. *The J Urol*, 1998. 160: 2187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817364/>
758. Wang, K., et al. Complications after sigmoidocolocystoplasty: Review of 100 cases at one institution. *J Pediatr Surg*, 1999. 34: 1672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10591568/>
759. Wagstaff, K.E., et al. Blood and urine analysis in patients with intestinal bladders. *British J Urol*, 1991. 68: 311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1913074/>
760. Breda, A., et al. Percutaneous Cystolithotomy for Calculi in Reconstructed Bladders: Initial UCLA Experience. *J Urol*, 2010. 183: 1989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303534/>
761. Kisku, S., et al. Bladder calculi in the augmented bladder: A follow-up study of 160 children and adolescents. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 66.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819600/>
762. Szymanski, K.M., et al. Cutting for stone in augmented bladders - What is the risk of recurrence and is it impacted by treatment modality? *J Urol*, 2014. 191: 1375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24316089/>
763. Schlomer, B.J., et al. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 1043.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766857/>
764. Turk, T.M., et al. Incidence of urolithiasis in cystectomy patients after intestinal conduit or continent urinary diversion. *World J Urol*, 1999. 17: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10552149/>
765. Knap, M.M., et al. Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. *Scandinavian J Urol and Nephrology*, 2004. 38: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15204405/>
766. Arai, Y., et al. Orthotopic ileal neobladder in male patients: Functional outcomes of 66 cases. *Int J Urol*, 1999. 6: 388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10466450/>
767. Badawy, A.A., et al. Orthotopic diversion after cystectomy in women: A single-centre experience with a 10-year follow-up. *Arab J Urol*, 2011. 9: 267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579310/>
768. Ji, H., et al. Identification and management of emptying failure in male patients with orthotopic neobladders after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology*, 2010. 76: 644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573379/>
769. Madbouly, K. Large orthotopic reservoir stone burden: Role of open surgery. *Urol Ann*, 2010. 2: 96.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20981195/>

770. Miyake, H., et al. Experience with various types of orthotopic neobladder in Japanese men: Longterm follow-up. *Urol Int*, 2010. 84: 34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173366/>
771. Moeen, A.M., et al. Management of neobladder complications: endoscopy comes first. *Scandinavian J Urol*, 2017. 51: 146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28635567/>
772. Simon, J., et al. Neobladder emptying failure in males: incidence, etiology and therapeutic options. *J Urol*, 2006. 176: 1468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952662/>
773. Stein, J.P., et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: Experience with 209 patients. *J Urol*, 2004. 172: 584.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247737/>
774. Miyake, H., et al. Orthotopic sigmoid neobladder after radical cystectomy: Assessment of complications, functional outcomes and quality of life in 82 Japanese patients. *BJU International*, 2010. 106: 412.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19888974/>
775. Khalil, F., et al. Long-term follow-up after ileocaecal continent cutaneous urinary diversion (Mainz i pouch): A retrospective study of a monocentric experience. *Arab J Urol*, 2015. 13: 245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26609442/>
776. Marien, T., et al. Characterization of Urolithiasis in Patients Following Lower Urinary Tract Reconstruction with Intestinal Segments. *J Endourol*, 2017. 31: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27936931/>
777. Davis, W.B., et al. Percutaneous imaging-guided access for the treatment of calculi in continent urinary reservoirs. *CardioVasc Intervent Radiol*, 2002. 25: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11901429/>
778. Paez, E., et al. Percutaneous treatment of calculi in reconstructed bladder. *J Endourol*, 2007. 21: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17444782/>
779. La Vecchia, C., et al. Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. *Cancer Res*, 1991. 51: 629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1985779/>
780. Chung, S.-D., et al. A case-control study on the association between bladder cancer and prior bladder calculus. *BMC cancer*, 2013. 13: 117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23497224/>
781. Jhamb, M., et al. Urinary tract diseases and bladder cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Contr*, 2007. 18: 839. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17593531/>

8. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по мочекаменной болезни предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

9. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно могут отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по детской урологии

C. Radmayr (председатель), G. Bogaert, H.S. Dogan,
J.M. Nijman (вице-председатель), J. Quaedackers, Y.F.H. Rawashdeh,
M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül

Помощники в написании рекомендаций:
N. Bhatt, L.A. 't Hoen, A. Zachou

Отдел клинических рекомендаций: J.A. Darraugh

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: И.В. Казанская, А.Ю. Павлов

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	8
1.1.	Цель	8
1.2.	Состав рабочей группы	8
1.3.	Доступные публикации	8
1.4.	История публикаций	8
1.5.	Резюме по изменениям	8
2.	МЕТОДЫ	9
2.1.	Введение	9
2.2.	Рецензирование	9
3.	РЕКОМЕНДАЦИИ	10
3.1.	Фимоз	10
3.1.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	10
3.1.2.	Классификация	10
3.1.3.	Диагностика	10
3.1.4.	Лечение	10
3.1.5.	Осложнения	11
3.1.6.	Наблюдение	11
3.1.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению фимоза	11
3.2.	Лечение пациентов с неопущением яичка	12
3.2.1.	История вопроса	12
3.2.2.	Классификация	12
3.2.2.1.	Пальпируемые яички	12
3.2.2.2.	Непальпируемые яички	13
3.2.3.	Диагностика	13
3.2.3.1.	Анамнез	13
3.2.3.2.	Физикальное исследование	13
3.2.3.3.	Методы визуализации	13
3.2.4.	Лечение	13
3.2.4.1.	Лекарственная терапия	14
3.2.5.	Неопущение яичка и фертильность	17
3.2.6.	Неопущение яичка и рак	17
3.3.	Опухоли яичка у мальчиков препубертатного возраста	18
3.3.1.	Введение	18
3.2.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению неопущения яичек	18
3.3.2.	Клинические проявления	19
3.3.3.	Диагностика	19
3.3.4.	Лечение	19
3.3.5.	Варианты опухолей у мальчиков препубертатного возраста	20
3.3.6.	Наблюдение	21
3.3.7.	Врожденная гиперплазия надпочечников	21
3.4.	Гидроцеле	22
3.4.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	22
3.4.2.	Диагностика	22
3.4.3.	Лечение	22
3.4.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гидроцеле	23
3.5.	Острые заболевания мошонки у детей	23
3.5.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	23
3.5.2.	Диагностика	24
3.5.3.	Лечение	24

3.5.3.1.	Эпидидимит	24
3.5.3.2.	Перекрут яичка	25
3.5.3.3.	Хирургическое лечение	25
3.5.4.	Наблюдение	26
3.5.4.1.	Фертильность	26
3.5.4.2.	Субфертильность	26
3.5.4.3.	Уровень андрогенов	26
3.4.4.4.	Неразрешенные вопросы	26
3.6.	Гипоспадии	27
3.6.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	27
3.6.1.1.	Эпидемиология	27
3.6.2.	Факторы риска	27
3.6.3.	Классификация	27
3.6.4.	Диагностика	27
3.6.5.	Лечение	28
3.6.5.1.	Показания для реконструкции и цели лечения	28
3.6.5.2.	Гормональная терапия в предоперационном периоде	28
3.6.5.3.	Возраст проведения операции	29
3.6.5.4.	Искривление полового члена	29
3.6.5.5.	Реконструкция уретры	29
3.6.5.6.	Повторные пластики гипоспадий	29
3.6.5.7.	Реконструкция полового члена после формирования неоуретры	30
3.6.5.8.	Отток мочи и перевязка раны	30
3.6.5.9.	Результаты	30
3.6.6.	Наблюдение	31
3.6.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гипоспадии	31
3.7.	Врожденное искривление полового члена	32
3.7.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	32
3.7.2.	Диагностика	32
3.7.3.	Лечение	32
3.7.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению врожденного искривления полового члена	33
3.8.	Варикоцеле у детей и подростков	33
3.8.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	33
3.8.2.	Классификация	33
3.8.3.	Диагностика	34
3.8.4.	Лечение	34
3.8.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению варикоцеле	35
3.9.	Инфекции мочевыводящих путей у детей	36
3.9.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	36
3.9.2.	Классификация	36
3.9.2.1.	Классификация по локализации	36
3.9.2.2.	Классификация по тяжести	36
3.9.2.3.	Классификация по эпизоду (первый/персистирующий/рецидивный/прорывной)	36
3.9.2.4.	Классификация по симптомам	37
3.9.2.5.	Классификация по факторам риска	37
3.9.3.	Диагностика	37
3.9.3.1.	Анамнез	37
3.9.3.2.	Клинические признаки и симптомы	38
3.9.3.3.	Физикальное исследование	38
3.9.3.4.	Сбор мочи, анализ и посев	38
3.9.3.5.	Методы визуализации	40
3.9.4.	Лечение	41
3.9.4.1.	Путь введения	41

3.9.4.2.	Длительность терапии	42
3.9.4.3.	Антибактериальная терапия	42
3.9.4.4.	Профилактические мероприятия	43
3.9.4.5.	Наблюдение после инфекций мочевыводящих путей	44
3.9.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекций мочевыводящих путей у детей	44
3.10.	Заболевания нижних мочевыводящих путей, проявляющиеся в дневное время	45
3.10.1.	Терминология, классификация, эпидемиология и патогенез	45
3.10.1.1.	Нарушения фазы наполнения	45
3.10.1.2.	Нарушения фазы опорожнения	46
3.10.2.	Диагностика	46
3.10.3.	Лечение	47
3.10.3.1.	Специфичные вмешательства	48
3.10.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению заболеваний нижних мочевыводящих путей, проявляющихся в дневное время	48
3.11.	Моносимптомный энурез	49
3.11.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	49
3.11.2.	Диагностика	50
3.11.3.	Лечение	50
3.11.3.1.	Поддерживающие лечебные мероприятия	50
3.11.3.2.	Использование сигнализации в лечебных целях	51
3.11.3.3.	Лекарственная терапия	51
3.11.3.4.	Нейромодуляция	51
3.11.3.5.	Комплементарные методы	51
3.11.3.6.	Выжидательная тактика	51
3.11.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению моносимптомного энуреза	52
3.12.	Лечение нейрогенного мочевого пузыря у детей	53
3.12.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	53
3.12.2.	Классификация	53
3.12.3.	Диагностика	54
3.12.3.1.	Сбор анамнеза и клиническое обследование	54
3.12.3.2.	Лабораторные исследования и общий анализ мочи	54
3.12.3.3.	Ультразвуковое исследование	54
3.12.3.4.	Уродинамическое/видеоуродинамическое исследование	54
3.12.3.5.	Уродинамические исследования	55
3.12.3.6.	Микционная цистоуретрография	55
3.12.3.7.	Реносцинтиграфия	55
3.12.4.	Лечение	55
3.12.4.1.	Ранние этапы лечения с помощью периодической катетеризации	56
3.12.4.2.	Лекарственная терапия	56
3.12.4.3.	Лечение недержания кала	57
3.12.4.4.	Инфекции мочевыводящих путей	58
3.12.4.5.	Сексуальная функция	59
3.12.4.6.	Аугментация мочевого пузыря	59
3.12.4.7.	Операции на инфравезикальном отделе	60
3.12.4.8.	Катетерируемая стома	61
3.12.4.9.	Континентные и неконтинентные кожные стомы	61
3.12.5.	Наблюдение	61
3.12.6.	Организации пациентов	61
3.12.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нейрогенного мочевого пузыря	66
3.13.	Расширение верхних мочевыводящих путей (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или устья мочеточника)	67
3.13.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	67
3.13.2.	Диагностика	67

3.13.2.1.	УЗИ в антенатальном периоде	67
3.13.2.2.	УЗИ в постнатальном периоде	67
3.13.2.3.	Микционная цистоуретрография	67
3.13.2.4.	Динамическая реносцинтиграфия	67
3.13.3.	Лечение	68
3.13.3.1.	Лечение в антенатальном периоде	68
3.13.3.2.	Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента	69
3.13.3.3.	Мегауретер	69
3.13.4.	Выводы	70
3.13.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента и устья мочеточника	70
3.14.	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	70
3.14.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	71
3.14.2.	Диагностика	72
3.14.2.1.	Дети с антенатально диагностированным гидронефрозом	73
3.14.2.2.	Сибсы и дети пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом	73
3.14.2.4.	Дети с инфекцией мочевыводящих путей, сопровождающейся фебрильной температурой	74
3.14.2.5.	Дети с дисфункцией нижних мочевыводящих путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом	74
3.14.3.	Лечение	74
3.14.3.1.	Консервативная терапия	74
3.14.3.2.	Рекомендации по скринингу детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом	74
3.14.3.2.	Хирургическое лечение	75
3.14.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса в детском возрасте	77
3.15.	Мочекаменная болезнь	79
3.15.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	79
3.15.2.	Классификация	79
3.15.2.1.	Кальцийсодержащие камни	79
3.15.2.2.	Камни из мочевой кислоты	81
3.15.2.3.	Цистиновые камни	81
3.15.2.4.	Инфекционные камни (струвитные камни)	81
3.15.3.	Диагностика	82
3.15.3.1.	Методы визуализации	82
3.15.3.2.	Оценка метаболических нарушений	82
3.15.4.	Лечение	84
3.15.4.1.	Дистанционная ударно-волновая литотрипсия	84
3.15.4.2.	Перкутанная нефролитотрипсия	85
3.15.4.3.	Уретерореноскопия	86
3.15.4.4.	Открытые или лапароскопические операции при мочекаменной болезни	87
3.15.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни	88
3.16.	Обструктивные заболевания при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника	88
3.16.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	88
3.16.1.1.	Уретероцеле	88
3.16.1.2.	Эктопия мочеточника	88
3.16.2.	Классификация	88
3.16.2.1.	Уретероцеле	88
3.16.2.2.	Эктопия мочеточника	89
3.16.3.	Диагностика	89
3.16.3.1.	Уретероцеле	89
3.16.3.2.	Эктопия мочеточника	90
3.16.4.	Лечение	90

3.16.4.1.	Уретероцеле	90
3.16.4.2.	Эктопия мочеточника	91
3.16.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации по обструктивной патологии при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника	91
3.17.	Нарушения полового развития	92
3.17.1.	Введение	92
3.17.2.	Современная классификация нарушений полового развития	93
3.17.3.	Диагностика	94
3.17.3.1.	Неотложные неонатологические состояния	94
3.17.3.2.	Семейный анамнез и клиническое обследование	94
3.17.4.	Определение половой принадлежности	95
3.18.	Врожденная обструкция нижних мочевыводящих путей	96
3.17.5.	Риск развития опухоли	96
3.17.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нарушений полового развития	96
3.18.1.	Клапаны задней уретры	97
3.18.1.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	97
3.18.2.	Классификация	97
3.18.2.1.	Клапан уретры	97
3.18.3.	Диагностика	97
3.18.4.	Лечение	98
3.18.4.1.	Лечение в антенатальном периоде	98
3.18.4.2.	Лечение в постнатальном периоде	99
3.18.5.	Наблюдение	100
3.18.6.	Резюме	101
3.18.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению клапанов задней уретры	103
3.19.	Редкие заболевания в детском возрасте	104
3.19.1.	Пупочный свищ	104
3.19.1.1.	Введение	104
3.19.1.2.	Эпидемиология	104
3.19.1.3.	Симптомы	104
3.19.1.4.	Диагностика	105
3.19.1.5.	Лечение	105
3.19.1.6.	Морфология пупочного свища	105
3.19.1.7.	Рак урахуса	105
3.19.1.8.	Заключение	105
3.19.1.9.	Рекомендации по лечению пупочного свища	106
3.19.2.	Папиллярные опухоли мочевого пузыря у детей и подростков (папиллярные переходно-клеточные образования низкого злокачественного потенциала или переходно-клеточная карцинома)	106
3.19.2.1.	Встречаемость	106
3.19.2.2.	Различия и сходства папиллярных опухолей мочевого пузыря у детей и взрослых	106
3.19.2.3.	Факторы риска	106
3.19.2.4.	Клиническая картина	106
3.19.2.5.	Диагностика и лечение	107
3.19.2.6.	Гистологические варианты	107
3.19.2.7.	Дополнительное лечение	107
3.19.2.8.	Прогноз, рецидив и наблюдение	107
3.19.3.	Редкие заболевания полового члена	109
3.19.3.1.	Кистозные образования	110
3.19.3.2.	Сосудистые мальформации	110
3.19.3.3.	Нейрогенные образования	111
3.19.3.4.	Опухоли мягких тканей полового члена	111
3.19.3.5.	Лимфедема полового члена	111

3.20.	Травма в детской урологии	112
3.20.1.	Травма почки у детей	113
3.20.1.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	113
3.20.1.2.	Классификация	113
3.20.1.3.	Диагностика	113
3.20.2.	Травма мочеточника у детей	114
3.20.1.4.	Лечение	114
3.20.1.5.	Рекомендации по диагностике и лечению травмы почки у детей	114
3.20.2.1.	Диагностика	115
3.20.2.2.	Лечение	115
3.20.2.3.	Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочеточника у детей	115
3.20.3.	Травма мочевого пузыря у детей	115
3.20.3.1.	Диагностика	115
3.20.4.	Травма уретры у детей	116
3.20.4.1.	Диагностика	116
3.20.3.2.	Лечение	116
3.20.3.3.	Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочевого пузыря у детей	116
3.20.4.2.	Лечение	117
3.20.4.3.	Рекомендации по диагностике и лечению травмы уретры у детей	117
3.21.	Инфузионная терапия в послеоперационном периоде	117
3.21.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	117
3.21.2.2.	Поддерживающая терапия и интраоперационная инфузионная терапия	118
3.21.2.	Инфузионная терапия	118
3.21.2.1.	Предоперационное голодание	118
3.21.2.3.	Послеоперационная инфузионная терапия	119
3.21.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по инфузионной терапии в послеоперационном периоде	119
3.22.	Купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде у детей:	
	общая информация	120
3.22.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	120
3.22.2.	Оценка боли	120
3.22.3.	Лечение болевого синдрома	120
3.22.3.1.	Препараты и способы введения	120
3.22.3.2.	Обрезание	120
3.22.3.3.	Операции на мочевом пузыре и почках	121
3.22.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению послеоперационной боли	121
3.23.	Базовые принципы лапароскопических операций у детей	121
3.23.1.	Эпидемиология, этиология и патофизиология	121
3.23.2.	Технические особенности и физиологические последствия	122
3.23.2.1.	Предоперационная оценка	122
3.23.2.2.	Инсуффляция брюшной полости	122
3.23.2.3.	Влияние на дыхательную систему	122
3.23.2.4.	Влияние на сердечно-сосудистую систему	123
3.23.2.5.	Влияние на функцию почек	123
3.23.2.6.	Влияние на нервную систему	123
3.23.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопическим операциям у детей	123
4.	ЛИТЕРАТУРА	124
5.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	195
6.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	196

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Цель

Группа Европейского общества детских урологов (ESPU) и Европейской ассоциации урологов (EAU) совместными усилиями разработала настоящую версию рекомендаций, чтобы создать документ, который мог бы помочь повысить качество лечения урологических нарушений у детей. В рекомендациях освещаются различные распространенные патологии в практике детского уролога, но охват всей области детской урологии в одном разделе не представляется возможным.

Большинство урологических заболеваний у детей во многом отличаются от заболеваний в области урологии у взрослых. Цель настоящей работы – определение практических мер оказания первичной помощи в лечении урологических заболеваний у детей. В сложных и редких случаях, требующих специального подхода в лечении и осмотра опытными специалистами, пациентов необходимо направлять в специализированные центры, где функционируют отделения детской урологии с многоплановыми подходами в лечении.

С течением времени детская урология неофициально развивалась и созревала, накапливая знания и опыт, и в настоящее время она стала отличаться от взрослой специальности. Таким образом, детская урология во многих европейских странах рассматривается как отдельная ветвь урологии и детской хирургии и не уступает другим разделам медицинской практики, так как охватывает обширную сферу различных научных направлений и включает в себя разнообразные методы лечения.

Знания, полученные благодаря возрастающему опыту, новые технологические достижения и новые методы неинвазивного диагностического наблюдения оказали большое влияние на методику лечения. В ближайшие годы эта тенденция в детской урологии будет только возрастать.

Необходимо отметить, что клинические рекомендации представляют собой данные наивысшего качества, но соблюдение рекомендаций не всегда позволит получить наилучший результат. Рекомендации никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения в индивидуальном случае, поскольку необходимо также учитывать особенности пациентов, предпочтения/индивидуальные обстоятельства детей и ухаживающих за ними лиц. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа EAU по детской урологии и Европейского общества детской урологии состоит из международной команды экспертов, обладающих опытом в этой области. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте EAU: <http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Также опубликован ряд переведенных версий и научных публикаций [1–7]. Все документы доступны на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>.

1.4. История публикаций

Первые рекомендации Европейской ассоциации урологов по детской урологии были опубликованы в 2001 г. [8]. В настоящие рекомендации 2021 г. включен ряд обновленных разделов и глав, представленных ниже.

1.5. Резюме по изменениям

Во всем документе проведен анализ и пересмотр литературы, если это имело значение. Ключевые изменения в публикации 2022 г.:

- раздел 3.11 – Моносимптомный энурез: в значительной степени обновлен текст и список литературы;
- раздел 3.12 – Лечение детей с нейрогенным мочевым пузырем: обновлен текст и список литературы;
- раздел 3.16 – Обструктивные заболевания при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника: обновлен список литературы и сделаны небольшие правки в тексте;
- раздел 3.19 «Редкие состояния»: – добавлен новый подраздел по эозинофильному циститу и нефрогенной аденоме.

3.19. Рекомендации по редким заболеваниям в детском возрасте

3.19.2. Папиллярные опухоли мочевого пузыря у детей и подростков – эозинофильный цистит и нефрогенная аденома

3.19.2.9. Рекомендации по папиллярным опухолям мочевого пузыря у детей

Рекомендации	УД	СР
При длительном сохранении нарушений мочеиспускания и отсутствии эффекта от стандартной терапии следует исключать эозинофильный цистит	4	Сильная
Первым шагом в лечении эозинофильного цистита служит удаление возможных аллергенов	4	Сильная
При эозинофильном цистите проводится лекарственная терапия, включая кортикостероиды, антибиотики, холиноблокаторы и антигистаминные препараты, наряду с циклоспорином А	4	Слабая
При нефрогенной аденоме показана трансуретральная или открытая резекция	4	Сильная
Пациентам с нефрогенной аденомой, ранее перенесшим аугментацию мочевого пузыря, требуется регулярный эндоскопический контроль	4	Слабая

2. Методы

2.1. Введение

Клинические рекомендации основаны на доступной в настоящее время литературе, собранной по результатам структурированных обзоров. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE, центральном реестре контролируемых исследований и базе данных Кокрейновских систематических обзоров. По многим состояниям не удалось провести структурированный анализ литературы из-за отсутствия хорошо спланированных исследований. Из-за ограниченного доступа к крупным рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ; на что также влияет тот факт, что значительное число вариантов лечения связано с хирургическими вмешательствами из-за обширного объема врожденных заболеваний) настоящий документ будет в большой степени документом консенсуса. Также очевидна необходимость повторного анализа данных, представленных в настоящих рекомендациях.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [9, 10]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [11];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [12]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>.

По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Все главы рекомендаций по детской урологии были пересмотрены в 2015 г.

3. Рекомендации

3.1. Фимоз

В данном разделе не описывается неонатальное обрезание, практикуемое в США, и массовое обрезание, проводимое во многих африканских странах в рамках национальных программ профилактики ВИЧ-инфекции. Кроме того, не обсуждается «религиозное» и «культурное» обрезание. В настоящее время в ряде стран Европы профессиональные организации не поддерживают выполнение обрезания по этим показаниям, и оно не покрывается страховкой. Созданы центры, в которых хорошо обученные врачи выполняют обрезание под седацией и местной анестезией по низкой стоимости. В любом случае организации должны соблюдать национальные рекомендации по гигиене, специальному оборудованию, протоколам обезболивания и наблюдения. Как правило, такие клиники заключают договор с рядом расположенной больницей для экстренного обращения в случае возможных осложнений. По данным статистики, обрезание выполнено 37–39% мужчин по всему миру [13].

3.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Отвести крайнюю плоть за венечную борозду в конце первого года жизни удается всего у 50% мальчиков; к трем годам этот показатель достигает около 89%. Частота выявления фимоза у мальчиков 6–7 лет составляет 8%, а 16–18 лет – 1% [14].

3.1.2. Классификация

Фимоз может быть либо первичным (физиологическим), если отсутствует рубцевание, либо вторичным (патологическим), связанным с рубцеванием, например, при облитерирующем ксеротическом баланите [14]. Частота ксеротического баланита у детей и подростков, которым проводилось обрезание, составляет 35%, а у мальчиков с фимозом младше 10 лет – 17%. Клиническая картина у детей может быть стертой и не коррелирует с результатами патоморфологического исследования, поскольку чаще описывается хроническое воспаление, опосредованное лимфоцитами [15, 16] (УД: 2b).

Фимоз следует дифференцировать с нормальной физиологической складчатостью крайней плоти, которая является обычным феноменом, протекающим более или менее долго. При складчатости хорошо видно меатус и крайняя плоть частично отводится без затруднений [17]. Крайняя плоть отделяется от головки за счет скопившегося эпителиального детрита (сmegмы) и эрекции. Не рекомендуется проводить грубое отведение крайней плоти, чтобы не сформировался рубец [18].

Парафимоз является неотложным состоянием. Отведение слишком узкой крайней плоти за головку полового члена в венечную борозду может пережимать ствол и вызывать отек головки и самой крайней плоти. Из-за нарушения кровоснабжения дистальнее констриктивного кольца имеется риск некроза крайней плоти.

3.1.3. Диагностика

Диагноз «фимоз» и «парафимоз» устанавливают при физикальном обследовании. Если крайняя плоть не отодвигается или отодвигается только частично и после отведения образует констриктивное кольцо, имеется несоответствие размера крайней плоти и диаметра головки. Помимо сдавления крайней плоти возможны спайки между внутренней поверхностью крайней плоти и эпителием головки и/или укороченная уздечка. Парафимоз связан с ущемлением крайней плоти констриктивным кольцом на уровне венечной борозды, не позволяющим закрыть головку крайней плотью.

3.1.4. Лечение

При первичном фимозе методом выбора является консервативное лечение. Стероидные препараты IV класса превосходят по эффективности плацебо и мануальное отведение [14]. Кортикостероидные мази или крем (0,05–0,1%) назначают 2 р/сут на срок 4–8 недель; эффективность составляет более 80% (УД: 1b) [20–23], но частота рецидивов может достигать 17% [24]. Этот метод лечения не имеет побочных эффектов, а средний уровень кортизола при разовых анализах крови не отличается от показателей в контрольной группе (УД: 1b) [25]. Топическое применение глюкокортикоидов не влияет на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [26]. При терапии стероидами не изменяется складчатость крайней плоти (УД: 2) [20].

Лечение фимоза у детей проводится по решению родителей и может заключаться в пластическом или радикальном обрезании по достижении ребенком двухлетнего возраста. В качестве альтернативы, особенно в развивающихся странах, используют устройство Shang Ring [27]. Пластическое обрезание проводят с целью обеспечить обширную поверхность крайней плоти с возможностью полного отведения, в то же время сохраняя ее (дорсальное рассечение, частичное обрезание,

пластика по типу «трезубца», комбинация двух Z-пластик и Y-пластики) [28, 29]. Пластическое обрезание сопровождается риском рецидива фимоза [30]. В ходе операции также рассекают спайки, а сопутствующее укорочение уздечки корригируют путем френулотомии. При необходимости дополнительно выполняют меатопластику. Во всех случаях обязательно проводится тщательный гемостаз; чаще всего используют рассасывающиеся узловы швы.

Абсолютным показанием к обрезанию считается вторичный фимоз. Показания для хирургического вмешательства при первичном фимозе включают рецидивирующий баланопостит и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) на фоне аномалий их развития (УД: 2b) [31–34]. Обрезание снижает колонизацию уропатогенных и других бактерий на головке полового члена (УД: 2b) [35]. При простом выбухании крайней плоти во время мочеиспускания проводить обрезание необязательно.

Обрезание у новорожденных с целью профилактики рака полового члена не показано. В метаанализе не выявлено увеличения риска рака у пациентов без фимоза, которым не проводилось обрезание [36]. Операция противопоказана при острых местных инфекциях и врожденных аномалиях развития полового члена, особенно при гипоспадии или скрытом половом члене, поскольку крайняя плоть может потребоваться для реконструктивных вмешательств [37, 38]. Обрезание можно проводить при коагулопатии. Частота осложнений (кровотечения) при использовании гемостатических препаратов или диатермокоагуляции составляет 1–5% [39, 40]. Осложнения при обрезании в детском возрасте встречаются достаточно часто, поэтому не рекомендуется его проводить в отсутствие медицинских показаний. Также следует учитывать эпидемиологические и социальные аспекты (УД: 1b) [41–45]. Склерозирующий баланит приводит к развитию меатостеноза после обрезания в 20% случаев, поэтому рекомендуется дополнительно назначать местную терапию стероидами [16, 46].

Лечение парафимоза заключается в ручном сдавливании отечной ткани крайней плоти с последующей попыткой провести натянутую кожу через головку полового члена. Для высвобождения суженной ткани можно ввести гиалуронидазу или 20%-ный маннитол (УД: 3–4) [47, 48]. Если эта манипуляция неэффективна, необходимо рассечь констриктивное кольцо по дорсальной поверхности. В зависимости от индивидуальных особенностей пациента обрезание проводят одновременно либо откладывают на следующий этап.

3.1.5. Осложнения

Частота осложнений после обрезания варьирует в пределах 0–30% [45]. В исследовании Hung и соавт. показано, что при пятилетнем наблюдении частота осложнений у детей составляет 2,9%, из которых 2,2% развиваются в течение 30 дней после операции (в анализ не включены дети неонатального периода). Осложнения включают длительное заживление раны, кровотечение, раневую инфекцию, меатостеноз, избыточную крайнюю плоть и неудовлетворительный косметический вид, а также рубцевание и формирование «пойманного полового члена» [49].

3.1.6. Наблюдение

После любой операции по поводу фимоза показано контрольное обследование через 4–6 недель после операции.

3.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению фимоза

Резюме по данным литературы	УД
Лечение фимоза обычно начинают с двухлетнего возраста или по желанию родителей	3
При первичном фимозе эффективность консервативного лечения мазью или кремом с кортикостероидами III класса превышает 80%	1b

Рекомендации	УД	СР
При первичном фимозе показано консервативное лечение кортикостероидной мазью или кремом. Кроме того, можно выполнить обрезание	1b	Сильная
При первичном фимозе показания к хирургическому лечению включают рецидивирующие ИМВП и/или аномалии их развития	2b	Сильная
При склерозирующем лишае или рубцовом фимозе показано обрезание	2b	Сильная
В случае невозможности вправить парафимоз вручную показано хирургическое лечение	3	Сильная
Отведение крайней плоти при бессимптомных сращениях с головкой не показано	2b	Слабая

3.2. Лечение пациентов с неопущением яичка

3.2.1. История вопроса

Крипторхизм, или неопущение яичек, является самой частой врожденной аномалией у новорожденных мальчиков. Его встречаемость варьирует и зависит от гестационного возраста, составляя 1,0–4,6% у доношенных и 1,1–4,5% у недоношенных детей. После самостоятельного опущения в течение первых месяцев жизни к концу первого года крипторхизм сохраняется примерно у 1% доношенных детей [50]. В 30% случаев выявляется двусторонний крипторхизм [51]. Если яички не опущены или не пальпируются с обеих сторон и возникают какие-либо сомнения насчет половой принадлежности ребенка, например при гипоспадиях, необходимо срочно провести эндокринологическое и генетическое обследование [52].

3.2.2. Классификация

Термин «крипторхизм» чаще всего используется как синоним термина «неопущение яичка». Поскольку локализация и наличие яичек непосредственно влияют на тактику лечения, представляется целесообразным деление неопущенных яичек на пальпируемые и непальпируемые (рис. 1). Примерно в 80% случаев крипторхизма яичко пальпируется [53]. Приобретенное неопущение яичек может быть связано с попаданием его в рубец после грыжепластики или развиваться спонтанно, что носит название поднявшегося яичка.

Пальпируемые яички включают истинный крипторхизм и эктопию яичка. К непальпируемым яичкам относят абдоминальную и паховую формы, отсутствие яичка и в ряде случаев эктопию. При этом в качестве первого этапа любого хирургического лечения важно подтверждать диагноз пальпируемых или непальпируемых яичек после индукции общей анестезии.

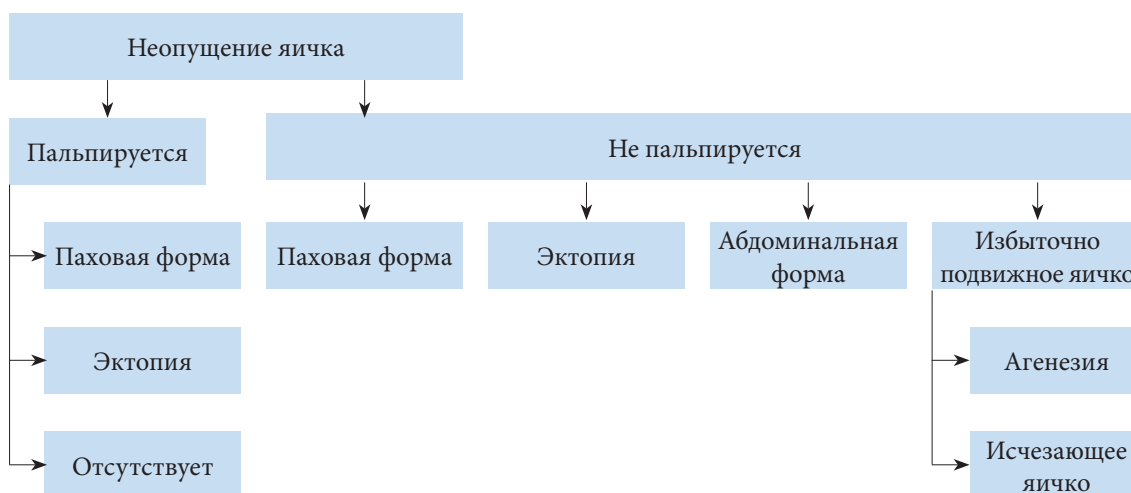


Рис. 1. Классификация неопущения яичек

3.2.2.1. Пальпируемые яички

Неопущение яичек

При истинном крипторхизме яичко расположено вдоль нормального пути опущения, но оно не спустилось в мошонку. В зависимости от локализации яичко может пальпироваться, например при паховой форме.

Эктопия яичек

Если яичко расположено за пределами нормального пути опущения и вне мошонки, состояние расценивается как эктопия. Самая частая локализация яичка при эктопии – паховая область. В ряде случаев яичко располагается на бедре, промежности, лобковой области, половом члене или даже на противоположной стороне. Как правило, при эктопии оно не может опуститься в мошонку самостоятельно; по этой причине показано хирургическое лечение. Кроме того, из-за своего положения при эктопии яичко может не пальпироваться.

Избыточно подвижные яички

Избыточно подвижные яички завершили свое опущение в правильное положение в мошонке, но они могут выходить из мошонки вдоль нормального пути опущения. Это связано с мощным кремастерным рефлексом [54]. Избыточно подвижные яички можно легко опустить в мошонку и удержать их

там, по крайней мере временно. Как правило, они имеют нормальный размер и консистенцию. При наличии изменений необходимо проводить тщательное наблюдение, поскольку в 1/3 случаев яички поднимаются и становятся неопущенными [55].

3.2.2.2. Непальпируемые яички

Частота непальпируемых яичек составляет 20%, и в 50–60% из них определяется абдоминальная, канальная форма или яичко расположено на входе в паховый канал (во внутреннем паховом кольце). У 20% мальчиков яичко отсутствует, а у 30% оно атрофировано или рудиментарное.

Абдоминальная форма

При абдоминальной форме яички могут иметь различное положение, чаще всего рядом с внутренним паховым кольцом. Другие возможные локализации включают почку, переднюю брюшную стенку и позадипузырное пространство. При открытом внутреннем паховом кольце яичко может располагаться на входе в паховый канал.

Отсутствие яичка

Монорхизм диагностируется у 4% мальчиков с неопущением яичка, а частота анорхизма (двустороннее отсутствие яичка) составляет <1%. Возможные патогенетические механизмы включают агенезию и атрофию яичка после перекрута во внутриутробном возрасте, а анорхизм, вероятнее всего, связан с инфарктом нормального яичка вследствие перекрута гонадных сосудов. Такие случаи часто описывают как исчезающее яичко [56].

3.2.3. Диагностика

Ключевую роль в обследовании мальчиков с неопущением яичек играют сбор анамнеза и физикальное исследование. Различные методы оценки локализации яичка, как правило, не дают диагностической информации.

3.2.3.1. Анамнез

При сборе анамнеза следует уделять внимание факторам риска у матери и отца, включая воздействие гормонов и генетически обусловленные гормональные нарушения. Если у ребенка в анамнезе было опущенное яичко, это может свидетельствовать о повторном поднятии яичка [57]. Операции на паховой области могут приводить к вторичному неопущению яичка из-за захвата его в рубец.

3.2.3.2. Физикальное исследование

При неопущении яичка необходимо тщательно продвигать палец вдоль пахового канала в надлонной области. Для этого можно использовать лубрикант. При локализации яичка в паховой области его можно почувствовать под пальцами [58]. Непальпируемое яичко в положении лежа на спине может пальпироваться в положении сидя или при приседании. При отсутствии яичка вдоль нормального пути опущения яичка проводится осмотр возможных эктопических локализаций.

При одностороннем непальпируемом яичке необходимо осмотреть второе яичко. Его размер и локализация имеют важное прогностическое значение. Компенсаторная гипертрофия свидетельствует об отсутствии или атрофии яичка [59], но этот симптом неспецифичен и не должен служить основанием для отказа от хирургической ревизии [60, 61].

При двустороннем неопущении яичек или признаках нарушения полового развития (НПР), включая половые органы смешанного типа или гиперпигментацию мошонки, обязательно проводится эндокринологическое и генетическое исследование [62].

3.2.3.3. Методы визуализации

Методы визуализации не позволяют достоверно определить наличие яичка [63]. УЗИ не имеет необходимой диагностической точности для обнаружения яичка или достоверного подтверждения его отсутствия в брюшной полости [64]. По этой причине различные методы визуализации, включая УЗИ или МРТ [65], имеют ограниченные показания при неопущении яичек и рекомендуются лишь в отдельных случаях (выявление мюллеровых структур при подозрении на НПР) [64].

3.2.4. Лечение

Лечение необходимо начинать с 6 месяцев. После этого возраста яички редко опускаются [66]. Вне зависимости от вида, лечение следует завершать к 12 месяцам или не позднее 18 месяцев, что обусловлено появлением гистологических изменений в этом возрасте, включая прогрессив-

ную потерю половых клеток и клеток Лейдига [67]. Возраст начала лечения выбран с учетом показателей сперматогенеза и выработки гормонов у взрослых, а также риска развития опухоли [68].

3.2.4.1. Лекарственная терапия

К сожалению, большинство исследований по лекарственной терапии низкого качества, с неоднородной или смешанной популяцией пациентов, различной локализацией яичка, схемой введения и дозировками препаратов. Кроме того, практически отсутствуют отдаленные результаты.

Краткосрочные побочные эффекты гормональной терапии включают усиление гиперемии и пигментации мошонки, рост волос в лобковой области и увеличение полового члена. Некоторые мальчики испытывают боль после внутримышечного введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Во всех случаях после завершения лечения отмечается тенденция к поднятию яичка [69, 70].

3.2.4.1.1. Лекарственная терапия для опущения яичка

Поскольку процесс опущения яичек регулируется гормонально, проводится терапия ХГЧ или рилизинг-гормоном гонадотропина (ГнРГ), но ее максимальная эффективность достигает всего 20% [71]. При этом необходимо помнить о том, что почти в 20% случаев опустившееся яичко в последующем повторно поднимается [72]. Эффективность гормональной терапии зависит от локализации яичка. Чем выше расположено неопустившееся яичко, тем чаще гормональная терапия оказывается неэффективной. По этой причине положение яичка считается важным прогностическим фактором [69]. Ряд авторов рекомендуют комбинированную терапию ХГЧ-ГнРГ. К сожалению, она плохо изучена и в исследованиях были различия в лечебных группах. В ряде публикаций показатели опущения яичка на фоне комбинированной терапии у пациентов, у которых была неэффективна монотерапия, составили 38% [73]. Рабочая группа достигла консенсуса и не рекомендует проводить гормональную терапию с целью опущения яичка (УД: 4).

ХГЧ

ХГЧ вводится внутримышечно и стимулирует эндогенный синтез тестостерона. В настоящее время доступно несколько дозировок и схем введения препарата. В исследованиях не показано различий между дозой 1500 МЕ и дозой, подбираемой по массе (до 3000 МЕ), которые вводились через день в течение 14 дней [74]. При введении 500 МЕ ХГЧ раз в неделю и 150 МЕ три раза в неделю получены сопоставимые результаты [75]. По данным литературы, частота введения ХГЧ влияет на показатели опущения. Более редкое введение низкой дозы ХГЧ в течение пяти недель превосходит по эффективности введение одной большой дозы каждые 7–10 дней в течение трех недель [76].

Аналоги ГнРГ

Аналоги ГнРГ (бусерелин и гонадорелин) доступны в виде назального спрея, что позволяет избежать болезненного внутримышечного введения. Стандартная доза 1,2 мг/сут разделяется на три приема. Длительность терапии составляет 4 недели. Эффективность лечения широко варьирует, от 9 до 60%, из-за различий в схеме введения и популяциях пациентов [77].

3.2.4.1.2. Лекарственная терапия для фертильного потенциала

Гормональная терапия может повышать коэффициент фертильности [77, 78] и поэтому служит дополнительным методом к орхипексии. По данным литературы, отсутствуют различия между приемом ГнРГ до (неoadъювантная) или после (адъювантная) орхидолизиса и орхипексии в повышении коэффициента фертильности, который является прогностическим фактором фертильности в старшем возрасте [79]. По-прежнему неизвестно, сохраняется ли влияние на гистологические изменения в яичке во взрослом возрасте, но показано, что у мужчин, которые получали бусерелин в детском возрасте, показатели эякулята лучше, чем у мужчин, которым проводилась только орхипексия или плацебо-терапия [77].

Терапия ГнРГ может нарушать сперматогенез посредством увеличения апоптоза половых клеток, включая острые воспалительные изменения в яичках и уменьшение объема яичка в подростковом возрасте [80].

Трудно определить мальчиков с неопущением яичка, которым гормональная терапия принесет пользу. Поскольку отсутствуют важные данные по специфическим подгруппам и отдаленному влиянию, согласно Нордическому консенсусу, не рекомендуется проводить гормональную

терапию [81]. Однако по консенсусу рабочей группы, для сохранения фертильного потенциала мальчикам с двусторонним неопущением яичка рекомендуется назначать гормональную терапию аналогами ГнРГ в дозах, описанных выше (УД: 4).

3.2.4.2. Хирургическое лечение

Если яичко не завершило свое опущение к 6 месяцам (с поправкой на гестационный возраст), то, поскольку самостоятельное опущение после этого возраста маловероятно, необходимо выполнить хирургическое лечение в течение последующего года, самое позднее к 18 месяцам [68]. Кроме того, после ранней орхипексии яичко может частично ускорить свой рост, чего не наблюдается при отсроченном проведении операции [79]. На основании этих данных рекомендуется выполнять орхипексию в возрасте от 6 до 12 месяцев [66]. Как показано в исследовании, включавшем 333 пациентов, несмотря на раннюю и успешную орхипексию в течение первого года жизни у 25% мальчиков с не-синдромальным неопущением яичка, имеется риск бесплодия по данным гистологического исследования и уровня гормонов. Хотя это особенно относится к двустороннему неопущению, примерно в 5% случаев при одностороннем неопущении на биопсии яичка определяется снижение числа половых клеток [82].

3.2.4.2.1. Пальпируемые яички

Хирургические методы лечения при пальпируемых яичках включают орхофуникулолизис и орхипексию через паховый и мошоночный доступ. Последний применяется, как правило, при низко расположенных пальпируемых яичках, но необходимо взвешивать все недостатки и преимущества обоих доступов [83].

3.2.4.2.1.1. Паховая орхипексия

Паховая орхипексия широко применяется, и ее эффективность достигает 92% [84]. Важным этапом является мобилизация яичка и семенного канатика до уровня внутреннего пахового кольца с пересечением всех волокон мышцы, поднимающей яичко, для предотвращения вторичного выхода яичек из мошонки и отделением проводника яичка. Проходимый влагалищный отросток перевязывают проксимально на уровне внутреннего пахового кольца, поскольку, если не выделить или недостаточно ушить влагалищный отросток, повышается риск неэффективности орхипексии [85]. При операции можно устранить сопутствующую патологию, например удалять гидатиду придатка яичка (Морганьи). На этом этапе можно измерить объем яичка, оценить и зафиксировать в протоколе связь придатка с яичком. У ряда мальчиков определяется значительное расхождение яичка и придатка, что является прогностически неблагоприятным фактором для фертильности. Мобилизованное яичко укладывают в мошонку в карман мясистой оболочки без натяжения. Если при использовании описанной выше техники не хватает длины сосудов, можно выполнить операцию Prentiss, которая включает пересечение нижних надчревных сосудов и перемещение семенного канатика медиально, чтобы создать прямой путь в мошонку [86]. Если необходимы фиксирующие швы, их необходимо накладывать между влагалищной оболочкой и мышцами мясистой оболочки [87]. Отток лимфы от яичка после орхипексии изменяется с высокого забрюшинного на подвздошный и паховый, что имеет значение в случае развития злокачественных опухолей [88].

3.2.4.2.1.2. Орхипексия мошоночным доступом

При низком расположении неопущенное яичко можно фиксировать через мошоночный доступ, во время которого пересекают проводник яичка и проверяют проходимость влагалищного отростка [88]. Кроме того, фиксацию яичка в мошонке можно выполнить паховым доступом. В 20% случаев операцию обязательно проводят через паховый разрез для одновременной коррекции грыжи [90]. Во время операции легко обнаружить и удалить любые подвески яичка или придатка. По данным систематического обзора, эффективность орхипексии составляет от 88 до 100%, а показатели рецидива и послеоперационной гипотрофии и атрофии яичка – менее 1% [83]. В другом систематическом обзоре и метаанализе получены сопоставимые показатели послеоперационных осложнений, включая раневую инфекцию, атрофию яичка, рецидив и грыжу при пальпируемом и низко расположенном яичке. Единственным различием была меньшая длительность операции [91].

3.2.4.2.2. Непальпируемые яички

Цель хирургического лечения при непальпируемых яичках – оценить, имеется ли яичко или нет [92]. После его обнаружения следует определить, удалять яичко или низводить в мошонку. Важ-

ным шагом является повторная пальпация под общей анестезией, поскольку в ряде случаев удается найти ранее не пальпируемое яичко и перейти на стандартную паховую орхипексию, описанную выше. Самым простым и точным методом обнаружения яичка при абдоминальной локализации является диагностическая лапароскопия [93]. Кроме того, лапароскопическим доступом можно выполнить удаление яичка, орхидолизис и орхипексию, чтобы достичь всех целей лечения [94]. Ряд авторов предпочитают начинать операцию с ревизии пахового канала с последующим переходом к лапароскопии [95]. При подозрении на наличие «зачатка» яичка на стороне поражения и компенсаторной гипертрофии контралатерального яичка рекомендуется использовать мошоночный доступ с удалением «зачатка» для подтверждения синдрома исчезающего яичка. Это позволяет не использовать лапароскопию [96].

При лапароскопическом доступе у пациентов с непальпируемыми яичками возможные анатомические варианты включают семенные сосуды, которые входят в паховый канал (40%), яичко, расположенное в брюшной полости (40%) или на входе в паховый канал (10%), и слепо заканчивающиеся сосуды, которые свидетельствуют об исчезающем яичке (10%) [97].

В случае исчезающего яичка операцию заканчивают после обнаружения слепо заканчивающихся семенных сосудов. Если сосуды входят в паховый канал, при ревизии паховой области можно найти атрофированное или здоровое яичко, после чего проводится стандартная орхипексия [98]. Расположенное на входе в паховый канал яичко можно погрузить в мошонку лапароскопическим или паховым доступом [99]. В ряде случаев низведение яичка при абдоминальной форме неопущения технически затруднительно. Обычно при расположении яичка более чем в 2 см от внутреннего пахового кольца его нельзя низвести в мошонку без пересечения яичковых сосудов [100]. В такой ситуации в качестве варианта используется орхипексия по Фаулера–Стивенсу (рис. 2) [101].

Основные особенности операции Фаулера–Стивенса включают проксимальное пересечение яичковых сосудов с сохранением коллатерального артериального кровотока через артерию семявыносящего протока и сосуды мышцы, поднимающей яичко. Недавно получила популярность модификация с низкой перевязкой семенных сосудов, которая позволяет сохранить кровоток между яичковой артерией и артерией семявыносящего протока. Дополнительным преимуществом является локализация разреза брюшины, которая обеспечивает более протяженную структуру, облегчая последующее низведение в мошонку [102]. Анатомические особенности доступа несут риск гипотрофии или атрофии яичка при недостаточном развитии коллатерального кровотока [103]. Частота сохранения яичек при одноэтапной процедуре по данным доплерографии составляет от 50 до 65% [104], а при двухэтапной – повышается до 90% [105]. Преимущества двухэтапной операции (второй этап проводят через 6 месяцев после первого) включают развитие коллатерального кровотока и увеличение подвижности яичка [106]. Кроме того, риск атрофии ниже при сохранении проводника яичка [107]. Альтернативой считается микрохирургическая аутоотрансплантация, частота сохранения яичек при которой составляет 90%. Однако эту процедуру должен проводить очень опытный и хорошо знающий методику хирург в высокоспециализированном центре [108].

3.2.4.2.3. Осложнения хирургического лечения

Хирургические осложнения, как правило, встречаются редко, но наиболее серьезным из них является атрофия яичка. В систематическом обзоре показано, что общая частота атрофии яичка при первичной орхипексии составляет 1,83%, при одноэтапной операции Фаулера–Стивенса – 28,1%, а при двухэтапной операции Фаулера–Стивенса – 8,2% [109]. Другие редкие осложнения включают повторное поднятие яичка и повреждение семявыносящего протока наряду с раневой инфекцией, расхождением швов и гематомой.

3.2.4.2.4. Хирургическое лечение неопущения яичек после пубертатного возраста

В исследовании, включавшем 51 мужчину с односторонним паховым крипторхизмом и нормальным контралатеральным яичком, которым ранее не проводилось лечения, при гистологическом исследовании показаны различные изменения. Примерно в половине случаев в яичке определялась активность половых клеток с различным уровнем созревания. Примечательно, что частота внутрипротоковой герминогенной неоплазии составила всего 2% [110].

Группа экспертов достигла консенсуса в том, чтобы рекомендовать орхидэктомия мальчишкам после пубертатного возраста при неопущении яичка и нормальном контралатеральном яичке, расположенном в мошонке.



Рис. 2. Лечение одностороннего непальпируемого яичка

3.2.5. Неопущение яичка и фертильность

В литературе опубликовано много данных по связи неопущения яичка и нарушения фертильности [111], которая, вероятно, обусловлена действием различных факторов, включая потерю половых клеток и нарушение их созревания [112], снижение числа клеток Лейдига и фиброз яичка [113].

Хотя у мальчиков с неопущением одного яичка снижена фертильность, они имеют сопоставимые с контрольной группой показатели отцовства. При двустороннем неопущении яичек нарушаются как показатели фертильности, так и показатели отцовства. Показатели фертильности представляет число детей, рожденных в паре, а отцовство отражает истинный потенциал к зачатию ребенка [114]. Важным прогностическим фактором будущей фертильности является возраст проведения операции. По данным эндокринологических исследований, при выполнении орхипексии в возрасте двух лет уровень ингибина В был выше, а фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – ниже по сравнению с группой более поздней орхипексии, что свидетельствует о преимуществе раннего лечения [115]. Кроме того, другие авторы обнаружили связь между неопущением яичка и повышенной потерей половых клеток и клеток Лейдига, что также указывает на необходимость своевременной орхипексии для сохранения фертильности [116]. По результатам исследований пациентов с двусторонним неопущением яичек, олигозооспермия определялась в 100%, а азооспермия – в 75% случаев. После успешного лечения двустороннего неопущения яичек у 75% больных сохраняется олигозооспермия, а 42% – азооспермия [113].

В заключение, при неопущении яичек с целью сохранения фертильности настоятельно рекомендуется проводить хирургическое лечение до возраста 12 месяцев и не позднее 18 месяцев [67].

3.2.6. Неопущение яичка и рак

У мальчиков с неопустившимся яичком повышен риск развития опухолей яичек. По этой причине во время и после полового созревания рекомендуется проводить скрининг и самообследование [117]. В Швеции проведено когортное исследование почти 17 тыс. мужчин (рак яичка развился у 56), которым выполняли хирургическое лечение по поводу неопущения яичка. Суммарная длительность наблюдения составила 210 тыс. пациенто-лет. Результаты показали, что лечение неопущения яичек до пубертатного возраста снижает риск развития рака яичка. Его относительный риск после орхипексии до возраста 13 лет оказался в 2,23 раза выше, чем среди жителей Швеции в целом, но он возрастал до 5,4 при лечении в возрасте 13 лет и старше [118].

Авторы систематического обзора и метаанализа пришли к выводу, что орхипексия в препубертате может снижать риск развития рака яичек, а детям с крипторхизмом показано раннее хирургическое лечение [119].

3.2.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению неопущения яичек

Резюме по данным литературы	УД
При неопущении яичка показано раннее лечение для профилактики нарушений сперматогенеза	2a
При неудачной или поздней орхипексии повышается риск развития рака яичка в старшем возрасте	2a
Чем раньше начинать лечение, тем ниже риск нарушения фертильности и рака яичка	2a
При одностороннем непальпируемом яичке снижается фертильность, но показатели отцовства не нарушаются	1b
При двустороннем неопущении яичек нарушаются показатели фертильности и отцовства.	1b
При неопущении яичка методом выбора считается хирургическая орхипексия	1b
При пальпируемом яичке для хирургического лечения, как правило, используют паховый доступ	2b
При непальпируемом яичке чаще всего используют лапароскопический доступ	2b
Не достигнуто консенсуса по проведению гормональной терапии	2b

Рекомендации	УД	СР
Рабочая группа не рекомендует лекарственное или хирургическое лечение при избыточно подвижных яичках, однако вплоть до пубертатного возраста требуется тщательное наблюдение	2a	Сильная
Орхидолизис и орхипексию необходимо проводить в возрасте до 12 месяцев, но не позднее 18 месяцев	2b	Сильная
При двусторонних непальпируемых яичках необходимо исключать НПР	1b	Сильная
При абдоминальной форме неопущения яичка показана диагностическая лапароскопия	1a	Сильная
Гормональная терапия при одностороннем неопущении яичка не оказывает положительного влияния на показатели наступления отцовства	2a	Слабая
При двустороннем неопущении яичек рекомендуется проводить гормональную терапию	4	Слабая
При выявлении неопущения яичка у мальчиков после пубертатного возраста и старше и сохранном втором яичке необходимо обсудить с пациентом/родителями удаление яичка из-за риска развития опухоли	3	Слабая

3.3. Опухоли яичка у мальчиков препубертатного возраста

3.3.1. Введение

Опухоли яичка составляют около 1–2% всех солидных опухолей у детей [120]. В препубертатном возрасте они отличаются по нескольким аспектам от опухолей, развивающихся в подростковом и взрослом возрасте: реже встречаются, чаще имеют доброкачественный характер, основные гистологические варианты представлены тератомой и опухолью желточного мешка, а не герминогенными опухолями яичка (ГОЯ). В эпидемиологическом исследовании показано, что самые высокие показатели встречаемости у детей в возрасте младше 15 лет зарегистрированы в Азии (4,2 на миллион) и Южной Америке (2,5 на миллион), а самые низкие – в Европе (2,1 на миллион) и Северной Америке (2,5 на миллион). Такая картина отличается от показателей в подростковом и молодом взрослом возрасте – самые высокие показатели в Европе (137,4 на миллион) и Северной Америке (94,9 на миллион), а низкие – в Южной и Центральной Америке (66,5 на миллион) и Азии (27,1 на миллион) [121]. В отношении возрастного распределения у мальчиков препубертатного возраста, небольшой пик встречаемости приходится на возраст двух лет [122]. Примерно 65–70% опухолей яичка имеют доброкачественный характер [120, 123–127]. У детей практически не выявляется внутрипротоковая неоплазия (ТИН) [128–131]. Опухоли яичка обычно классифицируются как ГОЯ и стромальные. Специфическим типом является гонадобластома, которая содержит половые и стромальные клетки и развивается почти всегда при НПР [132].

За последние 30 лет убедительно показано, что существуют фундаментальные различия между опухолями яичка в детском и подростковом возрасте не только по встречаемости [121],

но и гистологическим вариантам [128]. У мальчиков препубертатного возраста большинство интратестикулярных опухолей имеют доброкачественный характер, а после пубертатного возраста чаще выявляются злокачественные образования.

3.3.2. Клинические проявления

Клиническая картина более чем в 90% случаев включает безболезненное образование мошонки, выявляемое лицами, оказывающими уход, врачом или самим пациентом. В анамнезе редко бывает указание на травму, боль или грыжу. В 15–50% случаев определяется гидроцеле [124, 133]. У мальчиков с ранним началом пубертатного возраста (ранний рост полового члена и волос в надлобковой области), а также при высоком уровне тестостерона и низком уровне гонадотропинов следует подозревать опухоль из клеток Лейдига [134].

У пациентов с образованиями мошонки необходимо также исключать паратестикулярные опухоли, которые встречаются еще реже, чем интратестикулярные. Спектр паратестикулярных образований включает доброкачественные (лейомиома, фиброма, липома, гемангиома, кистозная лифангиома и липобластома), а также злокачественные опухоли, включая паратестикулярную рабдомиосаркому с прекрасным прогнозом и редкие меланоцитарные нейроэктодермальные опухоли грудного возраста с высокой частотой рецидива [135–138]. Поскольку большинство образований имеют доброкачественный характер, необходимо проводить интраоперационно исследование замороженных срезов. При доброкачественных опухолях предпочтительны органосохраняющие операции, а при злокачественных показана стандартная орхидэктомия.

3.3.3. Диагностика

Для подтверждения диагноза проводится УЗИ с высоким разрешением (7,5–12,5 МГц), предпочтительно в режиме Доплера. Метод позволяет выявить почти 100% образований [139–142]. На УЗИ с высоким разрешением у мальчиков препубертатного возраста часто диагностируется микролитиаз яичка – небольшие гиперэхогенные очаги без четкой акустической тени.

В метаанализе показано, что только у 4 из 296 мальчиков в возрасте <19 лет с микролитиазом яичка развились опухоли и у двух из них в анамнезе были образования ипсилатерального яичка [143]. Необходимо информировать об этом родителей или пациента при выявлении микролитиаза и наличии дополнительных факторов риска опухолей яичка и рекомендовать периодическое самообследование, как для больных с неопущением яичка, которым проводилась орхипексия [144]. В литературе отсутствуют данные о целесообразности регулярного ультразвукового наблюдения [143]. У пациентов с микролитиазом выше риск нарушений фертильности, и при выявлении этих проблем в более позднем возрасте также повышен риск развития опухоли по сравнению с мужчинами с бесплодием, но без микролитиаза [145]. Из-за низкой встречаемости опухолей контралатерального яичка, даже при микролитиазе, мальчикам препубертатного возраста не показана биопсия. При оценке уровня опухолевых маркеров следует учитывать возраст пациента. Хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ) образуется в хорион-карциноме, эмбриональной карциноме или семиноме. Эти опухоли встречаются крайне редко у мальчиков препубертатного возраста, поэтому определять уровень β -ХГЧ у них нецелесообразно. Ограничением альфа-фетопротеина (АФП) является низкая чувствительность и специфичность в первые месяцы жизни [133]. В ряде случаев уровень АФП крови достигает стандартных показателей только к 12 месяцам (<10 нг/мл) [127, 146]. Он вырабатывается более чем в 90% опухолей из желточного мешка. Тератомы также могут выделять АФП, но в меньшей степени [147]. Уровень АФП необходимо измерять до проведения любого лечения (энуклеация опухоли/орхидэктомия); оптимально его нужно знать на момент операции. Период полувыведения АФП составляет 5 дней, поэтому его необходимо повторно измерить через 5 дней после резекции яичка/орхидэктомии, если он был исходно повышен. Предоперационное стадирование проводить необязательно, поскольку его можно выполнить после получения морфологического диагноза без влияния на онкологические показатели.

3.3.4. Лечение

При подозрении на опухоль яичка показано хирургическое лечение с исследованием замороженных срезов. Операция не носит экстренного характера. Для подтверждения диагноза и во избежание тревожности родственников следует запланировать операцию как можно раньше, предпочтительно в ближайшие несколько дней. По возможности следует выполнять органосохраняющие вмешательства. В обзорной статье показано, что только у 2 из 227 пациентов развился рецидив после резекции яичка (с эпидермоидной кистой и зрелой тератомой) [148–150].

Орхидэктомия показана только при отсутствии нормальной паренхимы яичка на УЗИ с высоким разрешением и/или при уровне АФП >100 нг/мл и у детей старше 12 месяцев, учитывая высокий риск опухоли желточного мешка.

В отношении техники операции рабочая группа рекомендует паховый доступ. Пережатие сосудов дает преимущество в визуализации в случае выполнения органосохраняющего вмешательства. В литературе нет данных о том, что пережатие сосудов препятствует рассеиванию опухолевых клеток. По возможности необходимо выполнять органосохраняющие операции с исследованием замороженных срезов для подтверждения диагноза (доброкачественная или злокачественная опухоль) и отрицательного хирургического края, при отсутствии макро- или микроскопических признаков резидуальной опухоли в зоне первичной локализации (резекция R0). В случае резекции R0 белочную оболочку ушивают и помещают яичко в мошонку. При резекции R1 (удаление всех макроскопических очагов, но положительный хирургический край при микроскопическом исследовании замороженных срезов) или потенциально злокачественной опухоли рекомендуется выполнить одномоментную орхидэктомию. При выявлении на морфологическом исследовании стадии R1 при злокачественных опухолях, несмотря на отрицательный хирургический край на исследовании замороженных срезов, можно безопасно выполнить паховую орхидэктомию.

Пациентам со злокачественными опухолями (желточного мешка, незрелой тератомой) показано стадирование, включая МРТ органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки. При подозрении на нелокализованную опухоль необходимо направить пациента к детскому онкологу. В случае редкого диагноза гранулезно-клеточной опухоли целесообразно провести визуализацию органов брюшной полости для исключения увеличенных лимфоузлов, поскольку они могут представлять собой метастатические очаги. При опухолях из клеток Лейдига или Сертоли рекомендуется выполнять МРТ, учитывая, что 10% опухолей метастазируют, а химиотерапия или лучевая терапия малоэффективна у взрослых пациентов [151, 152]. При злокачественных опухолях можно использовать классификацию TNM 2015 г. для опухолей яичка у взрослых [153]. При доброкачественных опухолях (взрослая тератома, эпидермоидные кисты) дальнейшее стадирование не показано.

3.3.5. Варианты опухолей у мальчиков препубертатного возраста

Тератомы, как правило, имеют доброкачественный характер у мальчиков препубертатного возраста и представляют собой самый частый тип интратестикулярных образований (около 40%) [120, 154]. Медиана возраста при диагностике составляет 13 месяцев (0–18). Они рассматриваются в качестве злокачественных образований только в подростковом и взрослом возрасте. Гистологически тератомы включают элементы трех листков эмбрионального развития половых клеток (эктодермы, мезодермы и энтодермы). Большинство элементов при микроскопическом исследовании имеют зрелую структуру [155], однако в данной возрастной группе описаны также незрелые тератомы [156]. С целью исключения злокачественного потенциала, например очагов опухоли желточного мешка, необходимо исследовать весь препарат. На УЗИ определяется неоднородная картина с невыраженной кальцификацией [157]. Уровень АФП у детей грудного возраста обычно составляет менее 100 нг/мл. В литературе описан один рецидив после органосохраняющего лечения [150].

Эпидермоидные кисты имеют эктодермальное происхождение и, вероятно, связаны с хорошо дифференцированными тератомами; они всегда носят доброкачественный характер [155]. Кератин-продуцирующий эпителий обуславливает наличие скоплений ороговевающих плоских клеток, которые на УЗИ выглядят как гиперэхогенные структуры [157]. В таких случаях показаны органосохраняющие операции и при гистологическом подтверждении дальнейшее наблюдение не требуется, несмотря на описание одного рецидива через 13 лет после первичного диагноза [149].

Ювенильные гранулезно-клеточные опухоли обычно развиваются на первом году жизни, как правило в первые 6 месяцев [158]. У них четкие границы и бледно-желтый цвет; в 2/3 случаев определяются кистозные элементы, а 1/3 образований имеют солидный характер [158]. Строма может быть фиброзной или фибромиксоидной. К настоящему времени не описано рецидивов после органосохраняющих операций [158, 159].

Опухоли из клеток Лейдига развиваются из вырабатывающих тестостерон клеток. Их следует подозревать у мальчиков с ранним началом пубертатного периода, высоким уровнем тестостерона и низким уровнем гонадотропинов [134]. Возраст при диагностике обычно составляет от 5 до 10 лет; опухоли имеют четкую границу и желто-коричневые узелки. У детей не описано злокачественных опухолей из клеток Лейдига или рецидивов после органосохраняющих операций [160, 161]. Среди взрослых пациентов частота злокачественных опухолей составляет 10%, поэтому необходимо рассматривать первичную забрюшинную лимфадэктомию в случае увеличенных лимфоузлов, поскольку при метастазах химиотерапия и лучевая терапия малоэффективны [162].

Примерно 1/5 опухолей из клеток Сертоли развиваются у детей; как правило, в течение первого года жизни [163]. В детской возрастной группе самым частым вариантом являются крупноклеточные кальцифицирующие опухоли из клеток Сертоли [164, 165], которые могут развиваться у пациентов со сложными диспластическими синдромами, например Карни или Пейтца–Егерса [165–167]. Кроме одного случая злокачественной крупноклеточной кальцифицирующей опухоли из клеток Сертоли [164], у остальных пациентов диагностированы доброкачественные образования, поэтому можно выполнять органосохраняющие операции.

Опухоли желточного мешка являются преобладающим типом ГОЯ в препубертатном возрасте, составляя около 15% всех образований в этой возрастной группе [120]. Они имеют и другие названия: опухоль эндодермального синуса, ювенильная эмбриональная карцинома, светлоклеточная карцинома, вителлинеум, арчентеронома и иногда экстраэмбриональная мезобластома [168]. Гистологически опухоли имеют преимущественно солидный характер и желто-серый цвет. Они обычно развиваются у мальчиков в возрасте до двух лет [169]. В 80–85% случаев опухоли локализованные (стадия I) [170]. Как правило, они метастазируют гематогенным путем (в органы грудной клетки). У 20% пациентов с опухолью стадии I развиваются макрометастазы в течение первых двух лет. В исследовании в Германии у 14 из 91 больного с опухолью желточного мешка стадии I развился рецидив, по поводу чего проведено успешное лечение – химиотерапия в режиме монотерапии. При этом 4 из 5 пациентов с исходно выявленными метастазами были вылечены после комбинированного лечения – радикальной орхидэктомии с последующей химиотерапией [171]. В китайском исследовании 21 из 90 детей с опухолью из желточного мешка стадии I получили первичную химиотерапию. Рецидив развился только в 1 случае из 21 по сравнению с 29 из 69 пациентов, которым после первичной орхидэктомии проводилось наблюдение. Показатели четырехлетней выживаемости составили 97,8% [169]. Американские онкологические группы описали аналогичную частоту рецидивов [172, 173]. Как следствие, пациентам со стадией I (отсутствие метастазов на МРТ органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки, а также нормальные показатели АФП, скорректированные по возрасту) рекомендуется проводить наблюдение совместно с детским онкологом, включая АФП каждые 2–3 месяца и МРТ органов брюшной полости, по крайней мере в течение первых 2–3 лет [133]. Это особенно целесообразно для больных с инвазией лимфатических сосудов, которая является неблагоприятным прогностическим фактором [169]. В случае рецидива показана химиотерапия у детского онколога, согласно национальным исследовательским протоколам.

3.3.6. Наблюдение

С целью выявления рецидива и/или других изменений рекомендуется проводить ультразвуковой мониторинг. Поскольку лишь в единичных исследованиях описаны рецидивы после резекции яичка или орхидэктомии, нельзя дать четких рекомендаций по интервалам и длительности наблюдения. Выполнение УЗИ каждые 3–6 месяцев в течение первого года выглядит целесообразным, поскольку в этот период редко выявляются рецидивы, а после органосохраняющего лечения крайне редко развивается атрофия [148]. Только пациентам со злокачественной опухолью обоснованно проводить регулярное наблюдение в сроки более года после операции (см. выше). Больным с опухолью из клеток Лейдига также показано эндокринологическое обследование.

Согласно анализу базы SEER, пятилетняя относительная выживаемость у пациентов с локализованным раком яичка в возрасте <14 лет составляет 97,4%, а при наличии отдаленных метастазов – 72,6% [174].

3.3.7. Врожденная гиперплазия надпочечников

Отдельную группу представляют мальчики с врожденной гиперплазией надпочечников. Примерно у трети пациентов выявляются так называемые образования в яичках из остаточной надпочечниковой ткани (TARTs), и их пропорция увеличивается с возрастом [175, 176]. Они, вероятно, представляют собой эктопическую ткань надпочечника, которая растет под влиянием патологической стимуляции адренокортикотропного гормона [177]. Эти очаги не имеют злокачественного потенциала, но могут оказывать влияние на фертильность, смещая нормальную паренхиму яичка [177, 178]. В таких случаях показан периодический ультразвуковой скрининг и рекомендации по сохранению фертильности, включая криоконсервацию [178]. К настоящему времени не описано злокачественных опухолей у пациентов с типичными TART. Как следствие, следует с большой осторожностью выставлять показания к хирургическому лечению с целью исключения малигнизации.

Резюме по данным литературы	УД
Опухоли яичка у мальчиков препубертатного возраста встречаются реже и отличаются по пропорции гистологических вариантов от образований у подростков и взрослых мужчин	2а
У мальчиков препубертатного возраста 60–75% опухолей яичка имеют доброкачественный характер	3

Рекомендации	СР
Для подтверждения диагноза необходимо выполнить УЗИ с высоким разрешением (7,5–12,5 МГц)	Сильная
Перед операцией мальчикам препубертатного возраста с опухолью яичка следует определять уровень АФП	Сильная
Необходимо проводить ревизию с возможностью исследования замороженных срезов; операция не должна носить экстренный характер	Сильная
При всех доброкачественных опухолях показаны органосохраняющие вмешательства	Сильная
Стадирование (МРТ органов брюшной полости/КТ органов грудной клетки) показано только пациентам со злокачественной опухолью для исключения метастазов	Сильная
МРТ показана только пациентам с потенциально злокачественной опухолью из клеток Лейдига или Сертоли для исключения поражения ЛУ	Слабая
Пациентов с местно-распространенной опухолью необходимо после операции направить к детскому онкологу	Слабая

3.4. Гидроцеле

3.4.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Гидроцеле представляет собой скопление жидкости между париетальным и висцеральным слоями влагалищной оболочки [179]. Патогенез первичного гидроцеле в отличие от вторичного связан с проходимым влагалищным отростком брюшины, неполная облитерация которого приводит к развитию различных типов сообщающегося гидроцеле. Открытый влагалищный отросток способствует выходу органов брюшной полости и образованию грыжи [180]. Точный момент облитерации влагалищного отростка неизвестен. Он сохраняется примерно у 80–94% новорожденных и 20% взрослых [191]. При полной облитерации влагалищного отростка с сохранением проницаемости в его средней части развивается киста семенного канатика. У новорожденных также встречается гидроцеле, не связанное с проходимостью влагалищного отростка [182]. Несообщающееся гидроцеле развивается в результате несоответствия процессов секреции и реабсорбции жидкости и наблюдается после небольших травм, перекрута яичка, эпидидимита, операций по поводу варикоцеле (вследствие перевязки лимфатических сосудов) либо может рецидивировать после первичной пластики сообщающегося или несообщающегося гидроцеле.

3.4.2. Диагностика

Классически сообщающееся гидроцеле описывают как гидроцеле, изменяющееся в размерах, и обычно оно связано с началом двигательной активности. Диагноз можно установить по данным анамнеза и физикального исследования. В большинстве случаев его выявляют при трансиллюминации мошонки, при этом следует помнить о том, что кишечник, заполненный жидкостью, и некоторые опухоли в препубертате также могут просвечиваться при трансиллюминации [183, 184]. Если диагностировано гидроцеле, оно не должно вправляться и вызывать какие-либо симптомы. Область отека гладкая, просвечивается и обычно безболезненна при пальпации. Если есть сомнения относительно причины увеличения мошонки, следует провести УЗИ, обладающее почти 100%-ной чувствительностью в диагностике патологии мошонки. Для дифференциации гидроцеле от варикоцеле и перекрута яичка используют УЗИ в режиме Доплера, хотя эти заболевания могут сопровождаться гидроцеле.

3.4.3. Лечение

В большинстве случаев хирургическое лечение не показано в первые 12 месяцев жизни из-за тенденции к спонтанному рассасыванию (УД: 2) [185]. Риск прогрессирования до паховой грыжи небольшой, и гидроцеле не осложняется ущемлением [185]. Раннее хирургическое лечение показано при подозрении на сопутствующую паховую грыжу или патологию яичка (УД: 2) [186, 187]. Сохранение простого гидроцеле после 12 месяцев жизни является показанием к хирургической пластике. К настоящему времени не получено данных о том, что этот тип гидроцеле сопровождается риском

повреждения яичек. Естественное развитие гидроцеле в возрасте старше двух лет плохо описано, и в систематическом обзоре не получено убедительных данных, чтобы дать точные рекомендации. Более позднее хирургическое лечение может уменьшить количество операций и не сопровождается увеличением числа осложнений [188].

По данным анамнеза и обследования, на первой же консультации необходимо исключить двустороннее гидроцеле (УД: 2) [189]. При развитии гидроцеле в более позднем возрасте с подозрением на несообщающуюся форму вероятность спонтанного рассасывания составляет 75%, поэтому рекомендуется динамическое наблюдение в течение 6–9 месяцев [190]. У детей операция проводится паховым доступом и заключается в лигировании незаросшего влагалищного отростка и дренировании дистальной части культи. При кисте семенного канатика проводится ее вскрытие или иссечение (УД: 4) [184, 186, 191, 192]. У опытных хирургов частота повреждения яичек при пластике гидроцеле или паховой грыжи очень низкая (0,3%) (УД: 3). Малоинвазивной альтернативой открытой грыжепластике является лапароскопическая пластика грыжи с чрескожной перевязкой влагалищного отростка [193, 194]. Не рекомендуется назначать склерозирующие препараты, учитывая риск развития химического перитонита в участке брюшины, сообщаемом с влагалищным отростком (УД: 4) [184, 186]. Для лечения вторичного несообщающегося гидроцеле используют мошоночный доступ (технику Лорда или Жабуле).

3.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гидроцеле

Резюме по данным литературы	УД	
В большинстве случаев хирургическое лечение гидроцеле не показано в первые 12 месяцев жизни из-за тенденции к спонтанному рассасыванию. При наблюдении отмечается небольшой риск прогрессирования до паховой грыжи	2a	
У детей операция заключается в лигировании незаросшего влагалищного отростка через паховый доступ	4	

Рекомендации	УД	СР
В большинстве случаев необходимо наблюдать гидроцеле до 12 месяцев, прежде чем рекомендовать хирургическое лечение	2a	Сильная
Раннее проведение хирургического лечения показано при подозрении на сопутствующую паховую грыжу или патологию яичка	2b	Сильная
Если есть сомнения относительно причины увеличения мошонки, следует выполнить УЗИ	4	Сильная
Не следует назначать склерозирующие препараты, учитывая риск развития химического перитонита	4	Сильная

3.5. Острые заболевания мошонки у детей

3.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Острые заболевания мошонки в детской урологии считают неотложным состоянием. Чаще всего они связаны с перекрутом яичка, придатка яичка и эпидидимитом/эпидидимоорхитом [195–200]. Кроме того, острую боль в мошонке могут вызывать идиопатический отек мошонки, орхит при паротите, варикоцеле, гематома мошонки, ущемленная грыжа, аппендицит или системное заболевание (пурпура Шенлейна–Геноха) [201–213]. Травма может быть причиной острой боли в мошонке при наличии гематомы, контузии яичка, дислокации с разрывом или перекрута [214–219]. В редких случаях причиной боли в мошонке легкой/средней степени у мальчиков препубертатного возраста с избыточным весом является некроз жировой ткани после воздействия холода [220].

В этой главе обсуждаются перекрут яичка и эпидидимит, а рецидивирующий эпидидимит описан в главе по инфекциям. Перекрут яичка чаще возникает в неонатальном периоде и в пубертатном возрасте, а перекрут привесков яичка встречается в более широком возрастном диапазоне [221]. Острый эпидидимит характерен для двух возрастных групп: до года и в возрасте 12–15 лет [222, 223]. В одном исследовании частота развития эпидидимита составила около 1,2 случая на 1 тыс. мальчиков в год [224].

В перинатальном периоде перекрут семенного канатика чаще всего развивается до рождения, и в 11–21% случаев наблюдается двустороннее поражение [225]. В большинстве случаев перекрут происходит экстравагинально в отличие от типичного для периода полового созревания интравагинального перекрута.

3.5.2. Диагностика

Процесс обычно начинается с боли в мошонке, кроме перекрута у новорожденных. Для перекрута яичка или привеска яичка характерно внезапное появление крайне выраженной боли в сочетании со рвотой [226, 227].

Продолжительность симптомов при перекруте яичка меньше (в 69% случаев они развиваются в течение 12 часов), чем при перекруте привеска яичка (62%) и остром эпидидимите (31%) [197, 198, 223]. У мальчиков препубертатного возраста чаще наблюдаются атипичные и поздние симптомы, что приводит к отсроченной диагностике и лечению, а также более частому выполнению орхифуникулэктомии по сравнению с лицами постпубертатного возраста [228].

В ранней фазе диагноз можно поставить исходя из локализации болей. При остром эпидидимите определяется болезненность придатка при пальпации, в то время как при перекруте яичка чаще болезненна пальпация яичка, а при перекруте привеска яичка появляется изолированная болезненность верхнего полюса яичка [223].

Патологическое расположение яичка при перекруте встречается чаще, чем при эпидидимите [197]. Простым способом выявления перекрута яичка служит определение кремастерного рефлекса, чувствительность которого составляет 100%, специфичность – 66% (УД: 3) [222, 227]. Придание мошонке возвышенного положения уменьшает выраженность боли при эпидидимите, но не при перекруте яичка.

При эпидидимите часто развивается фебрильная температура (11–19%). При перекруте привеска яичка классический симптом «голубой точки» определяется только у 10–23% пациентов [196, 197, 222, 229]. Во многих случаях трудно определить причину острого заболевания мошонки только по данным анамнеза и физикального обследования [195–200, 222, 229]. При эпидидимите лишь у небольшой части больных приходит положительный результат посева мочи [199, 222, 229, 230]. Следует помнить, что отсутствие изменений в общем анализе мочи не позволяет исключить эпидидимит. Аналогично изменения в анализе мочи не исключают перекрута яичка.

УЗИ в режиме Доплера является информативным методом при обследовании детей с острым заболеванием мошонки, с чувствительностью 63,6–100%, специфичностью 97–100%, положительной прогностической ценностью 100% и отрицательной прогностической ценностью 97,5% (УД: 3) [231–236]. УЗИ в режиме Доплера позволяет уменьшить частоту проведения хирургической ревизии мошонки, но результаты УЗИ субъективны, и у детей препубертатного возраста его проведение вызывает ряд сложностей [233, 237]. Кроме того, на ранних стадиях перекрута – частичного или периодического – может определяться артериальный кровоток, который затрудняет диагностику. Сохранение артериального кровотока не исключает диагноза перекрута яичка. В многоцентровом исследовании, включавшем 208 мальчиков с перекрутом яичек, кровоснабжение яичек в 24% случаев было нормальным или усиленным [233]. Всегда необходимо проводить сравнение со здоровой стороной.

Более высокую информативность имеет УЗИ с высоким разрешением, которое позволяет непосредственно визуализировать перекрут семенного канатика с чувствительностью 97,3% и специфичностью 99% (УД: 2) [233, 238]. Так называемый положительный симптом спицы колеса (наличие спиралевидной деформации) имеет объединенную чувствительность и специфичность 0,73 (95% ДИ 0,65–0,79) и 0,99 (95% ДИ 0,92–0,99) соответственно, и его можно рассматривать в качестве убедительного признака перекрута яичка. У новорожденных он имеет низкую диагностическую точность [239].

Сцинтиграфия и в последнее время динамическая субтракционная МРТ органов мошонки с динамическим контрастированием имеют сопоставимые с УЗИ показатели чувствительности и специфичности [240–243]. Эти исследования нужны в тех случаях, когда диагноз менее вероятен, но по данным анамнеза и физикального обследования нельзя исключить перекрут яичка. Их следует проводить незамедлительно, не откладывая хирургическую ревизию [229].

Диагноз острого эпидидимита у мальчиков в основном устанавливают на основании клинических данных и дополнительного обследования. Следует помнить, что выявление вторичных воспалительных изменений и отсутствие узелков за пределами яичек на УЗИ в режиме Доплера у детей с перекрутом привеска яичка могут свидетельствовать об ошибочном диагнозе «эпидидимит» [244]. У мальчиков в препубертате при остром эпидидимите в 25–27,6% случаев выявляются вызвавшие его аномалии мочеполовой системы. Целесообразность полного урологического обследования всех детей с острым эпидидимитом по-прежнему оспаривается [199, 222, 224].

3.5.3. Лечение

3.5.3.1. Эпидидимит

У мальчиков препубертатного возраста этиология обычно неизвестна, поскольку патологический процесс выявляют только в 25% случаев. Посев мочи обычно стерильный, и в отличие от мальчиков старшего возраста частота заболеваний, передающихся половым путем, очень низкая.

Хотя в первую очередь часто начинают лечение антибиотиками, в большинстве случаев оно не показано, если в общем анализе и посеве мочи не определяются бактерии [224, 245]. Эпидидимит обычно купируется самостоятельно и при поддерживающей терапии (т.е. минимизации физической активности и назначении анальгетиков) излечивается без остаточных явлений (УД: 3). Бактериальный эпидидимит может осложняться абсцессом или некрозом яичек, которые требуют хирургической ревизии [246].

3.5.3.2. Перекрут яичка

Устранение перекрута яичка проводят вручную без анестезии, и его следует пробовать во всех случаях, если возможно, поскольку оно позволяет улучшить показатели сохранения яичка [247]. Для этого яичко поворачивают наружу («открывая книгу»), пока не появится боль или явно ощутимое сопротивление. Эффективность определяется как немедленное устранение боли и отсутствие изменений при физикальном исследовании (УД: 3) [248]. Для оценки эффективности манипуляции проводится УЗИ в режиме Доплера [249]. После успешного устранения перекрута показана двусторонняя орхипексия. Эту операцию выполняют не в плановом порядке, а сразу же после устранения перекрута. В одном исследовании у 17 из 53 пациентов выявлен остаточный перекрут во время ревизии, включая 11 больных, у которых после устранения перекрута вручную отсутствовала боль [248, 250].

Для снижения выраженности ишемически-реперфузионного повреждения и сохранения жизнеспособности пораженного и контралатерального яичка рекомендуется использовать внешнее охлаждение [251]. Лекарственная терапия, направленная на уменьшение повреждения яичка, носит экспериментальный характер [252–255].

При перекруте привеска яичка эффективно консервативное лечение с помощью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (УД: 4). В одном исследовании при ультразвуковом контроле не выявлено атрофии яичек в течение 6 недель наблюдения. В неясных случаях и при сохранении боли рекомендуется проводить хирургическую ревизию [236]. Хотя в 8,5% случаев наблюдается метакронный перекрут привеска яичка, ревизия контралатеральной стороны не показана, учитывая отсутствие тяжелых последствий. Число пациентов, которых необходимо пролечить, составляет 24 [256].

3.5.3.3. Хирургическое лечение

Перекрут яичка – неотложное состояние, при котором требуется экстренное хирургическое лечение. Два важнейших фактора, определяющих частоту спасения яичек на начальной стадии, включают время от развития симптомов до устранения перекрута и степень перекрута [257]. Если угол заворота составит более 360°, тяжелая атрофия яичек развивается уже через 4 часа. В случае неполного перекрута (180–360°) атрофия может не произойти при сохранении симптомов до 12 часов. Однако во всех случаях перекрута свыше 360° и при сохранении симптомов более 24 часов наблюдается тяжелая атрофия яичек или выполняется орхидэктомия [258].

Раннее хирургическое лечение с устранением перекрута (средняя длительность <13 часов) сохраняет фертильность [259]. Во всех случаях перекрута яичек неотложную ревизию необходимо провести в течение 24 часов после развития симптомов. Если перекрут семенного канатика сохраняется более 24 часов, показана отсроченная ревизия (УД: 3) [257, 258]. К настоящему времени сохраняются противоречия относительно необходимости устранения перекрута и сохранения яичка либо проведения орхидэктомии с целью не нарушать функцию второго яичка и фертильность после длительного (более 24 часов) перекрута. Орхидэктомия является альтернативой устранению перекрута и орхипексии. Качество эякулята сохраняется и после орхидэктомии, и после орхипексии по сравнению с группой здоровых мужчин, хотя орхидэктомия способствует улучшению морфологических характеристик сперматозоидов [260]. Рядом авторов предложено рассечение белочной оболочки с созданием лоскута с целью профилактики или лечения синдрома сдавления [261].

Длительность симптомов у новорожденных с признаками перекрута яичка при рождении неизвестна. Необходимо взвешивать пользу от хирургической ревизии и общее состояние ребенка. В данной возрастной группе операцию можно безопасно выполнить под спинальной анестезией. При появлении симптомов перекрута яичка у новорожденных состояние носит такой же экстренный характер, как и у мальчиков более старшего возраста.

При ревизии также проводится фиксация второго яичка. При перекруте в пренатальном и неонатальном возрасте целесообразно выполнять фиксацию второго яичка, хотя в литературе нет данных в пользу этого подхода, или удалять атрофированное яичко. После орхипексии в редких случаях наблюдается рецидив (4,5%), но он может произойти через несколько лет после операции. Не достигнуто консенсуса о предпочтительном типе фиксации и шовном материале [260, 261, 264].

3.5.4. Наблюдение

Пациентам необходимо наблюдение в основном по поводу нарушения фертильности и гормональных изменений. Несмотря на своевременное и адекватное устранение перекрута и фиксацию яичка, у половины пациентов может развиваться атрофия, даже при внешне жизнеспособном яичке во время операции. Необходимо информировать об этом пациентов и родителей [264, 265].

3.5.4.1. Фертильность

Результаты различны и противоречивы. В одном из исследований односторонний перекрут семенного канатика значительно повлиял на сперматогенез примерно у 50% пациентов и вызвал пограничные нарушения еще у 20% больных [242]. Хотя в 30% случаев после паротитного орхита развивается некоторая атрофия, получены противоречивые отдаленные результаты в отношении фертильности [266].

После одностороннего перекрута частота наступления беременности не снижается и отсутствуют различия между пациентами, которым выполнена орхипексия или орхидэктомия [267].

3.5.4.2. Субфертильность

У 36–39% пациентов после перекрута определяется снижение фертильности. При анализе эякулята нормальные результаты при длительном наблюдении наблюдаются только в 5–50% случаев [257]. Раннее хирургическое лечение (при средней длительности симптомов <13 часов) с устранением перекрута позволяет сохранить фертильность, но при более длительном периоде перекрута (среднее время 70 часов) с последующей орхидэктомией наблюдается снижение фертильности [259].

Субфертильность и бесплодие развиваются вследствие прямого повреждения яичка после перекрута. Это связано не только с нарушением кровоснабжения, но и с ишемически-реперфузионным повреждением, которое происходит после устранения перекрута, когда свободные радикалы кислорода быстро попадают в паренхиму яичка [257].

3.5.4.3. Уровень андрогенов

У больных, перенесших перекрут семенного канатика, повышен уровень ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона по сравнению с контрольной группой, однако эндокринная функция яичек сохраняется на нормальном уровне [260].

3.4.4.4. Неразрешенные вопросы

Хотя перекрут яичка встречается часто, механизм перекрута в неонатальном и пренатальном возрасте точно не изучен, поэтому непонятно, насколько необходимо проводить фиксацию второго яичка. Кроме того, не определено влияние атрофированного яичка на фертильность.

Резюме по данным литературы	УД
Диагностика перекрута яичка основана на клинической картине и данных физикального исследования	
УЗИ в режиме Допплера представляет собой высокоэффективный метод диагностики острых заболеваний мошонки со сравнимой со сцинтиграфией и субтракционной МРТ с динамическим контрастированием эффективностью	2a
У детей неонатального возраста острые заболевания мошонки требуют экстренного лечения	3

Рекомендации	УД	СР
Перекрут яичка – неотложное состояние, при котором требуется экстренное хирургическое лечение	3	Сильная
Новорожденным с перекрутом яичка необходимо выполнять фиксацию контралатерального яичка. При перекруте в пренатальном возрасте время операции, как правило, определяется клиническими данными	3	Слабая
Тактика лечения определяется по результатам физикального исследования. Для оценки острого поражения мошонки показано УЗИ в режиме Допплера, но его выполнение не должно задерживать хирургическую ревизию	2a	Сильная
Перекрут придатка яичка можно лечить консервативно, но в неясных случаях и при сохранении болей необходимо проводить хирургическую ревизию	3	Сильная
В случаях, когда перекрут яичка сохранялся более 24 часов, необходимо провести срочную ревизию. При антенатальном перекруте время операции, как правило, определяется клиническими данными	3	Сильная

3.6. Гипоспадии

3.6.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.6.1.1. Эпидемиология

По данным реестрового исследования EUROCAT, общая распространенность гипоспадии в Европе составляет 18,6 новых случаев на 10 000 родов (5,1–36,8). Эти показатели оставались стабильными с 2001 по 2010 г. [268, 269]. В обширном систематическом обзоре показано, что средняя распространенность гипоспадии в мире варьирует: в Европе – 19,9 (диапазон 1–464), Северной Америке – 34,2 (6–129,8), Южной Америке – 5,2 (2,8–110), Азии – 0,6–69, Африке – 5,9 (1,9–110), Австралии – 17,1–34,8. Тенденции встречаемости гипоспадии противоречивы – различные показатели в Европе и рост заболеваемости в США [270, 271].

3.6.2. Факторы риска

Наиболее вероятные факторы риска развития гипоспадий – генетические, плацентарные и/или связанные с внешней средой (УД: 2b) [268, 269]. Взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды помогает объяснить отсутствие репликации в генетических исследованиях по гипоспадии. Полиморфизм одного нуклеотида влияет на риск развития гипоспадии только при воздействии факторов окружающей среды (УД: 2b) [269, 272].

- В 7% семей выявляются родственники с гипоспадией, хотя частота выше при дистальных и средних формах [272–275].
- Эндокринные нарушения определяются лишь в редких случаях.
- Риск развития гипоспадий выше у детей, родившихся с низкой массой [272–275].
- За последние 25 лет наблюдается значительное увеличение встречаемости гипоспадий.
- Эндокринные разрушители являются одним из компонентов многофакторной модели гипоспадии.
- Применение пероральных контрацептивов до беременности не сопровождается повышением риска развития гипоспадии у детей, а во время беременности увеличивает риск средних и проксимальных гипоспадий (УД: 2a) [273–276].

3.6.3. Классификация

Гипоспадию обычно классифицируют по анатомической локализации проксимально смещенного меатуса:

- дистальная – передние формы гипоспадии (головчатая, коронарная или дистальная пенильная, наиболее частый вариант);
- промежуточная – средняя форма гипоспадии (пенильная);
- проксимальная – задняя форма (пеноскротальная, мошоночная, промежностная).

После высвобождения от кожи патологические изменения могут оказаться значительно более выраженными. Для описания тяжести и сложного характера гипоспадии не всегда достаточно анатомической локализации меатуса. По этой причине часто используется простая классификация тяжести гипоспадии, в которой учитываются длина полового члена, размер и форма головки, качество уретральной пластинки и наличие искривления полового члена. По данной классификации выделяют два типа гипоспадии:

- легкая форма (изолированная головчатая или стволовая гипоспадия без сопутствующих хорд, микропениса или аномалий мошонки);
- тяжелая форма (пеноскротальная, промежностная с сопутствующими хордами и аномалиями мошонки).

3.6.4. Диагностика

Как правило, гипоспадию диагностируют при рождении (за исключением случаев мегамеатуса с интактной крайней плотью, который можно увидеть только после отведения крайней плоти). При диагностике необходимо указать следующие изменения:

- положение, форму и ширину меатуса;
- наличие атрезии уретры и разделения губчатого тела;
- внешний вид крайней плоти и мошонки;
- размер полового члена;
- искривление полового члена при эрекции.

Кроме того, при диагностическом обследовании следует исключить сопутствующие аномалии, в том числе:

- крипторхизм (до 10% случаев);
- открытый влагалищный отросток или паховую грыжу (в 9–15% случаев).

Тяжелые гипоспадии с одно- или двусторонним непальпируемым яичком либо с подозрением на половые органы смешанного типа требуют полного генетического и эндокринологического обследования сразу же после рождения для исключения НПР, особенно врожденной гиперплазии надпочечников. При выделении мочи по каплям и вздутии уретры необходимо исключать меатостеноз. В систематическом обзоре не показано связи между тяжестью гипоспадии и аномалиями развития верхних и нижних мочевыводящих путей (УД: 3) [277].

3.6.5. Лечение

3.6.5.1. Показания для реконструкции и цели лечения

Для определения тактики лечения важно разделять функционально необходимые и эстетически оправданные процедуры.

Показания к операции включают:

- проксимально расположенный меатус, вызывающий вентральное отклонение или разбрызгивание струи мочи;
- меатостеноз;
- переднее искривление полового члена;
- расщепление головки;
- ротацию полового члена с патологическим расположением кожного шва;
- вид кожи крайней плоти;
- транспозицию полового члена и мошонки;
- расщепление мошонки.

При физикальном исследовании необходимо осмотреть все анатомические отделы полового члена и оценить степень изменений каждого из них. При осмотре следует отметить локализацию меатуса, степень проксимальной спонгиозной гипоплазии, наличие и выраженность искривления полового члена, ширину и глубину уретральной пластинки, размер головки, степень дефицита кожи по вентральной поверхности, доступность крайней плоти и изменения мошонки, например пеноскротальную транспозицию и раздвоенную мошонку.

Поскольку все хирургические операции сопровождаются риском развития осложнений, крайне важно подробно консультировать родителей.

Чтобы достичь приемлемых функциональных и косметических результатов, необходимо исправить искривление полового члена, сформировать новую уретру адекватного размера, подвести неомеатус к кончику головки и обеспечить достаточное покрытие кожей ствола полового члена (УД: 4) [278] (рис. 3). Во время операции следует применять увеличивающие очки и специальные тонкие синтетические рассасывающиеся шовные материалы (6/0–7/0). Как и при любых операциях на половом члене, рекомендуется проводить коагуляцию с крайней осторожностью. Предпочтительно использовать биполярную коагуляцию. Для удовлетворительного результата важно знать ряд реконструктивных операций, особенности ухода за раной и ведения в послеоперационном периоде.

3.6.5.2. Гормональная терапия в предоперационном периоде

В литературе отсутствуют данные высокого качества по влиянию предоперационной гормональной терапии (андрогенной стимуляции) на улучшение результатов хирургического лечения. Для увеличения окружности головки с целью адекватной мобилизации уретральной площадки и снижения риска расхождения головки целесообразно провести гормональную терапию в предоперационном периоде местным или парентеральным тестостероном, дигидротестостероном или бета-ХГЧ [276, 279, 260]. На фоне терапии можно значительно увеличить размер головки и ствола полового члена (УД: 1b) [281, 282].

Данные трех РКИ умеренного качества свидетельствуют о снижении частоты уретро-кожных свищей и повторных операций у пациентов, которым проводилась предоперационная гормональная терапия [283].

В большинстве случаев терапия тестостероном хорошо переносится. К нежелательным явлениям относят транзиторное изменение поведения ребенка, пигментацию кожи полового члена, появление волос на лобке, раздражение и покраснение кожи полового члена, усиление эрекции и периоперационные кровотечения, однако в литературе не описаны отдаленные побочные эффекты, связанные с гормональной стимуляцией. Кроме того, не представлено данных по возможному влиянию на созревание костной ткани [280, 283, 284].

Имеются опасения относительно неблагоприятного действия тестостерона на заживление раны и усиление кровопотери во время операции. С целью профилактики интра- или послеоперационных осложнений рекомендуется прекращать терапию за 1–2 месяца до пластики [285].

3.6.5.3. Возраст проведения операции

Оперативное лечение первичных гипоспадий обычно проводят в возрасте 6–18 (24) месяцев (УД: 3) [278, 286, 287]. При выполнении тубуляризированной рассеченной уретропластики (ТИР) в препубертатном периоде возраст не относится к факторам риска осложнений (УД: 2b) [286]. Согласно результатам проспективного контролируемого исследования, частота осложнений после первичной ТИР у взрослых в 2,5 раза выше, чем у детей (УД: 2a) [288].

3.6.5.4. Искривление полового члена

Если имеется искривление полового члена, оно в 70% случаев поддается коррекции путем освобождения полового члена (от кожных хорд) и иссечения соединительной ткани истинных хорд на вентральной поверхности [289]. Уретральная площадка содержит соединительную ткань с большим количеством сосудов и во многих случаях не вызывает искривления [290, 291]. Остаточные хорды вызваны диспропорцией пещеристых тел, и при их выявлении необходимо выпрямить половой член, как правило с помощью дорсальной срединной пликацией или ортопластики (модификация пликаций по Несбиту, в том числе с элевацией сосудисто-нервных пучков). При более выраженном искривлении ($>45^\circ$), которое часто сочетается с короткой уретральной пластинкой, требующей пересечения, рекомендуется вентральное удлинение полового члена для профилактики укорочения. Метод включает вентральное поперечное рассечение белочной оболочки с 3 до 9 часов, с пластикой лоскутом или трансплантатом влажной оболочки или без пластики в случае выполнения нескольких коротких вентральных корпоротомий (УД: 2b) [292]. После вентрального удлинения, как правило, дополнительно проводится короткая срединная дорсальная пликация.

Согласно результатам ретроспективного исследования, дорсальная пликация независимо от других факторов связана с рецидивом вентрального искривления. Вентральная пластика кавернозных тел при тяжелом искривлении имеет хорошие отдаленные результаты и безопасна в отношении эректильной функции (УД: 2b) [293].

3.6.5.5. Реконструкция уретры

В основе пластики гипоспадий лежит сохранение обильно васкуляризированной пластинки уретры и ее использование для реконструкции [291]. Мобилизация губчатого тела/уретральной пластинки и бульбозного отдела уретры позволяет в ряде случаев не пересекать уретральную пластинку (УД: 2b) [292].

Если пластинка уретры широкая, ее можно свернуть в трубку по методу Тирша–Дюплея. Если пластинка слишком узкая, вначале рекомендуется рассечь по ее средней линии для расслабления, а затем выполнить реконструкцию по технике Snodgrass–Orkiszewski. Данная методика стала стандартной при дистальных и промежуточных гипоспадиях [294–297]. При глубоком рассечении уретральной пластинки при первичной и повторной пластике рекомендуется покрывать поверхность лоскутом внутреннего листка крайней плоти (или слизистой щеки) по типу «inlay» [298]. Это также позволяет продлить разрез за край пластинки для профилактики меатостеноза (УД: 2a) [299, 300].

При дистальных формах гипоспадии описаны различные другие техники (Мэтью, перемещение уретры) (УД: 2b) [301]. Для лечения проксимальных форм гипоспадии применяется техника ТИР [294–297, 302]. При этом не следует сочетать элевацию уретральной пластинки и мобилизацию уретры с операцией ТИР, поскольку это приводит к очаговой деваскуляризации неоуретры с развитием симптоматической стриктуры (УД: 2b) [303]. Техника «onlay» с использованием островкового лоскута крайней плоти является стандартным вариантом, который предпочтителен при проксимальных формах, если уретральная пластинка слишком узкая или имеет плохое состояние [289]. При одноэтапной пластике можно использовать лоскут крайней плоти по типу «onlay» (УД: 2b) [304].

Если целостность пластинки уретры сохранить невозможно, используют одно- или двухэтапную пластику. В первом случае для профилактики стриктур уретры применяют модификацию тубуляризированного лоскута (по Дюкетту) по типу «трубки onlay» или «inlay-onlay» или укладывают лоскут «onlay» на белочную оболочку [305–307] (УД: 3). Альтернативным вариантом является техника Koyanagi–Hayashi [308–311]. В течение последних нескольких лет предпочтительной считается двухэтапная пластика, которая дает благоприятные результаты и связана с низким риском рецидива вентрального искривления при различных показателях отдаленных осложнений [300, 305, 312–316].

3.6.5.6. Повторные пластики гипоспадий

Невозможно дать окончательные рекомендации по повторной пластике гипоспадий. В зависимости от индивидуальной ситуации и потребностей пациента используют все вышеописанные операции, нередко в модификации.



TIP – метод тубуляризированной рассеченной уретропластики; MAGPI – выведение наружного отверстия мочеиспускательного канала и гланулопластика.

Рис. 3. Алгоритм лечения гипоспадии

3.6.5.7. Реконструкция полового члена после формирования неоуретры

После формирования новой уретры операцию завершают пластикой головки и восстановлением кожи полового члена. Если кожи для закрытия головки недостаточно, можно использовать метод двойной поверхности (Cecil–Michalowski) на крайней плоти или увести линию швов в мошонку. В странах, где обрезание широко не распространено, можно выполнить реконструкцию крайней плоти. Хотя она связана с риском специфических осложнений, реконструкция не снижает эффективность уретропластики [317]. При операции TIP использование лоскута мясистой оболочки крайней плоти снижает частоту образования свищей (УД: 2b) [294, 295].

3.6.5.8. Отток мочи и перевязка раны

Для отведения мочи можно установить через уретру капельный стент или вывести дренажную трубку над лобком. Некоторые хирурги не дренируют мочевой пузырь после пластики дистальной гипоспадии [318, 319]. Как правило, после операции накладывают циркулярную повязку с небольшим давлением и назначают антибиотики в профилактических целях (УД: 4) [319]. Антибактериальная профилактика после операции имеет низкую эффективность и снижает только частоту бессимптомной бактериурии (УД: 2b) [320–322]. В настоящее время не определены оптимальные продолжительность дренирования и тип повязок.

3.6.5.9. Результаты

В ряде исследований оценивали прогностические факторы осложнений после пластики гипоспадии. При анализе проспективных данных показано, что размер головки <14 мм, проксимальная локализация меатуса и повторная операция являются независимыми факторами риска уретральных осложнений [319, 323]. Небольшое число операций, проводимых хирургом, независимо связано с риском развития свища, стриктуры или дивертикула (УД: 3) [319, 324].

По данным метаанализа по TIP, самая низкая частота осложнений наблюдается при первичной пластике дистальных форм гипоспадии (4,5%), далее идут проксимальные формы (12,2%) и повторные операции (23,3%) [294–297, 301, 319]. При дистальных формах гипоспадий частота осложнений (свищи, меатостеноз, расхождение, рецидив вентрального искривления и гематома) составляет менее 10% [324, 325]. Частота развития свищей после пластики Мэтью и TIP при дистальных гипоспадиях составляет 3,4–3,6% [302, 326–328].

Частота осложнений операции TIP и пластики «onlay» при первичных тяжелых гипоспадиях сопоставима и составляет 24 и 27% соответственно. Она выше при пластике трансплантатом и островковой пластике кожей крайней плоти, свернутой в трубку [289]. В литературе не представ-

лено убедительных данных о том, что пластика трансплантатом «onlay» позволяет улучшить результаты операции ТПР [329].

По данным сравнительного исследования, частота осложнений после одноэтапной пластики по Коуапаги в модификации Hayashi достигает 61% [308, 319]. В 13% случаев после этапной пластики слизистой щеки требуется повторная операция, и более чем у трети пациентов после второго этапа развиваются осложнения, чаще всего с частичным рубцеванием трансплантата [327, 330]. Осложнения после двухэтапной лоскутной пластики при длительном наблюдении развиваются в 68% случаев [319], а в другом исследовании 28% пациентов потребовалась повторная операция [300, 319].

3.6.6. Наблюдение

Цели длительного наблюдения до подросткового возраста включают выявление стриктур уретры, нарушений мочеиспусканий, рецидива искривления полового члена, дивертикулов и расхождения краев головки [331]. До половины осложнений, которые требуют повторной пластики, развиваются более чем через год после операции (УД: 2b) [332].

После операции часто определяется обструктивная кривая мочеиспускания, и, хотя в большинстве случаев она не имеет клинического заключения, требуется длительное наблюдение [333–336] (УД: 2a). У больных после пластики гипоспадий ниже скорость мочеиспускания, особенно после коррекции хорд, но она не связана с симптомами нарушенного мочеиспускания (СНМ) [337] (УД: 2a).

Разработаны объективные шкалы для оценки результатов пластики гипоспадии (НОСЕ) (УД: 2b) [338] и косметического вида (НОРЕ) (УД: 2a) [339]. Шкала восприятия детьми полового члена (PPPS) является достоверным инструментом оценки результатов операции по поводу гипоспадии самим мальчиком, а также служит для оценки эффективности родителями и урологами, не проводившими операцию (УД: 2a) [340]. Следует признать, что хирурги более оптимистично оценивают косметические результаты по сравнению с родителями, которые заполняют валидированные шкалы [341]. В современных шкалах недостаточно представлены исходы, описываемые пациентами, отдаленные результаты и сексуальная функция [342].

У подростков и взрослых, которые перенесли в детском возрасте пластику гипоспадии, несколько повышена частота неудовлетворенности размером полового члена, особенно после пластики проксимальных форм гипоспадии, но по сексуальному поведению они не отличаются от мужчин контрольных групп (УД: 2a-b) [343, 344]. Согласно длительному наблюдению пациентов, рожденных с гипоспадией, они меньше удовлетворены косметической формой полового члена по всем параметрам PPS; также отмечается различие в длине полового члена (9,7 и 11,6 см) и чаще снижена максимальная скорость мочеиспускания; особенно это выражено при сравнении пациентов с проксимальной формой гипоспадии и мужчин контрольной группы [319, 345].

В систематическом обзоре удовлетворенности больных косметическими результатами в отдаленном периоде получены следующие данные [346]:

- восприятие размера полового члена сильно не отличается от контрольной группы;
- при достижении пубертатного возраста пациенты более критичны к косметическим результатам операции и чаще воспринимают их отрицательно;
- больные сильнее воспринимают деформацию, и у них выше социальная смущенность.

В литературе представлены различные параметры, которые используют для оценки результатов хирургического лечения гипоспадии. Необходимо разработать исходы, специфичные по возрасту [347].

Большинство инструментов направлены на оценку удовлетворенности косметическими результатами, и только одна шкала позволяет определить функцию мочеиспускания. Ни в одну из шкал не входят сексуальная функция и психологические последствия [348].

3.6.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гипоспадии

Резюме по данным литературы	УД
Оперативное лечение первичных гипоспадий обычно проводят в возрасте 6–18 (24) месяцев	3
Цели лечения – исправить искривление полового члена, сформировать новую уретру адекватного размера, подвести неомеатус к кончику головки пениса и по возможности достичь приемлемого косметического результата	4
Андрогенная стимуляция позволяет увеличить длину полового члена и окружность головки	1b
Частота осложнений при одноэтапной пластике дистальных и проксимальных форм гипоспадии составляет 10 и 25% соответственно. При двухэтапной пластике показатели выше и сильно варьируют, от 28 до 68%	3
Сексуальная функция обычно сохранена, но пациенты описывают высокий уровень восприятия деформации и социальной изоляции	2b

Рекомендации	СР
При рождении ребенка необходимо дифференцировать изолированную гипоспадию от НПП, которое чаще всего связано с крипторхизмом или микропенисом	Сильная
Важно описать родителям функционально необходимые и эстетически оправданные операции (психологические, косметические показания) и возможные осложнения	Сильная
Детям с проксимальными формами гипоспадии, небольшим половым членом, снижением окружности головки или короткой уретральной пластинкой перед операцией можно назначить андрогенную стимуляцию, хотя в литературе недостаточно данных по ее преимуществам и недостаткам	Слабая
При дистальных формах гипоспадии показаны операция Duplay-Thiersch, оригинальная и модифицированная операция TIP. При более тяжелых формах гипоспадии используют уретропластику методом «onlay» или двухэтапную пластику. Лечебный алгоритм представлен на рис. 3. При сильном искривлении полового члена ($> 30^\circ$) показана коррекция	Слабая
Необходимо проводить длительное наблюдение до подросткового возраста для выявления стриктур уретры, нарушений мочеиспускания, эякуляции, рецидива искривления полового члена и оценки удовлетворенности пациента	Сильная
Для оценки функциональных и косметических результатов пластики гипоспадии необходимо использовать валидированные объективные шкалы	Сильная

3.7. Врожденное искривление полового члена

3.7.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Врожденное искривление полового члена представляет собой изгиб нормально сформированного полового члена вследствие диспропорции кавернозных тел. Встречаемость искривления при рождении составляет 0,6%, и оно связано с асимметрией кавернозных тел при нормально расположенном меатусе [349], вызванной нарушением развития во время эмбриогенеза [350]. При этом частота клинически значимого врожденного искривления намного ниже, поскольку степень искривления и частота сексуальной дисфункции широко варьируют [351]. В большинстве случаев наблюдается вентральное искривление (48%), далее идет латеральное (24%), дорсальное (5%) и сочетание вентрального и латерального (23%) [352]. Большинство случаев вентрального искривления связано с гипоспадиями из-за хорды или вентральной дисплазии пещеристых тел [353]. Аналогично дорсальное искривление чаще всего связано с эписпадией/экстрофией. Врожденное искривление полового члена может привести к снижению качества половой жизни во взрослом возрасте. Успешная пластика позволяет восстановить психологическое самочувствие и сексуальную функцию [354].

Искривление $>30^\circ$ считается клинически значимым; искривление $>60^\circ$ может влиять на возможность совершить половой акт во взрослом возрасте (УД: 4). Небольшие искривления полового члена могут быть следствием дефицита кожи на вентральной поверхности полового члена, и их следует дифференцировать от аномалии развития кавернозных тел. При искривлении, связанном с гипоспадией или эписпадией, рекомендуется обратиться к соответствующим главам рекомендаций.

3.7.2. Диагностика

Искривление обычно не выявляют до взрослого возраста, поскольку внешне половой член выглядит нормальным, а искривление появляется только при эрекции. Пациенты, как правило, обеспокоены эстетическими и/или функциональными аспектами [355]. Кроме точного сбора анамнеза, который позволяет исключить вероятность приобретенного (посттравматического) искривления, обязательно проводится полное клиническое обследование. Необходимым компонентом является фотографирование полового члена в состоянии эрекции под различными углами [356]. Точная степень искривления обычно определяется во время операции с помощью искусственной эрекции.

3.7.3. Лечение

При искривлении показано хирургическое лечение, которое начинают и заканчивают искусственной эрекцией для определения степени искривления и оценки симметричности после пластики [357]. Целью любого вмешательства для коррекции искривления является достижение одинакового размера кавернозных тел. Предложены различные операции, начиная от простого оголения полового члена и пликаций, ротации кавернозных тел, использования свободных лоскутов кожи или влагиалищной оболочки до полного разобщения полового члена [358, 359]. В обзоре, в котором сравнивали операцию Несбита/модифицированную операцию Несбита [360] и пликацию [361], показано, что, несмотря на снижение частоты осложнений и потери чувствительности,

остаётся неясным, повышает ли пликация риск рецидива [362, 363]. В зависимости от степени искривления и техники имеется риск укорочения полового члена, в среднем на 2,5 см в вытянутом состоянии [364–366].

Недавно описана техника без корпоротомии, которая даёт хорошие результаты, позволяя скорректировать вентральное искривление любой степени без укорочения полового члена и риска развития в послеоперационном периоде эректильной дисфункции [367].

3.7.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению врожденного искривления полового члена

Резюме по данным литературы	УД
Изолированное искривление полового члена встречается редко	2a
Врожденное искривление полового члена часто связано с гипоспадией	2a
Диагноз, как правило, устанавливают в позднем детском возрасте	2a
Половой член выглядит измененным только в состоянии эрекции	1b
Врожденное искривление полового члена может вызывать эстетические и функциональные сексуальные проблемы	1b
Врожденное искривление полового члена требует хирургического лечения	1b
Целью хирургического лечения является достижение одинакового размера кавернозных тел	1b

Рекомендации	УД	СР
Для исключения сопутствующих аномалий у мальчиков с врожденным искривлением необходимо тщательно собирать анамнез и проводить полное клиническое обследование	1a	Сильная
Обязательным компонентом предоперационного обследования является фотографирование полового члена в состоянии эрекции под различными углами	1b	Сильная
Хирургическое лечение проводится после взвешивания эстетических и функциональных последствий искривления	2b	Слабая
В начале и конце операции необходимо вызывать искусственную эрекцию	2a	Сильная

3.8. Варикоцеле у детей и подростков

3.8.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Варикоцеле определяется как патологическое расширение вен гроздевидного сплетения, вызванное венозным рефлюксом. Оно редко встречается у мальчиков младше 10 лет, но чаще диагностируется в начале пубертатного возраста. Его выявляют у 14–20% подростков, с одинаковой частотой во взрослом возрасте. Варикоцеле чаще развивается слева (78–93% всех случаев). Правостороннее варикоцеле встречается реже всего; обычно его выявляют только в рамках двустороннего варикоцеле и редко – изолированно [368–370].

Варикоцеле появляется на фоне ускорения роста тела, и механизм его развития плохо изучен. Определенное влияние могут оказывать генетические факторы. Анатомические изменения, проявляющиеся нарушением венозного оттока, выражаются в значительно более высокой частоте левостороннего варикоцеле, поскольку слева внутренняя семенная вена впадает непосредственно в почечную вену. Варикоцеле может запускать механизмы апоптоза вследствие теплового стресса, снижения уровня андрогенов и накопления токсических веществ. Тяжелое повреждение выявляют у 20% больных, а патологию при обследовании – у 46% подростков. Гистологические изменения у детей и подростков и у бесплодных мужчин аналогичны. У 70% пациентов с варикоцеле II и III степени левое яичко уменьшено в объеме.

Ряд специалистов показали дополнительный рост яичка после варикоцелэктомии у подростков [371, 372]. По результатам метаанализа, средняя частота составляет 76,4% (52,6–93,8%) (УД: 2a) [373]. Это может быть отчасти связано с отеком яичка из-за пересечения лимфатических сосудов (УД: 2) [374].

У 20% подростков с варикоцеле развиваются нарушения фертильности [298]. Частота неблагоприятного влияния варикоцеле возрастает со временем. Варикоцелэктомия у подростков приводит к улучшению показателей спермограммы (УД: 1) [376–379].

3.8.2. Классификация

Выделяют три степени варикоцеле [380]:

- I – положительная проба Вальсальвы (пальпируется только при пробе Вальсальвы);
- II – пальпируемая (пальпируется без пробы Вальсальвы);
- III – видимая (выявляется на расстоянии).

3.8.3. Диагностика

Варикоцеле в основном протекает бессимптомно, редко вызывая боль. Его может заметить пациент или его родители либо выявить педиатр при обычном осмотре. Установление диагноза основано на выявлении скопления расширенных и извитых вен в положении стоя; вены более выражены, когда пациент выполняет пробу Вальсальвы. При пальпации следует оценить размер обоих яичек, чтобы определить меньшее.

Венозный рефлюкс в гроздевидное сплетение диагностируют при УЗИ в режиме цветного доплера в положении лежа и стоя [381]. Если венозный рефлюкс определяется только при УЗИ, устанавливают диагноз субклинического варикоцеле. Объем яичек измеряют на УЗИ или с помощью орхидометра, чтобы исключить гипоплазию. У подростков яичко считают гипоплазированным, если его объем более чем на 2 см³ или 20% меньше по сравнению с другим яичком (УД: 2) [382].

Прорастание опухоли Вильмса в почечную или нижнюю полую вену может привести к вторичному варикоцеле. Мальчикам препубертатного возраста и с изолированным правосторонним варикоцеле показано УЗИ почек (УД: 4). Для оценки повреждения яичек у подростков с варикоцеле важное значение имеет избыточное повышение уровня ФСГ и ЛГ в ответ на действие ГнРГ, поскольку в таких случаях в яичках выявляются гистологические изменения [378, 383].

3.8.4. Лечение

В литературе нет данных о том, что лечение варикоцеле в детском возрасте улучшает андрологические исходы по сравнению с проведением операции в более позднем возрасте. Положительное влияние скрининга и лечения варикоцеле в пубертатном возрасте в отношении показателей отцовства оспаривается, как и у взрослых (УД: 4) [384]. Рекомендуется использовать следующие показания к варикоцелэктомии у детей и подростков [369]:

- варикоцеле в сочетании с маленьким размером яичка;
- другие поражения яичка, влияющие на фертильность;
- двустороннее пальпируемое варикоцеле;
- патологическое качество эякулята (у подростков старшего возраста);
- варикоцеле, сопровождающееся клиническими проявлениями [384].

Снижение объема яичек (левого + правого) по сравнению с возрастной нормой считается обоснованным критерием для операции, когда будут доступны нормативные показатели [385]. Хирургическое лечение также показано, если варикоцеле вызывает физический или психологический дискомфорт. В других случаях проводится динамическое наблюдение до того момента, когда можно будет выполнить анализ эякулята (УД: 4).

Операция заключается в лигировании или окклюзии внутренних вен семенного канатика. Перевязывание проводят на различных уровнях:

- паховый канал (или ниже), микрохирургическим доступом;
- выше пахового канала, открытым или лапароскопическим доступом [386–389].

Преимущество первого – низкая инвазивность, в то время как второй вариант позволяет перевязывать значительно меньше вен и устранить опасность при случайном пересечении внутренней артерии семенного канатика, поскольку выше пахового кольца это безопасно.

Во время хирургической перевязки рекомендуется использовать увеличительные устройства (для микрохирургии или лапароскопические), поскольку диаметр внутренней артерии семенного канатика на уровне внутреннего кольца составляет 0,5 мм [386, 388]. Частота рецидива варикоцеле обычно менее 10%.

Для профилактики образования гидроцеле и гипертрофии яичек, а также с целью обеспечить более эффективную функцию яичек, определяемую при пробе со стимуляцией ГнРГ, предпочтительно выполнять варикоцелэктомию с сохранением лимфатических сосудов (УД: 2) [374, 386, 387, 390]. Методы выбора – микрохирургическая (микроскопическая) операция на уровне пахового канала или ниже либо открытая или лапароскопическая операция с сохранением лимфатических сосудов, проводимая на уровне выше пахового канала [386, 388, 391, 392]. Для визуализации лимфатических сосудов рекомендуется вводить в мошонку изосульфат синий [393, 394]. При доступе на уровне выше пахового канала варикоцелэктомия с сохранением артерии не дает преимуществ в отношении дополнительного роста яичка и связана с повышенным риском рецидива [395, 396].

Требованиям сохранения лимфатических сосудов также соответствует ангиографическая окклюзия внутренних вен семенного канатика, которую проводят путем ретроградной или антеградной склеротизации [397, 398]. Однако, хотя этот метод и менее инвазивный и не требует общей анестезии, он связан с лучевой нагрузкой, которая менее контролируема при антеградной технике (УД: 2) [369, 397, 398].

Данные, полученные в РКИ низкого и умеренного качества, свидетельствуют о том, что ангиографическое или хирургическое лечение варикоцеле у подростков положительно влияет на раз-

мер/рост яичка и концентрацию сперматозоидов. При этом неизвестно влияние на фертильность и показатели отцовства [399].

Микрохирургическая варикоцелэктомия у подростков повышает показатели отцовства и снижает время до наступления беременности; кроме того, улучшаются показатели эякулята и в 3,63 раза увеличивается вероятность наступления беременности по сравнению с контрольной группой [400].

Рабочая группа провела систематический обзор и метаанализ по хирургическому лечению варикоцеле у детей и подростков [401]. Из 1550 найденных статей в обзор включено 98 публикаций ($n = 16\,130$; 12 РКИ, 47 нерандомизированных исследований и 39 серий случаев). Основные результаты представлены ниже.

В метаанализе 12 РКИ показано, что после хирургического лечения варикоцеле увеличивается объем яичка (среднее различие $1,52\text{ см}^3$, 95% ДИ $0,73\text{--}2,31$) и общая концентрация сперматозоидов (среднее различие $25,54$, 95% ДИ $12,84\text{--}38,25$) по сравнению с контрольной группой. При сохранении лимфатических протоков снижается риск гидроцеле ($p = 0,02$; отношение шансов (ОШ) $0,08$; 95% ДИ $0,01\text{--}0,67$). Вследствие отсутствия РКИ невозможно определить превосходство какого-либо из методов лечения. Кроме того, остается неясным, какой из доступов более эффективен, открытый или лапароскопический (ОШ варьирует от $0,13$ до $2,84$).

Эффективность лечения (отсутствие варикоцеле) составляет $85,1\text{--}100\%$, а частота осложнений – $0\text{--}29\%$. Самым частым осложнением является гидроцеле. Отсутствие болевого синдрома после операции наблюдается более чем в 90% случаев.

В заключение, доказательства умеренного уровня достоверности свидетельствуют об эффективности хирургического лечения варикоцеле у детей и подростков в отношении объема яичка и концентрации сперматозоидов. В литературе отсутствуют данные о превосходстве какого-либо из методов хирургического/эндоваскулярного лечения. При сохранении лимфатических протоков снижается риск гидроцеле. Отдаленные результаты, включая показатели наступления отцовства и фертильность, по-прежнему не изучены.

3.8.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению варикоцеле

Резюме по данным литературы	УД
Распространенность варикоцеле увеличивается в начале пубертатного возраста и составляет $14\text{--}20\%$. Проблемы с фертильностью встречаются у 20% больных	
У 70% пациентов пубертатного возраста с варикоцеле 2-й и 3-й степени определяется уменьшение объема левого яичка; в конце подросткового периода правое яичко также может уменьшиться в размерах	1b
После варикоцелэктомии в подростковом возрасте левое яичко увеличивается в размере и улучшаются показатели эякулята	1a
Нет данных о том, что лечение варикоцеле в детском возрасте превосходит операцию в более позднем возрасте по улучшению андрологических показателей	1b
Пересечение лимфатических сосудов приводит к гидроцеле в 40% случаев и может вызывать гипертрофию яичка	1b
Сохранение лимфатических сосудов позволяет статистически значимо снизить частоту гидроцеле	1a

Рекомендации	УД	СР
Варикоцеле диагностируют в положении стоя и разделяют на три степени	4	Сильная
УЗИ органов мошонки позволяет определить венозный рефлюкс без пробы Вальсальвы в положении лежа и стоя и диагностировать гипоплазию яичка		Сильная
У мальчиков препубертатного возраста и при изолированном правостороннем варикоцеле необходимо выполнить УЗИ почек для исключения образования забрюшинного пространства		Сильная
Показания к операции: • варикоцеле в сочетании с маленьким размером яичек (различие в объеме $> 2\text{ см}^3$ или 20%); • другие поражения яичек, влияющие на фертильность (крипторхизм, перекрут или травма в анамнезе); • патологическое качество эякулята (у подростков старшего возраста); • симптоматическое варикоцеле	2	Слабая
Для хирургической перевязки следует использовать какие-либо хирургические увеличительные устройства (микрохирургические или лапароскопические)	2	Сильная
Для профилактики образования гидроцеле и гипертрофии яичек предпочтительно выполнять варикоцелэктомию с сохранением лимфатических сосудов	1	Сильная

3.9. Инфекции мочевыводящих путей у детей

3.9.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

ИМВП представляют собой самые частые бактериальные заболевания в детском возрасте [402–404]. У новорожденных симптомы во многом отличаются от таковых у детей грудного и старшего возраста. Распространенность ИМВП у них выше, они чаще встречаются у мальчиков; как правило, выявляются иные возбудители, чем *Escherichia coli*; кроме того, выше риск уросепсиса [405, 406].

Объединенная распространенность ИМВП у детей с расстройствами мочеиспускания составляет 7,8% (ДИ 6,6–8,9) [405]. Заболеваемость ИМВП у детей зависит от пола и возраста. По данным метаанализа, в первые три месяца жизни ИМВП выявляются при наличии фебрильной температуры у 7,5% девочек, 2,4% мальчиков, которым проводилось обрезание (ДИ 1,4–3,5), и 20,1% мальчиков, которым не проводилось обрезание (ДИ 16,8–23,4) [405]. На первом году жизни ИМВП чаще встречаются у мальчиков (5,3%), но показатели снижаются примерно до 2% к возрасту 0–6 лет. У девочек ИМВП наблюдаются реже в первые 6 месяцев (2%), но в возрастной группе 0–6 лет встречаемость увеличивается до 11% [407].

Факторы риска рецидивных ИМВП включают дисфункцию мочевого пузыря и кишечника, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) и ожирение [408–410]. У детей старшего возраста чаще наблюдается задержка в лечении, чем у детей грудного возраста [411]. Факторы риска в сочетании с задержкой в лечении могут приводить к рубцеванию почки [412]. Рецидивные ИМВП с фебрильной температурой, особенно в комбинации с ПМР высокой степени, являются причиной рубцевания паренхимы [413, 414]. Риск увеличивается с каждым новым эпизодом фебрильной ИМВП. Показатели после первого эпизода ИМВП составляют 2,8% (ДИ 1,2–5,8), второго – 25,7% (ДИ 12,5–43,3), третьего и более – 28,6% (ДИ 8,4–58,1) [414].

Основным этиологическим фактором ИМВП является *E. coli*, однако в последнее время увеличивается распространенность других уропатогенов. В крупном европейском исследовании *E. coli* выделена менее чем в 50% случаев. *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. и *Candida* spp. чаще выявляются при нозокомиальных, чем внебольничных ИМВП, хотя их пропорция при внебольничных инфекциях постепенно увеличивается [415]. ИМВП в неонатальном периоде чаще осложняются бактериемией. В ретроспективном исследовании показано, что 12,4% посевов крови, взятых у детей с ИМВП, были положительными [416], однако при внебольничных инфекциях частота ниже [416, 417].

3.9.2. Классификация

Существует пять широко применяемых классификаций в зависимости от локализации, тяжести, эпизода, симптомов и факторов риска. Для лечения острой инфекции важнее всего локализация и тяжесть.

3.9.2.1. Классификация по локализации

Инфекция нижних мочевыводящих путей (НМП; цистит) – это воспаление слизистой мочевого пузыря с типичными признаками и симптомами, включая инфекцию, дизурию, учащенное мочеиспускание, urgency, запах мочи, энурез, гематурию и боль в надлонной области.

Инфекция верхних мочевыводящих путей (ВМП; пиелонефрит) – это диффузная пиогенная инфекция лоханки и паренхимы почки. Пиелонефрит обычно развивается остро. Клинические признаки и симптомы включают фебрильную температуру ($>38^{\circ}\text{C}$), озноб, боль в области реберно-позвоночного угла или боку и болезненность при пальпации почки.

3.9.2.2. Классификация по тяжести

У ребенка с простой ИМВП может наблюдаться только небольшое повышение температуры тела, при этом он может пить и принимать лекарства внутрь. Дегидратация отсутствует или выражена в легкой степени. Ребенок готов соблюдать режим лечения. При предполагаемой низкой комплаентности его следует вести как ребенка с тяжелой ИМВП. При тяжелых ИМВП клинические проявления включают фебрильную температуру $>39^{\circ}\text{C}$, плохое самочувствие, упорную рвоту и дегидратацию умеренной или тяжелой степени. Инфекции верхних мочевыводящих путей относятся к самым тяжелым ИМВП.

3.9.2.3. Классификация по эпизоду (первый/персистирующий/рецидивный/прорывной)

Первая ИМВП может быть признаком аномалий развития. Рекомендуется проводить анатомическое обследование (см. ниже). Рецидивирующую инфекцию можно разделить на неразрешившуюся и персистирующую.

При неразрешившейся инфекции первоначальная терапия считается недостаточной для элиминации роста бактерий в мочевыводящих путях (неадекватное лечение, недостаточная концентрация антибиотиков в моче вследствие низкой концентрирующей способности почки/нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте и инфекция, вызванная несколькими микроорганизмами с различной чувствительностью к антибиотикам).

Персистирующая инфекция вызывается повторным появлением бактерий из очага в мочевыводящих путях, который не может быть элиминирован (инфекционный камень, нефункционирующая или плохо функционирующая почка/сегмент почки, культя мочеточника после нефрэктомии, сосочек при папиллярном некрозе, киста урахуса, дивертикул уретры, периуретральная железа, пузырно-кишечный, ректо-уретральный или пузырно-влагалищный свищ). При рецидиве инфекции выявляется один и тот же микроорганизм, но на фоне антибактериальной терапии и какое-то время после нее моча стерильна.

Прорывная инфекция у пациентов, получающих антибактериальную профилактику, обычно связана с резистентными бактериями, отсутствием комплаентности родителей и/или тяжелыми аномалиями мочеполовой системы [418, 419].

При реинфекции каждый эпизод связан с новыми микроорганизмами в отличие от персистенции бактерий, при которой всегда выделяется один и тот же штамм. Чаще всего выявляются патогенные штаммы *E. coli*, которые имеют различные серотипы. В связи с этим рецидивная инфекция *E. coli* не всегда означает инфекцию одним и тем же микроорганизмом.

3.9.2.4. Классификация по симптомам

У детей могут определяться типичные и атипичные симптомы ИМВП.

Самые частые симптомы у новорожденных и грудных детей включают фебрильную температуру, рвоту, вялость и/или раздражительность. У детей грудного и старшего возраста неспецифические признаки включают плохой аппетит, отсутствие жажды, вялость, раздражительность, рвоту или диарею. У обученных туалету детей наряду с фебрильной температурой/болью в боку могут появиться симптомы цистита.

Бессимптомная бактериурия свидетельствует о подавлении уропатогенов защитными механизмами или колонизации мочевого пузыря невирулентными бактериями, которые не вызывают симптоматический ответ (нет лейкоцитурии, нет симптомов). При бессимптомных ИМВП определяется лейкоцитурия, но нет других симптомов.

Симптоматические ИМВП протекают с ирритативными симптомами, болью в надлонной области (цистит), фебрильной температурой и недомоганием (пиелонефрит). Цистит может быть ранним проявлением инфекции, которая в последующем переходит в пиелонефрит, или бактериального роста, контролируемого балансом между вирулентностью и ответом организма.

3.9.2.5. Классификация по факторам риска

Неосложненные ИМВП развиваются у пациентов с морфологически и функционально неизменными верхними и нижними мочевыводящими путями, нормальной функцией почек и иммунной системой. Эта категория включает большинство случаев изолированного или рецидивирующего бактериального цистита и обычно связана с узким спектром патогенов, которые легко элиминированы коротким курсом пероральных антибиотиков. Пациентов можно лечить амбулаторно, с акцентом на устранение бактериурии и возможное плановое обследование для исключения анатомических или функциональных нарушений мочевыводящих путей [420].

Осложненным ИМВП включают большинство случаев пиелонефрита, инфекции у новорожденных и всех детей с механической или функциональной обструкцией мочевыводящих путей. Механическая обструкция обычно связана с клапанами задней уретры (КЗУ), стриктурой или камнями, вне зависимости от локализации. Функциональная обструкция, как правило, вызвана дисфункцией НМП нейрогенного или ненейрогенного характера и ПМР с расширением ВМП. Детям с осложненными ИМВП требуется госпитализация с парентеральным введением антибиотиков. Важнейшее значение для исключения аномалий развития мочевыводящих путей имеет своевременная оценка анатомии [421]. При наличии механической или функциональной обструкции необходимо обеспечить адекватное дренирование инфицированного отдела мочевыводящих путей.

3.9.3. Диагностика

3.9.3.1. Анамнез

Медицинский анамнез включает информацию о первичном (первом) или вторичном (рецидивном) эпизоде ИМВП, возможных аномалиях развития (пре- и постнатальный ультразвуковой скрининг), операциях, семейном анамнезе и наличии запоров или СНМ.

3.9.3.2. Клинические признаки и симптомы

У новорожденных с пиелонефритом и уросепсисом могут отмечаться неспецифические симптомы (отсутствие жажды, желтуха, гипертрузивность и отсутствие фебрильной температуры). У новорожденных важно исключить сопутствующий менингит [422]. ИМВП диагностируются у 4,1–7,5% детей с фебрильной температурой, обращающихся в больницу [423, 424]. Септический шок встречается редко, даже при очень высокой температуре. Признаки ИМВП у детей младшего возраста неспецифичны и включают слабость, но в возрасте >2 лет может появиться учащенное мочеиспускание, дизурия или боль в надлонной, поясничной области или животе.

3.9.3.3. Физикальное исследование

Физикальное исследование включает осмотр горла, лимфатических узлов, живота (запоры, пальпируемая и болезненная почка, пальпируемый мочевого пузыря), поясничной области, спины (признаки spina bifida или агенезии крестца), половых органов (на предмет фимоза, сращения половых губ, вульвита, эпидидимоорхита), измерение веса и температуры тела.

3.9.3.4. Сбор мочи, анализ и посев

Перед проведением антибактериальной терапии необходимо выполнить анализ мочи. Техника сбора мочи для общего анализа и посева влияет на частоту контаминации, от которой зависит интерпретация результатов. Сбор мочи особенно затруднителен в раннем грудном возрасте и зависит от метода [425].

3.9.3.4.1. Сбор мочи

Сбор мочи осуществляют при определенных условиях, а анализ проводится как можно скорее для подтверждения или исключения ИМВП, особенно у детей с фебрильной температурой. Для новорожденных, детей грудного возраста или детей, не обученных туалету, описано четыре основных метода с различной частотой контаминации и инвазивности для сбора мочи:

- 1) полиэтиленовый пакет, прикрепляемый к половым органам. Чаще всего применяется в клинической практике, но дает высокую частоту ложноположительных результатов, около 50–60% [426]. Он информативен при отрицательном результате посева мочи. При отрицательном результате анализа тест-полоской на лейкоцитарную эстеразу и нитриты или микроскопического анализа на пиурию и бактериурию можно исключить ИМВП без выполнения посева мочи [427];
- 2) сбор мочи в чистую емкость: родители или медсестра берут ребенка на руки, удерживая стерильную емкость под половыми органами. Ребенку дают пить воду и ждут мочеиспускания [428]. Постукивание в надлонной области в сочетании с паравerteбральным массажем поясничной области стимулирует самостоятельное мочеиспускание [426, 429]. Метод обладает хорошей корреляцией с результатами посева мочи, полученной при надлобковой пункции, с частотой ложноположительных результатов 5%, а ложноотрицательных – 12% [428, 430]. При этом частота контаминации составляет до 26% по сравнению с 10% для катетеризации и 1% для надлобковой аспирации [426, 431]. В проспективном когортном исследовании, включавшем детей младше 6 месяцев, информативность метода составила 49%, а частота контаминации – 16%. Результаты посева мочи, полученной инвазивными методами, несколько отличаются от результатов при сборе мочи в чистую емкость [432];
- 3) катетеризация мочевого пузыря является самым быстрым и безопасным методом сбора мочи для микроскопического исследования и посева мочи с целью исключить или подтвердить ИМВП у детей грудного возраста, не обученных туалету, и детей старшего возраста;
- 4) надлобковая пункция представляет собой наиболее чувствительный метод сбора неконтаминированной мочи у детей [433, 434]. Для оценки наполнения мочевого пузыря перед пункцией необходимо выполнить УЗИ.

Для снижения инвазивности диагностики можно использовать двухэтапный подход – вначале проводится сбор мочи в чистую емкость, а при положительном результате выполняется катетеризация мочевого пузыря или надлобковая пункция [426, 431].

У детей более старшего возраста, обученных туалету, которые могут помочиться по просьбе, приемлемым выглядит сбор мочи, предпочтительно средней порции, в стерильную емкость после отведения крайней плоти и туалета головки у мальчиков и раздвигания половых губ и туалета периуретральной области у девочек. В РКИ показано, что после двукратной обработки меатуса и промежности марлей и жидким мылом риск контаминации снижается с 23,9% (41/171) до 7,8% (14/171) [435].

3.9.3.4.2. Анализ мочи

Существует три метода выполнения анализа мочи.

1. Анализ тест-полоской широко применяется, поскольку дает быстрый результат, не требует микроскопии и готов к использованию. Чаще всего проводят анализ на лейкоцитарную эстеразу (суррогатный критерий пиурии) и нитриты (большинство грамотрицательных бактерий в моче превращают нитраты из пищи в нитриты), как правило, в комбинации. Бактерии расщепляют нитраты до нитритов в мочевом пузыре в течение 4 часов [430, 436]. Использование анализа на нитраты для скрининга детей младше 2 лет с фебрильной температурой имеет слишком низкую чувствительность, поэтому можно пропустить ряд ИМВП. При этом специфичность остается высокой вне зависимости от возраста [437, 438]. У детей с фебрильной температурой в возрасте <90 дней можно использовать анализ тест-полоской для скрининга ИМВП. Комбинация анализа на нитраты и лейкоцитарную эстеразу имеет чувствительность 86%, специфичность 80% [439].
2. Микроскопическое исследование. Это стандартный метод оценки пиурии после центрифугирования мочи с порогом 5 лейкоцитов на поле зрения при большом увеличении (25 лейкоцитов/мл) [440]. Более 10 лейкоцитов/мл в нецентрифугированной моче свидетельствует о наличии ИМВП [441]. Микроскопическое исследование имеет хорошую диагностическую точность [442], хотя редко выполняется в амбулаторных условиях. При этом не выявлено различий между анализом тест-полоской и микроскопическим исследованием в диагностике ИМВП [438]. В метаанализе показано, что только в сочетании с окрашиванием по Граму микроскопическое исследование превосходит по чувствительности анализ мочи тест-полоской [443].
3. Технология потокового изображения. Метод стали чаще применять для анализа частиц в нецентрифугированной моче [444]. Число лейкоцитов, клеток плоского эпителия и эритроцитов хорошо коррелирует с показателями, полученными при ручном анализе [430]. Чувствительность и специфичность потоковой цитометрии в диагностике ИМВП при использовании порогового показателя 250 бактерий в мкл при наличии лейкоцитурии составляют 0,97 и 0,91 [445].

3.9.3.4.3. Посев мочи

При отрицательном результате анализа с тест-полоской, микроскопического или автоматизированного анализа мочи посев на стерильность, как правило, не требуется, особенно при наличии другого источника фебрильной температуры. При положительном результате анализа с тест-полоской настоятельно рекомендуется выполнять посев мочи.

К настоящему времени не разработано четких критериев клинически значимой ИМВП. При тяжелых инфекциях можно ожидать концентрацию бактерий $>10^5$ КОЕ/мл. Однако количество может варьировать и зависит от метода сбора мочи, диуреза, времени и температуры хранения образца до культивации [406]. Положительным результатом считается наличие 10^3 – 10^4 КОЕ/мл в средней порции мочи, полученной при мочеиспускании или катетеризации. При этом любая концентрация является значимой при сборе мочи посредством надлобковой пункции. Микст-инфекция свидетельствует о контаминации образца. У детей младше 4 месяцев можно использовать пороговый показатель 103 КОЕ/мл, если клинические и лабораторные данные соответствуют друг другу и используется правильный метод сбора мочи [446].

Пиурия без бактериурии может быть связана с недостаточной антибактериальной терапией, мочекаменной болезнью (МКБ) или инородными телами в мочевыводящих путях, а также инфекцией, вызванной *Mycobacterium tuberculosis* или *Chlamydia trachomatis*.

Разработан алгоритм обследования и лечения детей с фебрильной температурой и клиническими симптомами ИМВП, представленный на рис. 4.

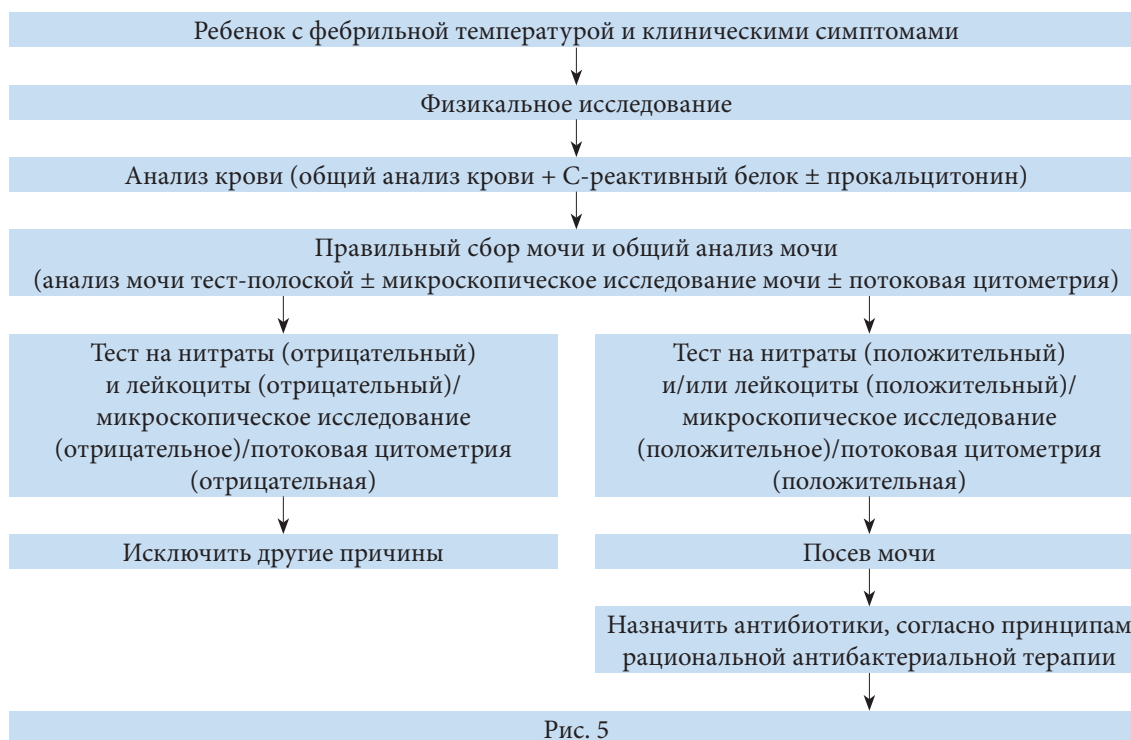


Рис. 4. Диагностика и лечение детей с фебрильной температурой и клиническими симптомами ИМВП

3.9.3.5. Методы визуализации

3.9.3.5.1. УЗИ

Детям с ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой, настоятельно рекомендуется выполнять в течение 24 часов УЗИ почек и мочевого пузыря для исключения обструкции верхних и нижних мочевыводящих путей. Изменения выявляются в 15% случаев, а у 1–2% детей они требуют срочного вмешательства (дополнительного обследования, направления к другому специалисту, операции) [427]. Если выполнять УЗИ всем детям с ИМВП, в 7% случаев выявляются изменения, требующие дообследования [447]. Чувствительность УЗИ в выявлении ПМР высокой степени составляет 0,59 (ДИ 0,45–0,72), а специфичность – 0,79 (ДИ 0,65–0,87) [448]. УЗИ почек необходимо выполнять до и после мочеиспускания. Примерно в трети случаев на УЗИ пропускается ПМР с расширением ВМП [3562]. У детей, обученных туалету, необходимо определять объем остаточной мочи для исключения нарушений мочеиспускания как причины ИМВП. Увеличение объема остаточной мочи у детей, обученных мочеиспусканию, повышает риск рецидива ИМВП [449]. При выявлении на УЗИ околопочечного абсцесса или абсцесса поясничной мышцы важно исключить ксантогранулематозный пиелонефрит, с целью чего можно выполнить КТ [450].

3.9.3.5.2. Радионуклидные исследования

Изменение клиренса димеркаптосукциновой кислоты (DMSA) на фоне ИМВП указывает на острый пиелонефрит или повреждение паренхимы. Результаты хорошо коррелируют с наличием ПМР и дилатации ВМП и риском развития пиелонефрита в будущем, а также прорыва инфекции [451] и последующего рубцевания почки. В острую фазу ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой (до 4–6 недель), сканирование с DMSA позволяет диагностировать пиелонефрит по дефекту перфузии. Рубцевание почки определяется через 3–6 месяцев [452]. Диффузионно-взвешенная МРТ позволяет точно диагностировать острый пиелонефрит и рубцевание почки. Метод выглядит альтернативой DMSA и позволяет избежать лучевой нагрузки [453]. Средняя эффективная доза облучения при одном сканировании составляет 2,84 (1–12) мЗв [454]. Эти показатели отличаются у новорожденных. После первого эпизода симптоматической внебольничной ИМВП у большинства пациентов с ПМР III степени и выше при сканировании с DMSA не определяется изменений [455]. Чувствительность DMSA в выявлении ПМР составляет 0,75 (ДИ 0,67–0,81), а специфичность – 0,48 (ДИ 0,38–0,57). При отрицательном результате DMSA вероятность ПМР высокой степени крайне низкая [456].

3.9.3.5.3. Микционная цистоуретрография

Микционная цистоуретрография (МЦУГ) является оптимальным методом для исключения или подтверждения ПМР. Время проведения исследования не влияет на диагностику или тяжесть ПМР [457]. Выполнение МЦУГ у пациентов с подтвержденной стерильной мочой в ранние сроки после ИМВП не вызывает серьезных осложнений [458]. Альтернативой стандартной МЦУГ служит гармоническая визуализация и микционная уросонография, которая позволяет избежать лучевой нагрузки [459]. Следует отметить, что во время данного исследования трудно визуализировать уретру.

Важно диагностировать ПМР высокой степени после первого эпизода ИМВП, поскольку он является важным фактором риска рубцевания почки. С другой стороны, врачи хотят избежать выполнения ненужной МЦУГ, учитывая ее инвазивный характер и лучевую нагрузку [447, 460]. В различных исследованиях оценивали факторы риска ПМР высокой степени. Целесообразным выглядит подход «сверху вниз». Наиболее важные факторы риска ПМР высокой степени и рубцевания почки включают изменения на УЗИ почек, ИМВП с высокой фебрильной температурой и иные уропатогены, чем *E. coli*. Предложены различные стратегии «сверху вниз» с селективным выполнением МЦУГ [461–465]. На основании данных литературы мы рекомендуем следующую обновленную стратегию диагностики (рис. 5).



Рис. 5. Алгоритм диагностики первого эпизода ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой

3.9.4. Лечение

3.9.4.1. Путь введения

Выбор между пероральной и парентеральной терапией определяется возрастом, наличием признаков уросепсиса, тяжестью заболевания, отказом принимать воду, пищу и/или лекарства, наличием рвоты, диареи, несогласием ребенка, осложненным характером пиелонефрита (при обструкции мочевыводящих путей). Учитывая повышение частоты уросепсиса и тяжелого пиелонефрита у новорожденных и детей грудного возраста младше двух месяцев, рекомендуется проводить парентеральную терапию. В таких случаях могут развиваться электролитные нарушения, связанные с псевдогиперальдостеронизмом, с угрожающей жизни гипонатриемией и гиперкалиемией [466, 467].

Выбор препарата также зависит от показателей местной чувствительности к антибиотикам. После определения чувствительности выделенного уропатогена проводится коррекция терапии [430].

Не все препараты одобрены национальными службами, особенно для детей грудного возраста. Если имеется предыдущий посев мочи, его можно использовать для выбора препаратов. Детям с нормальной функцией почек, которым требуется внутривенная терапия, рекомендуется назначать тобрамицин или гентамицин. При подозрении на снижение функции почек альтернативными вариантами являются цефтриаксон или цефотаксим. Если ребенок может принимать препараты перорально и нет результатов анализа чувствительности, эмпирическая терапия включает цефиксим или амоксициллин/клавуланат [468]. В ряде исследований показано, что парентеральный прием гентамицина или цефтриаксона 1 р/сут в рамках дневного стационара представляет собой безопасный, эффективный и экономический целесообразный подход у детей с ИМВП [469–471]. Задержка в лечении детей с фебрильной ИМВП на 48–72 часа повышает риск рубцевания почки [412, 472].

3.9.4.2. Длительность терапии

Адекватное лечение ИМВП позволяет предотвратить распространение инфекции и рубцевание почки. У новорожденных и детей раннего грудного возраста с фебрильными ИМВП в 20% случаев приходит положительный результат посева крови [416, 421]. Наличие бактериемии не влияет на клиническое течение инфекции, но требует более длительной парентеральной терапии [473]. В позднем грудном возрасте различные режимы не отличаются по частоте последующего рубцевания почки, определяемого при сканировании с DMSA [474]. При этом результаты короткого курса терапии (1–3 дня) уступают таковым при длительности курса 7–14 дней [430]. При простом цистите проводится 3–5-дневный курс [468]. У детей младшего грудного возраста с ИМВП и бактериемией не выявлено различий в частоте рецидива ИМВП и повторной госпитализации при назначении семидневной парентеральной терапии и более длительного курса [475]. В таких случаях рекомендуется короткий курс парентеральной терапии с ранним переходом на пероральный прием. В ряде исследований, в которых оценивали пероральную терапию цефалоспорином 3-го поколения (цефиксим или цефтибутен), показана ее эквивалентность 2–4-дневному курсу в/в терапии с переходом на пероральную [476–479]. Схожие данные получены по амоксициллину/клавуланату [480]. При назначении амбулаторного лечения необходимо обеспечить наблюдение, посещение врача и при необходимости коррекцию терапии. В первые дни рекомендуется тесный контакт с семьей ребенка [481].

При осложненных ИМВП часто выделяются другие уропатогены, чем *E. coli*, например *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, энтерококки и стафилококки [421]. В случае неэффективности консервативного лечения обструктивной уropatii может потребоваться временное дренирование мочевыводящих путей (уретральный катетер, цистостома, чрескожная пункционная нефростома или мочеточниковый стент). У детей с острым очаговым бактериальным нефритом часто отсутствуют пиурия и выраженная бактериурия. У большинства детей патогенез связан с восходящей инфекцией из-за предрасполагающей уropatii, особенно при ПМР или обструкции мочевыводящих путей. Первичное лечение состоит из антибиотиков широкого спектра действия с хорошей пенетрацией в ткани. Антибактериальную терапию рекомендуется проводить в течение трех недель. Вначале назначают парентеральные (в/в) препараты с последующей коррекцией терапии после получения результатов посева [482].

3.9.4.3. Антибактериальная терапия

Распространенность *E. coli* с резистентностью к антибиотикам в значительной степени варьирует между странами с увеличением показателей в странах, не входящих в Организацию экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) [483]. В настоящее время приходят сообщения о ИМВП у детей, вызванных энтеробактериями, вырабатывающими бета-лактамазу расширенного спектра (БЛРС). Согласно объединенным данным, они являются этиологическим фактором ИМВП примерно в 14% случаев [484]. В странах ОЭСР показатели устойчивости к ампициллину составили 53%, триметоприму – 24%, ко-амоксиклаву – 8%, ципрофлоксацину – 2%, нитрофурантоину – 1% [583]. Описан ряд факторов риска ИМВП, вызванных бактериями, вырабатывающими БЛРС, и иными, чем *E. coli*: инфекция в анамнезе, недавняя госпитализация, короткий курс антибиотиков и проведение антибактериальной профилактики [483, 485, 486]. Пероральный нитрофурантоин выглядит хорошим вариантом для эмпирической терапии цистита [487].

При выборе антибиотиков необходимо следовать принципам рациональной антибактериальной терапии. Важно иметь информацию по местным показателям резистентности, поскольку существуют различия между странами и даже клиниками. Местные протоколы антибактериальной терапии и интернет-рекомендации позволяют выбрать тип препаратов. Если имеется предыдущий посев мочи, его можно использовать для выбора препаратов. Ежедневная дозировка зависит от возраста, массы ребенка, а также функции почек и печени.

3.9.4.4. Профилактические мероприятия

Рецидивные ИМВП представляют собой актуальную проблему, поскольку симптомы вызывают беспокойство ребенка, а при наличии фебрильной температуры может развиваться рубцевание почки [414]. По этой причине важно профилактировать развитие рецидивных ИМВП.

3.9.4.4.1. Хемопротекция

Для профилактики ИМВП у детей часто используют лекарственные препараты. Учитывая рост показателей резистентности, необходимо тщательно проанализировать, какие пациенты должны получать антибактериальную профилактику. В литературе опубликованы противоречивые данные. Антибактериальная профилактика снижает число рецидивов симптоматической ИМВП, но при длительном применении повышается устойчивость бактерий к антибиотикам [418, 488]. Профилактика не позволяет снизить риск вновь приобретенного повреждения почек у детей с первым или вторым эпизодом ИМВП [488]. При назначении пациентам с анатомическими нарушениями мочевыводящих путей антибактериальная профилактика эффективна в снижении риска ИМВП и рубцевания почки [418, 488]. У детей с дисфункцией мочевого пузыря и кишечника и ПМР преимущество заключается в снижении риска рецидива ИМВП [489, 490] (см. также главу 3.14 по ПМР).

В подгруппе пациентов с неполным опорожнением мочевого пузыря, у которых на фоне чистой периодической катетеризации развиваются рецидивные ИМВП, эффективно внутримочевое введение гентамицина [491].

Таблица 1. Препараты для антибактериальной профилактики*

Препарат	Профилактические дозы (мг/кг в сутки)	Ограничения у детей младшего возраста
Триметоприм**	1	До 6 недель
Триметоприм Сульфаметоксазол	1–2 10–15	Не рекомендуется до 2 месяцев
Сульфаметоксазол	1–2	До 3 месяцев
Нитрофурантоин**	1–2	Не рекомендуется до 2 месяцев
Цефаклор	10	Нет ограничений по возрасту
Цефиксим	2	Недоношенные дети и новорожденные

* Воспроизведено с разрешения Международной группы по урологическим заболеваниям (ICUD), Международной группы по урологическим инфекциям, 2009 г. Copyright © Европейской ассоциации урологов [492].

** Препараты первого выбора – нитрофурантоин и триметоприм. В исключительных случаях можно применять пероральные цефалоспорины.

3.9.4.4.2. Биологически активные добавки

Клюква, в основном в виде сока, позволяет профилактировать ИМВП у здоровых детей, а при патологии мочевого пузыря эффективность клюквы сопоставима с антибактериальной профилактикой [493]. Результаты исследований пробиотиков более противоречивы – в одном систематическом обзоре не исключено какое-либо влияние [298], а в РКИ получены многообещающие результаты у детей с нормальной анатомией мочевого пузыря [494]. В метаанализе не показано положительного эффекта, кроме как в виде дополнительного метода к антибактериальной профилактике [495].

Среди биологически активных добавок также изучают витамин А, по которому получены перспективные результаты в профилактике рубцевания почки у детей с острым пиелонефритом [496, 497]. Прием витамина Е может уменьшить выраженность симптомов ИМВП [498]. Необходимо провести больше исследований по данным препаратам.

3.9.4.4.3. Крайняя плотность

В двух исследованиях показано влияние крайней плотности на снижение риска рецидива ИМВП. Использование стероидного крема при наличии физиологического фимоза у мальчиков с ИМВП позволяет снизить риск рецидива [499]. Для профилактики одной ИМВП необходимо выполнить обрезающее 10 мальчикам с рецидивными ИМВП и гидронефрозом [34].

3.9.4.4.5. Дисфункция мочевого пузыря и кишечника

Дисфункция мочевого пузыря и кишечника относится к факторам риска, на которые необходимо проводить скрининг каждому ребенку с ИМВП [409]. Нормализация нарушений мочеиспускания

или синдрома гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) играет важную роль в снижении частоты рецидивов. При наличии признаков дисфункции мочевого пузыря/кишечника в период ремиссии настоятельно рекомендуется проводить диагностику и лечение [490]. Устранение запоров снижает частоту рецидивов ИМВП, поэтому требуется многопрофильный подход [409, 489, 490]. Как следствие, настоятельно рекомендуется исключать дисфункцию мочевого пузыря и кишечника всем детям с фебрильными и/или рецидивными ИМВП и проводить необходимое лечение (описано в разделе по СНМ).

3.9.4.5. Наблюдение после инфекций мочевыводящих путей

После эффективного лечения моча обычно становится стерильной через 24 часа, а лейкоцитурия исчезает в течение 3–4 дней. В 90% случаев нормализации температуры тела можно ожидать через 24–48 часов после начала терапии. У пациентов с длительно сохраняющейся фебрильной температурой и отсутствием выздоровления следует исключить резистентность уропатогенов к терапии или наличие врожденных аномалий/острой обструкции мочевыводящих путей. В таких случаях рекомендуется повторно выполнить УЗИ.

Прокальцитонин (наряду с другими лабораторными параметрами, включая С-реактивный белок и уровень лейкоцитов) используют в качестве достоверного маркера для раннего прогнозирования воспаления паренхимы почки [500]. Пороговый показатель прокальцитонина крови 1,0 нг/мл является прогностически значимым для острого пиелонефрита у детей младшего возраста [501]. Детям с ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой, необходимо определить уровень электролитов крови и выполнить общий анализ крови.

3.9.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекций мочевыводящих путей у детей

Резюме по данным литературы	УД
ИМВП представляют собой наиболее частые бактериальные заболевания у детей младше двух лет. Встречаемость зависит от возраста и пола	1b
Классификация основана на локализации, эпизоде, тяжести, симптомах и факторах риска. Для лечения острой инфекции наиболее важны локализация и тяжесть	2b
Число КОЕ может варьировать, однако любой показатель свидетельствует о высоком риске ИМВП	2b
Из-за роста резистентности при выборе антибиотика необходимо следовать принципам рациональной антибактериальной терапии, учитывая местные показатели резистентности, предыдущий посев мочи (если доступен) и клинические параметры	2a
Превентивные меры против рецидивных ИМВП включают хемотрофилактику (пероральную и внутримочевую), препараты клюквы, пробиотики и витамины А и Е	2a
Анализ мочи тест-полоской дает быстрый результат, но его следует использовать с осторожностью. Стандартным методом диагностики пиурии является микроскопическое исследование мочевого осадка после центрифугирования	2a
Сцинтиграфия с DMSA или диффузно-взвешенная МРТ во время обострения ИМВП могут подтвердить пиелонефрит или повреждение паренхимы	2a

Рекомендации	УД	СР
Обследование детей с подозрением на ИМВП включает сбор анамнеза, оценку клинических признаков и симптомов, а также физикальное исследование	3	Сильная
У детей с фебрильной и/или рецидивной ИМВП, обученных туалету, необходимо исключать дисфункцию мочевого пузыря и кишечника	3	Сильная
Для скрининга ИМВП можно выполнить сбор мочи в стерильную емкость. Мочу, полученную при катетеризации и надлобковой аспирации, отправляют на посев	2a	Сильная
Не собирайте мочу в полиэтиленовые пакеты у детей, не обученных туалету, в связи с высоким риском ложноположительных результатов	2a	Сильная
Сбор стерильной мочи выглядит приемлемым методом у детей, обученных туалету	2a	Сильная
Выбор между пероральной и парентеральной терапией определяется возрастом, наличием признаков уросепсиса, тяжестью заболевания, отказом принимать воду, пищу и/или лекарства, наличием рвоты, диареи, несогласием ребенка, осложненным характером пиелонефрита	2a	Сильная

При ИМВП проводится пероральная или парентеральная терапия в течение 4–7 дней	1b	Сильная
При осложненных ИМВП показаны антибиотики широкого спектра	1b	Сильная
При высокой чувствительности к ИМВП, риске приобретенного повреждения почек и СНМ показана длительная антибактериальная профилактика	1b	Сильная
В отдельных случаях показаны биологически активные добавки в качестве альтернативных или дополнительных мер профилактики	2a	Сильная
Детям грудного возраста с ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой, необходимо в течение 24 часов выполнять УЗИ почек и мочевого пузыря для исключения обструкции верхних и нижних мочевыводящих путей	2a	Сильная
Всем детям грудного возраста необходимо исключать ПМР после первого эпизода ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой, вызванного не <i>E. coli</i> . У детей старше года следует исключать ПМР после второго эпизода ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой, вызванного <i>E. coli</i>	2a	Сильная

3.10. Заболевания нижних мочевыводящих путей, проявляющиеся в дневное время

3.10.1. Терминология, классификация, эпидемиология и патогенез

Недержание мочи у детей может быть связано с врожденными анатомическими или неврологическими нарушениями, включая эктопию мочеоточника, экстрофию мочевого пузыря или миеломенингоцеле. Однако у многих детей отсутствует явная причина недержания мочи, и в таких случаях устанавливается диагноз функциональных расстройств мочевого пузыря. Согласно новым рекомендациям Международного общества по недержанию мочи у детей (ICCS), все заболевания, сопровождающиеся нарушением функции мочевого пузыря у детей, объединены в новый термин «заболевания НМП, проявляющиеся в дневное время».

Нормальное накопление и опорожнение мочевого пузыря в социально приемлемом месте и времени, как правило, формируется к 3–4 годам. У детей с заболеваниями НМП может сохраняться недержание мочи после 4 лет, а также ургентность, слабая струя мочи, необходимость натуживания, учащенное мочеиспускание и ИМВП. Изолированное недержание мочи в ночное время без симптомов, проявляющихся в дневное время, носит название «энурез» и относится к отдельному заболеванию (см. раздел 3.11) [502].

Поскольку в исследованиях используют разные определения и критерии, сложно оценить эпидемиологию этих расстройств. Показатели распространенности широко варьируют, от 1 до 20% [503–511]. Они могут возрасти вследствие повышения осведомленности и улучшения доступа к специализированной медицинской помощи [512, 513].

Заболевания НМП могут быть связаны с нарушениями фазы накопления, опорожнения или их комбинацией с различной степенью выраженности. Они подразделяются на гиперактивный мочевой пузырь и дисфункциональное мочеиспускание. Эти заболевания могут развиваться одновременно, и одно может быть причиной другого. Кроме того, частью клинической картины может быть дисфункциональное опорожнение кишечника, и в таких случаях используется термин «дисфункция мочевого пузыря и кишечника».

Заболевания НМП развиваются вследствие неполного или позднего созревания комплекса «мочевой пузырь/сфинктер». Нейроны моста отвечают за координацию детрузора и сфинктера, а корковые центры ответственны за ингибирование рефлекса мочеиспускания и его произвольное начало. По этой причине гиперактивность является следствием позднего созревания коркового контроля, а дисфункциональное мочеиспускание – недостаточного формирования координации. Гиперактивность детрузора нельзя считать проблемой только мочевого пузыря, скорее ее следует рассматривать в качестве симптома центральной дисфункции, затрагивающей мочевой пузырь, кишечник и даже настроение, а также поведение [514].

Описана связь между заболеваниями НМП и нарушениями поведения, например гиперактивным расстройством с дефицитом внимания [515–517].

3.10.1.1. Нарушения фазы наполнения

При дисфункциях фазы наполнения детрузор может быть гиперактивным, как при ГАМП, либо гипоактивным, например при синдроме гипоактивного мочевого пузыря. Самой частой проблемой является ГАМП, развивающийся в возрасте 5–7 лет. Он может приводить к ургентности, учащенному мочеиспусканию и иногда ургентному недержанию мочи. Некоторые дети привыкают задерживать мочеиспускание. У таких пациентов часто можно увидеть движения, способствующие удержанию мочи, например скрещивание ног и приседание. У них часто встречаются рецидивирующие ИМВП, а высокое давление в мочевом пузыре может приводить к ПМР. Дополнительным этиологическим

фактором могут быть запоры. У детей с гипоактивным детрузором мочеиспускание происходит при слабом или минимальном сокращении детрузора, что сопровождается большим количеством остаточной мочи. Дети часто предъявляют жалобы на ИМВП, необходимость натуживания, запоры и недержание мочи. Недержание часто развивается вследствие перерастяжения мочевого пузыря (парадоксальная ишурия).

3.10.1.2. Нарушения фазы опорожнения

В фазу опорожнения неполное расслабление или натяжение сфинктерного механизма и мышц тазового дна приводит к мочеиспусканию по типу «стакката» (сохранение струи мочи с периодическим ослаблением, вызванным всплесками активности мышц тазового дна) или прерывистому мочеиспусканию (непостоянные сокращения детрузора с редкими и неполными мочеиспусканиями, по порциям). Общий термин для этих нарушений – дисфункциональное мочеиспускание, которое связано с повышением давления в мочевом пузыре и ПМР. Симптомы могут варьировать в зависимости от степени нарушения координации мочевого пузыря и сфинктера. Мочеиспускание по типу «стакката» является легким вариантом, а прерывистое мочеиспускание с натуживанием – тяжелым. У детей с дисфункциональным мочеиспусканием имеется склонность к запорам и рецидивирующим ИМВП [518]. В настоящее время отсутствуют данные о том, что проблемы с мочевым пузырем или кишечником является основной причиной. Распространенность запоров у детей старшего возраста составляет 5–27%. Примерно в 90% случаев имеются функциональные запоры без органической причины. Частота СНМ в этой группе достигает 64% [519, 520].

Неполное опорожнение и высокое давление при мочеиспускании за счет функциональной обструкции, вызванной нерасслабляющимся сфинктером, могут вызывать не только ИМВП, но также ПМР. Показано, что заболевания НМП чаще приводят к ИМВП, чем сам ПМР [521]. У большинства детей эффективное лечение дисфункционального мочеиспускания позволяет устранить рецидивы ИМВП, подтверждая гипотезу о том, что основным фактором их развития является дисфункциональное мочеиспускание. После коррекции мочеиспускания также может наблюдаться спонтанное разрешение ПМР.

3.10.2. Диагностика

Диагностика включает сбор анамнеза, оценку характера мочеиспускания (дневники мочеиспускания и структурированные опросники), физикальное исследование, общий анализ мочи, урофлоуметрию и УЗИ с определением объема остаточной мочи. У детей с рецидивирующими ИМВП и дисфункциональным мочеиспусканием необходимо оценивать функцию ВМП. Урофлоуметрию можно проводить в комбинации с электромиографией тазового дна для оценки гиперактивности мышц во время мочеиспускания. Уродинамическое исследование показано при дисфункциональном мочеиспускании, резистентном к терапии, и перед проведением инвазивного лечения [517, 522–525].

Кроме полного сбора анамнеза необходимо заполнить дневники для оценки привычек мочеиспускания и дефекации, частоты, объема мочеиспусканий, объема ночного диуреза, количества и времени эпизодов недержания и приема жидкости. Дневники рекомендуется заполнять в течение не менее двух дней, хотя предпочтителен более длительный период. По дневнику мочеиспускания можно оценить накопительную функцию мочевого пузыря и частоту эпизодов недержания мочи. С целью количественной оценки потерь мочи используют тест с прокладкой. Поскольку анамнез собирают у детей и родителей, рекомендуется использовать структурированный подход (опросники). Родители не знают о многих признаках и симптомах, связанных с мочеиспусканием и недержанием мочи, и информацию по ним нужно уточнять отдельно, с помощью опросников. К настоящему времени разработано и валидировано несколько шкал симптомов [526, 527]. Хотя их достоверность ограничена, они удобны в клинических условиях для проверки наличия симптомов; кроме того, они позволяют мониторировать эффективность лечения. При сборе анамнеза также необходимо оценивать функцию кишечника. У детей рекомендуется использовать Бристольскую шкалу стула [528, 529].

Для диагностики ИМВП необходимо выполнить общий анализ мочи и посев на стерильность. Поскольку при ИМВП часто встречаются транзиторные расстройства мочеиспускания, перед лечением необходимо исключить ИМВП. При клиническом обследовании следует оценить наружные половые органы, пояснично-крестцовый отдел позвоночника и нижние конечности, чтобы исключить явные анатомические изменения и нейропатию.

Для определения способности к опорожнению мочевого пузыря проводят урофлоуметрию с оценкой объема остаточной мочи, а для выявления вторичных анатомических изменений – скрининговое УЗИ ВМП. Быстрый подъем скорости мочеиспускания до максимального значения («ба-

шенная форма») может указывать на ГАМП, а прерывистое мочеиспускание или мочеиспускание по типу «стакато» относится к дисфункциональному. При анатомической обструкции урофлоуметрическая кривая имеет вид плато. Однократное выполнение урофлоуметрии не всегда позволяет воспроизвести клиническую ситуацию, и при повторном получении аналогичного результата он считается более достоверным. Урофлоуметрию необходимо проводить при уверенном позыве к мочеиспусканию, а объем порции должен быть не менее 50% от возрастной нормы [(возраст в годах + 1) × 30 мл]. Поскольку тест проводится в условиях больницы, необходимо учитывать влияние стресса и настроения [530, 531].

При неэффективности лечения рекомендуется повторить обследование и в ряде случаев провести видеоуродинамическое и неврологическое исследования. Иногда имеются незначительные фоновые урологические или неврологические нарушения, которые можно заподозрить только при видеоуродинамическом исследовании. В таких случаях следует дополнительно использовать структурированные психологические опросники для оценки социального стресса (УД: 1b) [532].

Пациентам с подозрением на ПМР в качестве первичного метода диагностики показано видеоуродинамическое исследование. В этом случае рефлюкс можно визуализировать во время исследования. При выявлении анатомических нарушений, например КЗУ, сиригноцеле, врожденной обструктивной задней мембраны уретры или мусульманского кольца, необходимо дополнительное выполнение цистоскопии с их коррекцией. В случае подозрения на нейропатию для исключения патологической спайки спинного мозга, липомы и других редких заболеваний проводят МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.

3.10.3. Лечение

Лечение дисфункции НМП основано на мультимодальном подходе, включая изменение образа жизни, антихолинергические препараты и коррекцию других, потенциально осложняющих состояний, например запоров или ИМВП.

Под поведенческой терапией, чаще всего называемой уротерапией, подразумевают нехирургические и нефармакологические методы. Она включает стандартизацию питьевого режима, опорожнения кишечника, мочеиспускание по времени и обучение расслабленному мочеиспусканию. Детей и членов семьи обучают нормальной функции мочевого пузыря и мерам контроля над urgenностью. Проводится коррекция режима мочеиспусканий и лечение ИМВП и запоров. Цели включают оптимизацию опорожнения мочевого пузыря и полное расслабление сфинктера или мышц тазового дна перед мочеиспусканием и во время него.

Ниже представлены стратегии лечения:

1. Предоставление информации и борьба с ошибочными представлениями, в том числе разъяснение нормальной функции НМП и вариантов отклонения от нормальной функции у обследуемого ребенка.
2. Рекомендации по решению следующих проблем:
 - регулярное мочеиспускание, правильная поза при мочеиспускании, обучение пониманию сокращений мышц тазового дна и тренировкам для расслабления мышц тазового дна и избегания движений, способствующих удержанию мочи;
 - рекомендации по образу жизни в отношении питьевого режима, предотвращения запоров и т.д.;
 - фиксация симптомов и привычек, связанных с мочеиспусканием, с помощью дневника мочеиспускания или графиков «частота – объем»;
 - обучение и стимулирование ребенка родителями путем регулярного наблюдения.

Кроме того, необходимо проводить лечение и профилактику рецидивных ИМВП и запоров. При выявлении дисфункции мочевого пузыря и кишечника рекомендуется вначале проводить коррекцию расстройств кишечника [512], после которой СНМ могут пройти самостоятельно.

В ряде случаев показаны другие стратегии:

- тренировка мышц тазового дна с повторными сеансами биологической обратной связи, визуализацией кривой мочеиспускания и/или напряжения и расслабления мышц тазового дна;
- чистая периодическая катетеризация при большом объеме остаточной мочи;
- антимускариновая терапия при гиперактивности детрузора;
- альфа-блокаторы при повышенном сопротивлении на уровне шейки мочевого пузыря.

Эффективность лечения можно оценить путем улучшения опорожнения мочевого пузыря и устранения сопутствующих симптомов. Необходимо провести контролируемые исследования различных методов лечения. Как и для гиперактивности детрузора, прогрессирование дисфункционального мочеиспускания при отсутствии лечения плохо описано, как и оптимальная длительность терапии.

Программы уротерапии обладают высокой эффективностью, вне зависимости от компонентов. Тем не менее доказательства имеют низкий уровень достоверности, поскольку большинство исследований по уротерапии были ретроспективными и не имели контрольной группы [533]. В Кокрейновском анализе найдены лишь отдельные публикации, которых недостаточно для определения тактики лечения [534].

3.10.3.1. Специфичные вмешательства

Помимо уротерапии существует ряд специфичных вмешательств, в том числе физиотерапевтических (например, упражнения для мышц тазового дна), биологическая обратная связь, лечебное использование сигнализации и нейростимуляция. Хотя для этих методов лечения показаны хорошие результаты, уровень достоверности доказательств остается низким, поскольку проведено всего несколько РКИ [535–541].

В систематическом обзоре показано, что биологическая обратная связь является эффективным и неинвазивным методом лечения дисфункционального мочеиспускания, с эффективностью около 80%. Однако в большинстве публикаций получены доказательства низкого уровня достоверности, и необходимо провести тщательно спланированные РКИ [542].

В многоцентровом исследовании сравнивали когнитивную терапию, плацебо, оксибутирин, тренировку мочевого пузыря и тазового дна. Согласно результатам, оксибутирин и тренировка мышц тазового дна не превосходят по эффективности стандартную уротерапию [532] (УД: 1b).

Недавно опубликованы результаты двух РКИ пациентов с гипоактивным мочевым пузырем без нейропатических заболеваний. Они свидетельствуют об эффективности чрескожной интерференционной электростимуляции и анимационной биологической обратной связи в комбинации с тренировкой мышц тазового дна [543, 544]. В некоторых случаях можно дополнительно назначить лекарственную терапию. Опубликован ряд исследований по ортосимпатомиметикам, в которых получены доказательства низкого уровня достоверности [545].

У детей часто встречается ГАМП. Хотя рекомендуется применять пошаговый подход, начиная с поведенческой терапии, антиму斯卡риновые препараты остаются краеугольным камнем лечения. Чаще всего у детей применяется оксибутирин. Эффективность антиму斯卡риновых препаратов может варьировать, и у многих пациентов развиваются серьезные побочные эффекты. Хотя описано применение у детей толтероидина, фезотероидина, троспия, пропиверина и солифенацина, к настоящему времени большинство этих препаратов имеют возрастные ограничения в отдельных странах. Кроме того, в литературе представлено небольшое число РКИ. В одном из исследований показана безопасность, но не эффективность толтероидина [546], а в другом исследовании получены данные по безопасности и эффективности пропиверина (УД: 1) [547]. Кроме того, подтверждена эффективность солифенацина, а его побочные эффекты включают запоры и изменения на электрокардиограмме [548].

Различие результатов, вероятно, обусловлено дизайном исследований. Несмотря на низкий уровень достоверности данных по эффективности антихолинергических и антиму斯卡риновых препаратов, их рекомендуется применять, учитывая большое количество исследований с положительным влиянием на симптомы ГАМП. В ряде случаев назначают альфа-блокаторы, хотя их эффективность не подтверждена в РКИ [549]. Перспективными представляются инъекции ботулотоксина, но их применение является рецептурным [550].

В метаанализе показано, что нейромодуляция приводит к частичному улучшению симптомов при ненейрогенном ГАМП, однако она не дает полного клинического ответа. Нейромодуляция в амбулаторных условиях выглядит более эффективной, чем самостоятельно проводимая нейромодуляция [551]. Эти новые методы лечения можно рекомендовать только при резистентности к стандартной терапии [552]. Несмотря на краткосрочную эффективность, в отдаленном периоде сохраняется высокая частота рецидива симптомов, в связи с чем требуется длительное наблюдение [553]. Кроме того, многие пациенты во взрослом возрасте могут обращаться с различными формами дисфункции НМП [554].

3.10.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению заболеваний нижних мочевыводящих путей, проявляющихся в дневное время

Резюме по данным литературы	УД
Следует использовать термин «дисфункция мочевого пузыря и кишечника» вместо «синдром нарушения элиминации и дисфункциональное мочеиспускание»	4
СНМ, проявляющиеся в дневное время, относятся к распространенным заболеваниям (1–20%)	2

Рекомендации	УД	СР
Для объективной оценки симптомов, привычек питьевого режима и эффективности лечения необходимо использовать дневники мочеиспускания за два дня и/или структурированные опросники	2	Сильная
Рекомендуется пошаговый подход к лечению, начиная с наименее инвазивных методов	4	Слабая
Лечение начинают с уротерапии, которая включает реабилитацию мочевого пузыря и коррекцию функции кишечника	2	Слабая
При наличии дисфункции кишечника рекомендуется вначале проводить ее коррекцию перед лечением дисфункции НМП	2	Слабая
Терапией второй линии ГАМП является фармакотерапия (преимущественно спазмолитики и холиноблокаторы)	1	Сильная
При рецидивирующих ИМВП показана антибактериальная профилактика	2	Слабая
При резистентности к терапии требуется повторное обследование, которое может включать видеоуродинамическое исследование, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и другие методы. На основании результатов проводится лечение, включая не зарегистрированные по этим показаниям препараты и методы, которые можно предлагать только в высокоспециализированных центрах	3	Слабая

3.11. Моносимптомный энурез

3.11.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Моносимптомный ночной энурез является синонимом периодического недержания мочи в ночное время. У детей этот симптом встречается часто. К 7 годам его распространенность составляет 5–10%, а у подростков – 1–2%. Также имеются гендерные различия по встречаемости: вне зависимости от возраста на одну девочку приходится два мальчика [555]. Энурез – относительно доброкачественное состояние [530, 556], частота его самостоятельного излечения составляет 15% в год. У 7 из 100 детей 7-летнего возраста с энурезом симптомы сохраняются и в подростковом возрасте. Ночной энурез считается первичным, если у ребенка или взрослого симптом существует постоянно и не было длительных периодов отсутствия энуреза (6 месяцев). Термин «вторичный энурез» используется при его повторном появлении после периода отсутствия недержания мочи.

Немоносимптомный ночной энурез определяется как состояние, при котором энурез связан с расстройствами мочеиспускания в дневное время (СНМ, рецидивными ИМВП и/или дисфункцией кишечника) [556, 557]. Наличие запоров отрицательно влияет на вместимость мочевого пузыря [558].

Энурез вызывает значительный стресс и несет эмоциональные и социальные последствия для ребенка и его родственников. У детей с энурезом качество жизни ниже, чем в контрольной группе, и данное состояние может влиять на отношение с друзьями и членами семьи [559–562]. Рекомендуется проводить лечение с возраста 6–7 лет и старше. Перед началом лечения необходимо оценить умственное развитие ребенка, ожидания семьи, социальные вопросы и культурный уровень.

Ночной энурез имеет сильную наследственную предрасположенность. Если ни у одного из родителей или их ближайших родственников не было энуреза, риск развития не превышает 15%. Если один из родителей или их ближайших родственников страдал энурезом, риск повышается до 44%, а в случае обоих родителей – 77%. С генетической точки зрения энурез представляет собой сложное и неоднородное заболевание. Описаны локусы поражения в хромосомах 12, 13, 22 [557].

Считается, что у детей с энурезом более глубокий сон, но на самом деле они плохо спят из-за высокого порога пробуждения и зачастую нарушенного сна. Самым важным патофизиологическим фактором является высокий порог к пробуждению; ребенок не просыпается, когда наполняется мочевой пузырь. Полное полисомнографическое исследование поддерживает эту гипотезу, свидетельствуя о нарушении микроструктуры сна у детей с энурезом [563]. Кроме этого, свою роль играет несоответствие объема мочи, емкости и активности мочевого пузыря в ночное время [530, 556, 557]. В последнее время уделяется внимание хронобиологии мочеиспусканий, поскольку описаны циркадные ритмы функционирования почек, головного мозга и мочевого пузыря [564].

В литературе показана высокая частота сопутствующих заболеваний и корреляция между объемом мочи в ночное время и нарушениями дыхания во время сна, например обструктивным апноэ во сне [565, 566]. Такие симптомы, как привычный храп, апноэ, избыточное потоотделение в ночное время и дыхание через рот (по данным анамнеза или опросников, например BEARS [567]), могут указывать на расстройства сна и/или аденотонзиллярную гипертрофию. В случае выявления проблем рекомендуется направить пациента к ЛОР-врачу [568].

Ожирение связано с более высокой встречаемостью энуреза и более низкой эффективностью терапии [569]. Наличие аллергических заболеваний считается фактором риска энуреза, а энурез в свою очередь повышает риск развития аллергических эпизодов [570–572].

Важно учитывать психологическое состояние ребенка и членов семьи, поскольку первичный энурез связан с психопатологией, например синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), а также симптомами депрессии [573, 574]. У детей с СДВГ наблюдаются более выраженные симптомы энуреза, поэтому следует информировать ребенка и родителей о более позднем эффекте от терапии и более высокой частоте рецидива по сравнению с детьми без СДВГ [575].

3.11.2. Диагностика

Диагноз устанавливают по данным анамнеза. Прицельный опрос позволяет дифференцировать моносимптомный и немонасимптомный, первичный и вторичный энурез, а также определить сопутствующие факторы, включая поведенческие и психологические проблемы и нарушения дыхания во сне. Кроме того, рекомендуется использовать дневник мочевого пузыря за два дня с указанием количества мочеиспусканий и принятой жидкости для оценки функции мочевого пузыря и привычек питьевого режима и исключения таких проблем, как СНМ и полидипсия.

Особое внимание следует уделить функции кишечника, поскольку наличие нерегулярного стула изменяет диагноз от моносимптомного энуреза до немонасимптомного. При выявлении запоров или недержания кала (описаны у 20% детей с энурезом) рекомендуется проводить их одновременную коррекцию и информировать членов семьи о том, что запоры могут отрицательно влиять на результаты лечения [576, 577].

Для оценки ночного диуреза можно взвесить пеленки (памперсы) утром и добавить объем первой утренней порции мочи [578]. Определение ночного диуреза проводится в течение не менее двух недель для дифференцирования ночной полиурии (более 130% от вместимости мочевого пузыря, соответствующей возрасту) и ГАМП в ночное время.

При физикальном исследовании следует уделять особое внимание наружным половым органам и окружающей коже, а также состоянию одежды (влажное белье или энкопрез).

При внезапном появлении энуреза, подозрении или наличии в анамнезе ИМВП или необъяснимой полидипсии необходимо выполнить общий анализ мочи.

Урофлоуметрия и УЗИ показаны только пациентам с операциями на уретре и мочевом пузыре в анамнезе, а также при симптомах, проявляющихся в дневное время (подробная информация представлена в разделе 3.10).

Для диагностики энуреза не показана функциональная МРТ. Хотя продолжают исследования, одной из основных проблем является то, что МРТ выполняется во время бодрствования, а недержание мочи происходит во время сна. Применение функциональной МРТ для выявления нейропатологических механизмов энуреза не дает дополнительной клинической информации [579, 580].

3.11.3. Лечение

Перед проведением любого лечения крайне важно подробно разъяснить его сущность ребенку и родителям. Родителям рекомендуется обращаться за медицинской помощью при наличии энуреза у ребенка. Их следует информировать, что энурез отрицательно влияет на качество жизни родителей. Об этом должны знать медицинские работники, помогающие таким семьям, и их задачей является объяснять родителям, что ключевым аспектом лечения детей с энурезом является возможность понимать и взаимодействовать с самим ребенком [581].

После пандемии COVID-19 и появления виртуальных контактов между врачами и пациентами показано, что телемедицина дает широкие возможности для наблюдения и ее можно использовать после лечения [582].

3.11.3.1. Поддерживающие лечебные мероприятия

Вначале следует проанализировать диету и питьевой режим, подчеркнуть необходимость нормального потребления жидкости в течение дня и снижения потребления жидкости в течение нескольких часов перед сном. Ведение дневника с указанием ночей с недержанием и без недержания (базового дневника мочевого пузыря) неэффективно для раннего лечения энуреза [583]. Для обеспечения хорошего качества сна, особенно у детей с энурезом, также рекомендуется ограничить использование электронных устройств перед сном [584].

При сопутствующих нарушениях развития, внимания или обучения, семейных проблемах, стрессе у родителей и возможном наказании ребенка необходимо рекомендовать консультацию и наблюдение психолога. Уровень стресса у родителей детей с энурезом выше, чем в контрольной группе [585] и самой частой реакцией к ребенку является злость [586], что объясняет, почему у детей с энурезом чаще наблюдаются детские травмы, такие как пренебрежение и жестокое обращение [587]. Психотерапия для родителей способствует развитию механизмов преодоления стресса [588].

3.11.3.2. Использование сигнализации в лечебных целях

Сигнализация в лечебных целях подразумевает использование устройства, которое активируется при подтекании мочи. Целью является самостоятельное просыпание ребенка или с помощью родителей по акустическому или тактильному будильнику. Цель метода заключается в повторном просыпании и снижении высокого порога пробуждения в момент наполнения мочевого пузыря. В ряде публикаций, включенных в Кокрейновский обзор (несмотря на низкое качество исследований), показано уменьшение числа ночей с эпизодами энуреза в неделю при использовании сигнализации. Данный метод повышает частоту полного излечения и связан с более низкой частотой рецидива по сравнению с отсутствием лечения [589]. В случае рецидива после достижения эффекта следует исключать ГАМП [590]. Рекомендованная длительность терапии не определена и варьирует от 8-12 (ICCS) до 16-20 недель [591]. Регулярное наблюдение повышает эффективность метода. Крайне важно, чтобы ребенок играл важную роль в лечении, хотел его продолжать и понимал цели.

3.11.3.3. Лекарственная терапия

Если ребенок и члены его семьи настроены на лечение, направленное на уменьшение числа эпизодов диуреза и ГАМП в ночное время, им необходимо скорректировать питьевой режим и принять десмопрессин в виде монотерапии или комбинации с антимускариновыми препаратами.

Эффективность терапии десмопрессином достигает 70% (таблетки по 200–400 мкг или пероральный лиофилизат по 120–240 мкг под язык). Редким побочным эффектом является водная интоксикация, для профилактики которой рекомендуется ограничивать прием жидкости. Десмопрессин в дозе 120 мкг является эффективным и безопасным [592, 593]. Кроме того, показана эффективность структурированной титрации дозы до 240 мкг [594]. Прогностические факторы эффективности десмопрессина включают возраст, меньшее количество ночей с эпизодами энуреза и высокий объем диуреза в ночное время [595]. При достижении эффекта при приеме низких доз десмопрессина повышается вероятность полного ответа на фоне поддерживающей терапии [596]. В случае низкой эффективности следует исключать плохую комплаентность [597]. После прекращения приема десмопрессина часто развивается рецидив [530], и при этом неизвестно, позволяет ли постепенная отмена снизить риск [598, 599]. Назальный спрей в настоящее время не рекомендуется, учитывая высокий риск передозировки [600].

В случае неэффективности десмопрессина для уменьшения объема ночного диуреза или при подозрении на ГАМП в ночное время показана комбинированная терапия с антихолинэргическими препаратами, которая безопасна и эффективна, даже после отмены приема [601-604]. Низкая эффективность десмопрессина при ГАМП в ночное время связана с нарушением накопительной функции мочевого пузыря [605]. Это не является показанием к монотерапии антимускариновыми препаратами [606]. Использование сигнализации в лечебных целях и десмопрессин имеют сопоставимую эффективность в снижении количества эпизодов энуреза более чем на 50%. Сигнализация в лечебных целях дает более высокую частоту ответа (ОШ: 2,89, 95% ДИ 1,38-6,04) и низкую частоту рецидива (ОШ: 0,25, 95% ДИ 0,12-0,50) у детей [607]. При мультимодальной терапии можно достичь частичного или полного ответа в 80% случаев. Тем не менее, у 30% больных развиваются побочные эффекты [608].

3.11.3.4. Нейромодуляция

В ряде систематических обзоров и РКИ показана эффективность электростимуляции нерва. Следует отметить низкое качество включенных исследований и различные типы стимуляции, например интраанальную и стимуляцию интерференционными токами [609-612].

В РКИ не показано превосходства чрескожной электростимуляции нерва над плацебо [613].

3.11.3.5. Комплементарные методы

По данным Кокрейновского обзора, гипноз, психотерапия, акупунктура, хиропрактики и фитотерапия не эффективны в лечении энуреза [614].

3.11.3.6. Выжидательная тактика

Если ребенок и члены его семьи не соблюдают схему лечения, или его нельзя провести по семейным обстоятельствам, или отсутствует социальное давление, можно выбрать выжидательную тактику. При этом важно подчеркнуть, что детям необходимо использовать подгузники в ночное время для обеспечения нормального качества сна [615]. Эффективность выжидательной тактики составляет 15% в год, вне зависимости от возраста. На рис. 6 представлены пошаговый алгоритм оценки и варианты лечения ночного энуреза.



Рис. 6. Оценка и лечение энуреза

3.11.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению моносимптомного энуреза

Резюме по данным литературы	УД
Важную роль в патофизиологии энуреза играет хронобиология мочеиспусканий, которая включает циркадные ритмы функции почек, головного мозга и мочевого пузыря, и их расстройства	1

Рекомендации	УД	СР
У детей младшего возраста (< 5 лет) сохраняется вероятность самостоятельного излечения, в связи с чем не следует проводить лечение, однако следует информировать членов семьи о непроизвольном характере энуреза, высокой частоте самостоятельного излечения и том факте, что наказание не помогает улучшить состояние	2	Сильная
Для исключения симптомов, проявляющихся в дневное время, следует использовать дневники мочеиспускания или опросники	2	Сильная
Анализ мочи необходим для исключения инфекции или таких причин энуреза, как несахарный диабет	2	Сильная
Поддерживающую терапию необходимо проводить в комбинации с другими видами лечения, из которых наиболее важными являются фармакотерапия и лечебное использование сигнализации	1	Сильная
При выявлении ночной полиурии показан десмопрессин	1	Сильная
Сигнализацию в лечебных целях можно применять в мотивированных семьях с хорошей комплаентностью	1	Сильная

3.12. Лечение нейрогенного мочевого пузыря у детей

3.12.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Нейрогенная дисфункция детрузора-сфинктера может развиваться в результате поражения на любом уровне нервной системы. Она вносит вклад в любые формы дисфункции НМП и может приводить к недержанию мочи, ИМВП, ПМР, рубцеванию почки и почечной недостаточности, требующей проведения диализа или трансплантации. Методом выбора является консервативное лечение начиная с первого года жизни, однако на поздних стадиях может потребоваться хирургическая коррекция с целью обеспечения адекватной вместимости мочевого пузыря, удержания и отведения мочи [616]. Основные цели лечения включают профилактику ИМВП и ухудшения состояния ВМП, обеспечение удержания мочи в соответствии с возрастом и улучшение качества жизни, насколько это возможно [4, 5]. Что касается сопутствующей дисфункции кишечника, еще одной целью является достижение удержания кала с опорожнением в социально приемлемое время наряду с обучением и коррекцией нарушений сексуальной функции. Учитывая высокий риск аллергии на латекс, с раннего возраста необходимо по возможности использовать средства, не содержащие латекс (перчатки, катетеры) [617].

Нейрогенный мочевой пузырь у детей с миелодисплазией проявляется различными вариантами детрузорно-сфинктерной диссинергии различной степени тяжести [618]. Примерно у 12% новорожденных, страдающих миелодисплазией, сразу после рождения не выявляют каких-либо неврологических нарушений [619]. У новорожденных с миелодисплазией и исходно нормальными уродинамическими показателями имеется риск ухудшения неврологической симптоматики из-за компрессии спинного мозга, особенно в течение первых 6 лет жизни. Для ранней диагностики, своевременной коррекции и профилактики прогрессирующего повреждения ВМП требуется тщательное наблюдение [619]. При рождении у большинства пациентов отмечается нормальное состояние ВМП, но примерно у 60% из них оно ухудшается вследствие инфекций, изменений мочевого пузыря, ИМВП и/или ПМР при отсутствии адекватного лечения [620–623]. Даже в современных сериях примерно у 50% пациентов сохраняется недержание мочи, а у 15% нарушена функция почек к возрасту 29 лет [624]. В систематическом обзоре, посвященном взрослым пациентам с миеломенингоцеле, показано, что 37% больных (8–85%) удерживают мочу, у 25% развивается повреждение почек определенной степени, а у 1,3% – терминальная степень хронической почечной недостаточности [625]. Термин «удержание мочи» используется в исследованиях в разных значениях, и определение «всегда сухой» встречается всего в четверти публикаций [626]. По данным национального опроса в США, менее 50% взрослых с нейрогенной дисфункцией удерживают мочу [627], что свидетельствует о необходимости более тщательного консультирования и пожизненной поддержки пациентов.

Самым частым вариантом при рождении является миелодисплазия. Распространенность дефектов нервной трубки в Европе составляет 9,1 на 10 000 родов, и она не снижается в последние годы, несмотря на общепринятые рекомендации по дополнительному приему фолиевой кислоты [628]. Миелодисплазия включает группу аномалий развития, которые связаны с нарушением закрытия нервной трубки. Варианты могут включать *spina bifida aperta* и *occulta*, менингоцеле, липомиеломенингоцеле или миеломенингоцеле. Чаще всего встречается миеломенингоцеле, которое имеет самый неблагоприятный прогноз.

При антенатальном скрининге можно диагностировать *spina bifida* с возможностью внутриутробного закрытия дефекта [629, 630]. У детей реже наблюдаются травматические и опухолевые повреждения спинного мозга, но они также могут вызывать серьезные урологические нарушения. Другое редкое врожденное заболевание – полная или частичная агенезия крестца – может развиваться в рамках синдрома регрессии конского хвоста [631]. У детей с аномалиями развития аноректальной области может выявляться нейрогенный мочевой пузырь [632]. При церебральном параличе в ряде случаев появляются нарушения мочеиспускания различной степени выраженности, обычно в форме подавляемых сокращений мочевого пузыря (нередко вследствие спастичности мышц тазового дна и сфинктерного комплекса) и мочеиспускания в постель. Наконец, описан «ненейрогенный нейрогенный мочевой пузырь», например синдромы Хинмана или Очоа, при которых не выявляется неврологической патологии, но при уродинамическом исследовании определяется тяжелая дисфункция мочевого пузыря, как при нейрогенных нарушениях [633, 634].

3.12.2. Классификация

Поскольку дисфункция сфинктера мочевого пузыря слабо коррелирует с типом и уровнем неврологического поражения спинного мозга, для определения выраженности патологических изменений и планирования лечения у детей более эффективны уродинамические и функциональные классификации.

Мочевой пузырь и сфинктер – две системы, работающие в гармонии и формирующие единую функциональную единицу. У пациентов с нейрогенными расстройствами может быть нарушена фаза наполнения и опорожнения мочевого пузыря. По характеру неврологического дефицита мочевого пузыря и сфинктер могут находиться либо в гиперактивном, либо в неактивном состоянии, в результате чего возможны четыре различные комбинации. Система классификации основана на уродинамических параметрах [635–637]:

- гиперактивный сфинктер и гиперактивный мочевой пузырь;
- гиперактивный сфинктер и гипоактивный мочевой пузырь;
- гипоактивный сфинктер и гиперактивный мочевой пузырь;
- гипоактивный сфинктер и гипоактивный мочевой пузырь.

3.12.3. Диагностика

В настоящее время используется ряд рекомендаций и графиков [638–640]. Рабочая группа рекомендует проактивное лечение детей со спинальным дисрафизмом. При отсутствии изменений на первом уродинамическом исследовании его необходимо повторить в возрасте одного года [4].

3.12.3.1. Сбор анамнеза и клиническое обследование

Сбор анамнеза должен включать вопросы по частоте чистой периодической катетеризации, недержанию мочи, вместимости мочевого пузыря, ИМВП, принимаемым препаратам, функции кишечника, а также изменениям неврологического статуса. Обязательным является тщательное клиническое обследование, включая осмотр наружных половых органов и спины. Дневники мочевого пузыря в течение двух дней с указанием количества и времени принятой жидкости, интервалов между чистой периодической катетеризацией, объема мочевого пузыря и недержания мочи дают дополнительную информацию по эффективности лечения.

3.12.3.2. Лабораторные исследования и общий анализ мочи

После первой недели жизни и в последующем необходимо определять уровень креатинина крови, хотя уровень цистатина является более точным [641, 642]. При наличии признаков снижения функции почек врачам рекомендуется максимально оптимизировать лечение. Критерии для выполнения общего анализа мочи аналогичны ИМВП (см. раздел 3.9). Для родителей и пациентов, которые проводят чистую периодическую катетеризацию, намного легче получить мочу катетером. Они также могут в домашних условиях выполнять скрининг ИМВП с помощью анализа мочи тест-полосками. Дополнительная информация представлена в разделе 3.12.4.5. Альбуминурия является ранним маркером заболеваний почек у детей с нейрогенным мочевым пузырем [643].

3.12.3.3. Ультразвуковое исследование

УЗИ почек и мочевого пузыря необходимо выполнять при рождении, а затем повторять ежегодно или при изменении клинической картины. Расширение ВМП описывают по классификации Общества фетальной урологии [644], включая размер чашек и переднезадний размер лоханки. Кроме того, следует определять объем остаточной мочи и толщину стенки мочевого пузыря, а также расширение юкставезикального отдела мочеточника. Толщина стенки мочевого пузыря не имеет прогностической значимости в отношении высокого давления во время фазы накопления и опорожнения, и ее нельзя использовать в качестве неинвазивного метода оценки риска повреждения ВМП [645].

3.12.3.4. Уродинамическое/видеоуродинамическое исследование

У пациентов с нейрогенным мочевым пузырем уродинамическое исследование является одним из наиболее важных методов диагностики. У новорожденных с миеломенингоцеле (состояние, при котором мезодерма не врастает над развивающимся спинномозговым каналом, что приводит к появлению выпячивания мозговых оболочек, чаще всего расположенного в пояснично-крестцовой области и не закрытого кожей, включая неполное замыкание дужек позвоночников) первое уродинамическое исследование необходимо выполнить после фазы спинального шока, развивающейся после закрытия дефекта, как правило, между 2-м и 3-м месяцами жизни [646]. У новорожденных выполнение и интерпретация уродинамического исследования могут быть затруднительными, поскольку отсутствуют нормативные показатели. После этого уродинамическое исследование необходимо повторять ежегодно в зависимости от клинической картины. Во время и после пубертатного возраста вместимость мочевого пузыря, максимальное давление детрузора и давление детрузора в точке утечки значительно увеличиваются [647], вследствие чего требуется особенно тщательное наблюдение.

3.12.3.4.1. Подготовка к уродинамическому исследованию

Перед уродинамическим исследованием необходимо выполнить общий анализ мочи. В первый раз следует проводить антибактериальную профилактику. В Кокрейновском анализе, включавшем 9 РКИ, показано, что антибактериальная профилактика снижает риск клинически значимой бактериурии по сравнению с плацебо (12 и 4%), однако это не сопровождается снижением риска симптоматических ИМВП (20 и 28%), фебрильной температуры или дизурии [648]. При высокой степени бактериурии показана антибактериальная терапия; детям старшего возраста достаточно однократного введения препарата [649]. Основные уродинамические параметры включают:

- емкость мочевого пузыря;
- внутрипузырное давление наполнения;
- податливость детрузора;
- внутрипузырное давление в момент оттока мочи в уретру;
- наличие или отсутствие гиперактивности детрузора;
- сохранность механизмов внутреннего и наружного сфинктеров;
- степень координации детрузора и сфинктера;
- объем остаточной мочи после мочеиспускания.

У детей грудного возраста можно получить информацию о давлении детрузора при наполнении и давлении и объеме мочевого пузыря, при котором ребенок начинает мочиться или появляется недержание мочи [646]. Давление детрузора в точке утечки является более точным показателем, чем абдоминальное давление, но дети не всегда могут удерживать ректальный датчик [646]. Добавление флюороскопии (видеоуродинамическое исследование) позволяет получить информацию о ПМР, давлении, при котором появляется рефлюкс, и конфигурации шейки мочевого пузыря во время наполнения и утечки или мочеиспускания.

3.12.3.4.2. Урофлоуметрия

При нейрогенном мочевом пузыре у детей в отличие от других причин нарушений мочеиспускания урофлоуметрия проводится редко, поскольку пациенты самостоятельно не мочатся. Она показана больным с церебральным параличом, ненейрогенным нейрогенным мочевым пузырем или другими неврологическими расстройствами, при которых сохраняется акт мочеиспускания. Урофлоуметрия является объективным методом оценки эффективности мочеиспускания, а при электромиографии можно определить активность мышц тазового дна для оценки степени координации детрузора и сфинктера. При УЗИ измеряется объем остаточной мочи. Основное ограничение урофлоуметрии – ребенок должен быть достаточно взрослым, чтобы выполнять инструкции [650–653].

3.12.3.5. Уродинамические исследования

При выполнении и описании результатов уродинамического исследования у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем необходимо следовать стандартам ICCS [522, 636]. Уродинамическое исследование с естественным наполнением у детей с нейрогенным мочевым пузырем позволяет чаще выявить гиперактивность, чем стандартное исследование [654, 655]. Оно также показано в том случае, если нормальные результаты уродинамического исследования не соответствуют клиническим симптомам и другим данным [655].

3.12.3.6. Микционная цистоуретрография

Если не доступно оборудование для видеоуродинамического исследования, альтернативой для подтверждения или исключения ПМР и визуализации НМП, включая уретру, является МЦУГ с уродинамическим исследованием.

3.12.3.7. Реносцинтиграфия

Реносцинтиграфия с DMSA является золотым стандартом оценки паренхимы почек. В современных исследованиях по мере взросления детей в 46% случаев выявляются рубцы [655–658]. В другой публикации у 4 из 68 детей развились рубцы, в том числе у троих с фебрильными ИМВП и одного с ПМР [608]. Положительный результат хорошо коррелирует с артериальной гипертензией во взрослом возрасте, а УЗИ имеет низкую корреляцию с наличием рубцов [658]. По этой причине рекомендуется при первичном обследовании на первом году жизни проводить реносцинтиграфию с DMSA.

3.12.4. Лечение

Медикаментозное лечение детей с нейрогенным мочевым пузырем требует многопрофильного подхода. Сохраняются противоречия по оптимальному времени начала терапии: проактивному

лечению или выжидательной тактике [659-661]. Даже при тщательном наблюдении в одном исследовании 11 из 60 пациентов потребовалась аугментация в течение 16 лет, а у 7 из 58 отмечалось снижение функции почек, которое имело тяжелую степень у 2 больных [662]. Необходимо учитывать, что у пациентов со *spina bifida* качество жизни, связанное с недержанием мочи, не зависит от типа и уровня спинального дизрафизма и наличия или отсутствия шунта [663].

Открытые и эндоскопические операции для внутриутробной коррекции миеломенингоцеле выполняются с целью максимально раннего закрытия дефекта и уменьшения неврологических, ортопедических и урологических нарушений [664]. В исследовании MOMS-Trail Brooks и соавт. не выявили различий в отношении необходимости чистой периодической катетеризации между закрытием дефекта во внутриутробном периоде и после рождения [630], хотя в группе антенатальной коррекции реже развивались трабекуляции. Средний гестационный возраст (28,3 и 35,2 недели) не оказывает влияния на функцию мочевого пузыря в течение первых лет жизни [665]. По данным двух европейских исследований, открытое ушивание во внутриутробном периоде положительно влияет на удержание мочи, обеспечивая нормальную функцию мочевого пузыря у 33% детей по крайней мере в первые 2-3 года жизни [666, 667]. Несмотря на ряд многообещающих публикаций [665, 668-670], родители должны понимать высокий риск развития нейрогенного мочевого пузыря, как показано группой врачей из Бразилии [671]. Всем пациентам требуется регулярное и тщательное наблюдение, включая уродинамическое исследование.

3.12.4.1. Ранние этапы лечения с помощью периодической катетеризации

Начало периодической катетеризации вскоре после рождения и ушивание дефекта нейрохирургом у всех детей грудного возраста позволяют снизить частоту осложнений со стороны ВМП и необходимость последующего выполнения аугментации [672-675]. Детям без явных признаков инфравезикальной обструкции в отдельных случаях можно отсрочить периодическую катетеризацию, но в таком случае необходимо проводить тщательный мониторинг на предмет ИМВП и изменений ВМП (УЗИ и уродинамическое исследование). Раннее начало периодической катетеризации с самого рождения облегчает освоение процедуры родителями и легче переносится детьми по мере взросления [676, 677]. До 90% пациентов проводят чистую периодическую катетеризацию [678].

В Кокрейновском обзоре, а также ряде исследований не показано, что стерильная или чистая техника периодической катетеризации, использование катетера с покрытием или без него, одноразовых (стерильных) или многоразовых (чистых) катетеров, самокатетеризация или катетеризация другим лицом или другие стратегии влияют на частоту ИМВП [679-683]. При микробиологическом исследовании отмечена тенденция к снижению выделения уропатогенов при использовании гидрофильных катетеров. Кроме того, описана тенденция к более высокой удовлетворенности больных [684]. На основании опубликованных данных невозможно установить, какой тип катетера, техника периодической катетеризации или стратегия превосходят по эффективности другие.

3.12.4.2. Лекарственная терапия

Антимускариновые/антихолинергические препараты снижают/предотвращают гиперактивность детрузора и уменьшают внутрипузырное давление [685, 686]. Эффективность и побочные эффекты зависят от распределения рецепторов М1–М5 типа [687]. В мочевом пузыре находятся подтипы М2 и М3 [686, 688]. Чаще всего для лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей используют оксибутирин с эффективностью 93% [689, 690]. Его применение ограничено дозозависимыми побочными эффектами (сухость во рту, гиперемия лица, помутнение зрения, непереносимость тепла и т.д.). При внутрипузырном введении биодоступность выше, поскольку нет эффекта первого прохождения через печень; кроме того, различия в клиническом эффекте могут быть связаны с влиянием на активность С-волокон [691, 692].

Внутрипузырное введение показано при тяжелых побочных эффектах на фоне перорального приема, и в литературе описана его эффективность и хорошая переносимость при длительном применении [693, 694]. При трансдермальном введении значительно ниже отношение N-де-этилоксибутина к оксибутину, однако у 12 из 41 пациента развились кожные реакции [695]. Кроме того, имеются опасения по поводу центральных антихолинергических побочных эффектов, связанных с оксибутином [696, 697]. В двойном слепом исследовании с переходом между группами и исследовании типа «случай – контроль» не выявлено отрицательного влияния на внимание и память детей [658, 698]. Также у детей применяются толтеродин, солифенацин, троспия хлорид и пропиверин и их комбинации [699–707]. Доза оксибутина для приема внутрь составляет до 0,2 мг/кг каждые 8 часов [686]. При внутрипузырном введении дозу можно увеличить до 0,7 мг/кг/сут, а трансдермальном – до 1,3–3,9 мг/сут. Для других препаратов используют следующие дозировки: толтеродин – 0,5–4 мг/сут, разделенную на два приема; солифенацин – 1,25–10 мг/сут (1 р/сут), про-

пиверин – 0,8 мг/кг/сут, разделенную на два приема, и тропия хлорид – до 15 мг 3 р/сут, начиная с 5 мг 3 р/сут. Кроме оксibuтинина, все остальные антихолинергические препараты используются по нерецептурным показаниям, о чем необходимо информировать родителей.

Раннее профилактическое назначение антихолинергических препаратов позволяет снизить повреждение ВМП и увеличить время до аугментации мочевого пузыря [672, 708]. По данным ряда исследований бета-3-агонисты, например мирабегрон эффективны и безопасны в виде адъювантной терапии у детей старше 5 лет и подростков [709–712].

У детей с нейрогенным мочевым пузырем α -адреноблокаторы облегчают опорожнение мочевого пузыря [713]. С этой целью применяют доксазозин в стартовой дозе 0,5–1,0 мг или тамсулозина гидрохлорид в средней (0,0002–0,0004 мг/кг/сут) или высокой дозе (0,0004–0,0008 мг/кг/сут) [713–715]. Препараты хорошо переносятся, но в одном исследовании показано отсутствие эффекта [714].

Введение ботулотоксина типа А: при нейрогенном мочевом пузыре и неэффективности антихолинергических препаратов методом выбора является нерецептурное введение ботулотоксина типа А в подслизистую или детрузор [653, 654]. У детей можно добиться удержания мочи в 32–100% случаев, снижения максимального давления детрузора – в 32–54%, повышения максимальной цистометрической емкости – в 27–162%, а улучшения податливости мочевого пузыря – в 28–176% [653]. Ботулотоксин типа А более эффективен при выраженной гиперактивности детрузора, но его эффективность ниже при неподатливом мочевом пузыре без гиперактивности [716, 717]. Введение ботулотоксина в треугольник Льюто безопасно в отношении рефлюкса и повреждения ВМП, хотя его эффективность не изучалась [657]. В исследовании, включавшем 30 пациентов с неэффективной аугментационной цистопластикой, в 43% случаев получен хороший ответ на введение ботулотоксина типа А в детрузор [718].

Чаще всего ботулотоксин вводят в дозе 10–12 Ед/кг, максимально – до 200–360 Ед [719]. При этом в одном исследовании показаны сопоставимые результаты при введении дозы 5 Ед/кг [720]. К настоящему времени не опубликовано РКИ, посвященных титрации дозы у детей. Оптимальная доза и время введения ботулотоксина у детей не определены. Эффективность ботулотоксина типа А сохраняется в течение 3–12 месяцев (0–25), а повторное введение может быть эффективным в течение до 10 лет [721–723].

Введение ботулотоксина типа А в сфинктер позволяет снизить сопротивление уретры и улучшить мочеиспускание. Поскольку в публикациях представлены доказательства низкого уровня достоверности, данный метод нельзя рекомендовать в качестве рутинного для снижения инфравезикального сопротивления, но его можно использовать в случае резистентности к другим методам лечения [724, 725].

Нейромодуляция

Внутрипузырная электрическая стимуляция мочевого пузыря [726–728], стимуляция крестцового нерва [729, 730] и чрескожная нейромодуляция [668] остаются экспериментальными методами, и их нельзя рекомендовать к применению вне рамок клинических исследований. Это относится и к интрадуральному анастомозу соматического и вегетативного нерва [731, 732].

Бужирование уретры

Целью является снижение давления в мочевом пузыре путем уменьшения давления детрузора в точке утечки с помощью расширения наружного сфинктера под общей анестезией до 36 Ch. В ряде исследований показана безопасность бужирования, особенно у женщин, и эффективность в отдельных случаях [733–735].

Везикостомия

Везикостомия, предпочтительно по Blocksom [736], проводится с целью снижения давления в мочевом пузыре у детей/новорожденных, если родители не могут осуществлять периодическую катетеризацию и/или она крайне затруднительна или невозможна [737]. Везикостомия часто выполняется грудным детям с выраженным расширением ВМП или ИМВП. В ряде случаев она представляет собой хороший вариант на длительную перспективу для профилактики инфекций и нарушения функции почек [738]. Недостатки включают размер и фиксацию стомы по мере взросления ребенка. Альтернативным вариантом может быть пуговчатая цистостома, частота осложнений которой (в основном ИМВП) составляет 34% при среднем периоде наблюдения 37 месяцев [739].

3.12.4.3. Лечение недержания кала

У детей при нейрогенном мочевом пузыре нарушается не только функция мочеиспускания, но и функция кишечника. Недержание кала может оказывать более сильное влияние на качество

жизни, поскольку запах приводит к социальной изоляции. Целью каждого метода лечения является обеспечение регулярного опорожнения кишечника и достижение удержания кала и социальной независимости. Режим зависит от потребностей пациента и может изменяться с течением времени. Кроме порционной диеты, богатой клетчаткой, и достаточного приема жидкости для поддержания водного баланса [686] пациентам и родителям следует предлагать различные варианты наблюдения.

Вначале недержание кала чаще всего лечат легкими слабительными, например минеральным маслом, в сочетании с клизмами для ускорения выделения содержимого кишечника. Чтобы ребенок мог осуществлять акт дефекации один раз в день в определенное время, можно использовать ректальные свечи или проводить пальцевую стимуляцию (родителям или ухаживающим лицам). В настоящее время одним из наиболее важных методов лечения пациентов с нейрогенным недержанием кала является трансанальная ирригация. Регулярная ирригация значительно снижает риск недержания и может оказывать положительное влияние на тонус сфинктера и объем прямой кишки [740]. Риск перфорации кишки во время ирригации составляет 1 на 50 000 [678]. В детском возрасте большинство пациентов зависят от родителей. С возрастом для некоторых пациентов трансанальная ирригация становится затруднительной или невозможной из-за анатомических или социальных обстоятельств. В таких случаях можно предложить антеградную ирригацию с использованием МАСЕ-стомы (антеградная регулирующая (сдерживающая) клизма по методу Малоне), которую выводят в левых отделах живота [741, 742]. В исследовании с длительным наблюдением, включавшем 105 пациентов, показатели удержания кала составили 69%. Вначале пациенты используют физиологический раствор, затем переходят на GoLYTELY (PEG-3350 и электролитный раствор). В 34% случаев требуются дополнительные препараты (бисакодил, глицерин и т.д.), у 63% пациентов развиваются осложнения со стороны стомы (инфекция, подтекание кала и стеноз), 33% больных требуется ревизия, а в 6% случаев стому закрывают [743]. Кроме того, необходимо информировать пациентов, что антеградная ирригация занимает много времени, не менее 20–60 минут.

3.12.4.4. Инфекции мочевыводящих путей

ИМВП у детей с нейрогенным мочевым пузырем встречаются часто. В большинстве европейских центров не достигнуто консенсуса по профилактике, диагностике и лечению ИМВП у детей с нейрогенным мочевым пузырем, которые проводят чистую периодическую катетеризацию [744]. Хотя более чем у половины детей при стерильной периодической катетеризации выявляют бактериурию, при отсутствии клинических проявлений лечение не показано [745, 746]. По данным РКИ, длительная антибактериальная профилактика повышает резистентность бактерий. При отказе от профилактики устойчивость патогенов снижается, однако 38 из 88 больных возобновили профилактику после рецидива ИМВП или по просьбе родителей [747]. Эти результаты подтверждены в когортном исследовании ($n = 20$). Длительная антибактериальная профилактика не защищает от развития симптоматических ИМВП и образования новых рубцов почки, но повышает риск резистентности [748]. По данным РКИ ($n = 20$), капсулы с клюквой снижают риск ИМВП и частоту бактериурии [749]. При ПМР антибактериальная профилактика показана в случае рецидива ИМВП [750, 751].

3.12.4.4.1. Инфекции мочевыводящих путей и чистая периодическая катетеризация

У 42–76% пациентов выявляется бессимптомная бактериурия [676, 686, 752]. В срезном исследовании, включавшем 40 детей с нейрогенным мочевым пузырем, показано, что повторное использование катетера в течение трех недель по сравнению с использованием в течение недели повышает частоту бактериурии с 34 до 74% (при включении в исследование частота составляла 60%). Следует отметить, что в течение 18 недель ни у одного из пациентов не развилась фебрильная ИМВП [753]. Детям с нейрогенным мочевым пузырем, которым проводят чистую периодическую катетеризацию, не показана длительная антибактериальная профилактика [686]. При рецидивирующих ИМВП можно проводить внутривезикулярные инстилляции гентамицина [754, 755].

Рефлюкс

Вторичный рефлюкс у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем повышает риск развития пиелонефрита. Лечение прежде всего направлено на коррекцию функции мочевого пузыря и включает антихолинергические препараты, чистую периодическую катетеризацию и, позднее, аугментацию [756]. У пациентов с ранним и сохраняющимся после лечения рефлюксом при низком давлении в мочевом пузыре, подтвержденном при видеоуродинамическом исследовании, повышен риск пиелонефрита [757]. Высокая степень рефлюкса перед аугментацией увеличивает риск сохранения симптоматического рефлюкса после энтероцистопластики [758]. По этой причине при симптоматическом рефлюксе высокой степени необходимо обсуждать с пациентами/родителями одновременную реимплантацию мо-

четочников, особенно в случае низкого давления в мочевом пузыре. При медиане наблюдения 4,5 года эндоскопическое лечение неэффективно в 75% случаев [759] в отличие от открытых вмешательств, обладающих высокой эффективностью [760], хотя они чаще осложняются развитием обструкции.

3.12.4.5. Сексуальная функция

Хотя в детском возрасте сексуальная функция не имеет значения, она становится все более важным вопросом по мере взросления пациентов. Ранее при миелодисплазии этот вопрос не учитывался. Сексуальные контакты могут происходить и при таком диагнозе [761]. У девочек с миеломенингоцеле чаще наблюдается раннее наступление пубертатного периода [776200]. Показано, что не менее чем 15–20% мужчин могут стать отцами и 70% женщин могут забеременеть и выносить беременность в течение полного срока. По этой причине важно консультировать пациентов по сексуальному развитию в раннем подростковом периоде.

По данным исследований в США и Нидерландах, женщины проявляют более высокую сексуальную активность, чем мужчины [761, 763]. Основным прогностическим фактором сексуальной активности является уровень поражения [764, 765]. Эффективность силденафила при эректильной дисфункции достигает 80% [766, 767]. Выполнение нейрохирургического анастомоза между паховым нервом и дорзальным нервом полового члена у пациентов с поражением на уровне ниже L3 и нарушением чувствительности по-прежнему считается экспериментальным подходом [763, 768]. Только 17–33% больных спрашивают врача о сексуальной функции, а 25–68% информированы врачами о репродуктивной функции [761]. Важную роль также играет удержание. По данным одного исследования, у 9 из 11 женщин без сексуальной дисфункции сохранялось удержание мочи, а у 50 из 59 сексуальная дисфункция сочеталась с недержанием [769]. В этой связи рекомендуется обсуждать сексуальную функцию на ранних этапах, и это является задачей детского уролога, занимающегося лечением таких пациентов.

3.12.4.6. Аугментация мочевого пузыря

Если консервативная терапия, включая ботулотоксин типа А (показания описаны в разделе 3.12.4.3), не позволяет добиться резервуара низкого давления с хорошей вместимостью и податливостью, показана аугментация мочевого пузыря. Для аугментации используют сегмент подвздошной или толстой кишки [770]. Желудок применяют редко из-за осложнений, включая синдром гематурии-дизурии, а также риска второго рака, который может развиваться раньше, чем при выборе других отделов желудочно-кишечного тракта [771–774]. Энтероцистопластика позволяет увеличить вместимость мочевого пузыря, уменьшить давление накопления и улучшить выделение мочи из ВМП [775], что позволяет достичь хороших, социально приемлемых показателей удержания мочи, в том числе при выполнении операции на инфравезикальном отделе [776]. Пациентам, которые не могут проводить чистую периодическую катетеризацию через уретру, необходимо предлагать катетеризируемую стому. По данным исследования, включавшего 10 пациентов, торакальная эпидуральная анальгезия безопасна и эффективна для уменьшения потребности в опиатах после реконструкции нижних мочевыводящих путей [777]. В этой группе больных отмечаются высокие показатели осложнений и повторных операций. По данным Национальной программы повышения качества оказания хирургической помощи Американского колледжа хирургов, общая частота осложнений в течение 30 дней составляет около 30% (23–33%), а частота повторных операций в ближайшем периоде – 13% [778, 779]. У пациентов с высокой ожидаемой продолжительностью жизни частота осложнений увеличивается при длительном наблюдении [780]. По данным базы Paediatric Health Information System, десятилетние показатели разрыва мочевого пузыря составляют 6,4%, тонкокишечной непроходимости – 10,3%, камней мочевого пузыря – 36%, пиелонефрита – более 33%, а повторной аугментации – до 13% [781]. Частота одного из наиболее тяжелых осложнений – перфорации мочевого пузыря – составляет 3–13% [782]. Инфицирование вентрикуло-перитонеального шунта после операций на желудочно-кишечном тракте и урологических вмешательствах происходит в 0–22% случаев. Подготовка кишечника не оказывает влияния на частоту осложнений (10,5 и 8,3%) [783]. Необходимо учитывать не только хирургические осложнения, следует помнить о метаболических расстройствах и последствиях использования сегментов кишечника, включая нарушение кислотно-основного состояния, снижение уровня витамина B12 и минеральной плотности костной ткани. После операции может увеличиваться частота дефекации или развиваться диарея [784]; кроме того, у пациентов появляется пожизненный риск развития второго рака [785, 786]. В этой связи при использовании подвздошной кишки требуется пожизненное наблюдение, включая физикальное исследование, УЗИ, анализ газового состава крови (pH и избыток буферных оснований), оценку функции почек и уровня витамина B12. Эндоскопическое исследование, начиная с 10 лет после аугментации, экономически нецелесообразно [787, 788], но позволяет предотвратить запущенные стадии рака. Woodhouse и соавт. не рекомендуют проводить цистоскопию в течение первых 15 лет после опера-

ции [789]. Ни в одном из исследований не подтверждена истинная ценность ежегодного выполнения цистоскопии. Показания к уродинамическому исследованию после аугментации мочевого пузыря включают сохранение расширения ВМП и/или недержания мочи [790].

Нежелательных эффектов энтероцистопластики можно избежать путем выполнения уретероцистопластики. В редких случаях наблюдается сочетание сморщенного мочевого пузыря и выраженного расширения мочеточника нефункционирующей половины почки. Техника операции впервые описана Eckstein в 1973 г. [791]; эффективность зависит от отбора больных, и в 73% случаев требуется повторная аугментация [792, 793].

Аутоаугментация с частичной детрузорэктомией или детрузормиотомией и созданием дивертикулов позволяет избежать метаболических расстройств, связанных с использованием сегментов кишки. Поскольку данные литературы противоречивы, эти операции следует проводить только тщательно отобраннным пациентам [794–797]. Аутоаугментация может быть эффективной, если вместимость мочевого пузыря до операции составляет 75–80% от ожидаемой по возрасту [795, 798]. В исследованиях не сравнивали эффективность серозно-мышечной цистопластики и стандартной аугментации сегментом кишки [799]. Тканевая инженерия, даже при хороших результатах *in vitro* и на животных моделях, не дает результатов, сопоставимых с аугментацией сегментом кишки, и имеет высокую частоту осложнений [800, 801]. По этой причине альтернативные аугментации методы следует рассматривать в качестве экспериментальных, и их можно предлагать только в рамках контролируемых исследований.

3.12.4.7. Операции на инфравезикальном отделе

К настоящему времени отсутствуют препараты для повышения сопротивления инфравезикального отдела. Стимуляция α -адренорецепторов шейки мочевого пузыря имеет низкую эффективность [713]. Установка фасциального или искусственного слинга обеспечивает удержание мочи в 40–100% случаев. Большинству пациентов установку слинга проводят в комбинации с аугментацией мочевого пузыря [802–807]. Катетеризация через реконструированную шейку мочевого пузыря или уретру, сдавленную слингом, может быть затруднительной; по этой причине многие хирурги предпочитают комбинировать эту операцию с выведением катетеризируемой стомы [659]. Искусственные слинги у девочек, проводящих чистую периодическую катетеризацию через уретру, имеют высокие показатели осложнений в отличие от аутологичных слингов [808]. У мальчиков этот вариант выглядит приемлемым [809], однако, учитывая отсутствие отдаленных результатов, считается экспериментальным, и его можно использовать только в рамках исследований. В 1973 г. Scott предложил формировать искусственный мочевого сфинктер [810]. По данным литературы, показатели удержания мочи у отобранных пациентов достигают 83% [811, 812]. Хорошими кандидатами являются пациенты постпубертатного возраста, которые могут самостоятельно мочиться и у которых сохраняется ловкость рук. Тщательно отобранные пациенты могут проводить чистую периодическую катетеризацию через сфинктер аугментированного мочевого пузыря [812]. В зависимости от длительности наблюдения частота эрозий достигает 29%, а повторных вмешательств – 100% [806].

Следует отметить, что более чем 30% пациентов, которым проводится только операция на шейке мочевого пузыря, в последующем выполняют аугментацию, и у половины из них за это время развиваются новые изменения в ВМП [813–815]. У больных с хорошей вместимостью и податливостью мочевого пузыря без показаний к аугментации сохраняется риск послеоперационных изменений функции мочевого пузыря, и в 40% случаев в последующем проводится аугментация [814]. Как следствие, им требуется очень тщательное наблюдение с периодическим выполнением уродинамического исследования во избежание повреждения ВМП и развития хронической почечной недостаточности.

Реконструкцию шейки мочевого пузыря проводят в основном пациентам с экстрофией, и она дает приемлемые результаты. У детей с нейрогенным мочевым пузырем эффективность может быть ниже [816]. В большинстве случаев при трудностях в выполнении чистой периодической катетеризации через уретру необходимо создавать континентную катетеризируемую стому. По данным исследования, от 10 до 33% пациентов продолжали проводить чистую периодическую катетеризацию через уретру после реконструкции; при медиане наблюдения 7–10 лет частота повторных операций составила 67–79% [817]. Больным, у которых сохраняется недержание мочи после операций на инфравезикальном отделе, можно предложить ушивание шейки мочевого пузыря с выведением континентной катетеризируемой стомы. Комбинация установки слинга и операции по удлинению уретры позволяет улучшить показатели удержания мочи [818].

Объемообразующие средства имеют низкую эффективность (10–40%) и в большинстве случаев дают временное улучшение [819–821]. При этом они не ухудшают результаты последующих вмешательств [819].

Ушивание шейки мочевого пузыря часто рассматривается в качестве последней возможности добиться удержания мочи у пациентов с сохраняющимся недержанием через уретру.

У девочек уретру пересекают ниже шейки мочевого пузыря, а у мальчиков – выше уровня предстательной железы, с целью сохранения сосудисто-нервных пучков. Данный метод в сочетании с выведением катетерируемой стомы ± аугментацией в качестве первичного или повторного вмешательства позволяет достичь удержания мочи [822, 823]. Частота осложнений достигает 33%, а в 15% случаев развивается пузырно-уретральный/пузырно-влагалищный свищ [824]. Кроме того, следует учитывать высокий риск камней, перфорации мочевого пузыря и ухудшения состояния ВМП, если пациент не проводит чистую периодическую катетеризацию и промывание мочевого пузыря [824, 825].

3.12.4.8. Катетерируемая стома

В большинстве случаев при нейрогенном мочевом пузыре требуется периодическая катетеризация. Если она невозможна или требует очень много времени и/или ресурсов, необходимо предлагать пациентам катетерируемую стому. Этот вариант используется и после операций на инфравезикальном отделе. Стома особенно удобна для больных с ограниченными физическими возможностями, которым трудно катетеризировать уретру или для этого требуется посторонняя помощь. В исследованиях с длительным наблюдением частота повторных операций по поводу стеноза или недержания мочи составила 50–60% в зависимости от типа стомы [826, 827].

Стому можно вывести в области пупка или правом нижнем отделе брюшной стенки, с использованием VQZ-пластики [828]. Перед операцией необходимо проводить тщательную оценку; крайне важно, чтобы пациент мог легко доставать до стомы. У пациентов с тяжелым сколиозом, чаще всего сопровождающимся ожирением, можно вывести стому в верхнем отделе брюшной стенки.

3.12.4.9. Континентные и неконтинентные кожные стомы

Неконтинентная деривация мочи показана пациентам, которые отказываются или не могут проводить чистую периодическую катетеризацию и которым требуется деривация вследствие изменений в ВМП или необходимо добиться удержания мочи по социальным причинам. У детей и подростков частота осложнений при создании толстокишечных кондуитов ниже по сравнению с подвздошными [829-832]. У детей и подростков очень редко проводят полное замещение мочевого пузыря из-за риска развития второго рака или осложнений. Любые типы сложной реконструкции мочевого пузыря и инфравезикального отдела следует проводить в центрах с достаточным опытом таких операций и квалифицированным медперсоналом, обеспечивающим необходимое наблюдение в послеоперационном периоде [776, 833, 834].

Для лечения таких пациентов можно использовать простой алгоритм (рис. 7а-с и 8).

3.12.5. Наблюдение

При нейрогенном мочевом пузыре необходимо пожизненное наблюдение не только в отношении урологических, но также и неврологических и ортопедических аспектов. Обязательно проводится периодическая оценка ВМП и НМП. При явных изменениях функции ВМП и/или НМП показано полное неврологическое обследование, включая МРТ позвоночника для исключения вторичного сдавления спинного мозга или нарастания гидроцефалии. Кроме того, при появлении неврологических изменений необходимо провести полное исследование мочевыводящих путей.

В рамках последнего исследования рабочая группа показала, что приоритетными для пациентов в отношении долгосрочных ожиданий являются качество жизни, техника операции, разработка новых препаратов и вопросы сексуальной функции/фертильности. Мужчины со spina bifida больше предпочитают информацию по новым препаратам и вопросам сексуальной функции/фертильности, а женщины – по качеству жизни. Этим факторам следует уделять больше внимания при длительном наблюдении пациентов [2].

После реконструкции с использованием сегментов кишки рекомендуется регулярно оценивать функцию почек, кислотно-основной баланс и уровень витамина B12 во избежание метаболических осложнений. У пациентов с нейрогенным мочевым пузырем повышен риск развития второго рака после кишечной аугментации мочевого пузыря, но даже и без нее [835-839]. По этой причине необходимо информировать больных о возможных симптомах, например гематурии. Хотя данные по схемам наблюдения для выявления второго рака имеют низкое качество, после определенного периода времени (10–15 лет) рекомендуется ежегодно проводить цистоскопию.

3.12.6. Организации пациентов

Рекомендуется вступать в организации пациентов, поскольку они могут поддержать родителей, ухаживающих лиц и больных во всех аспектах жизни.

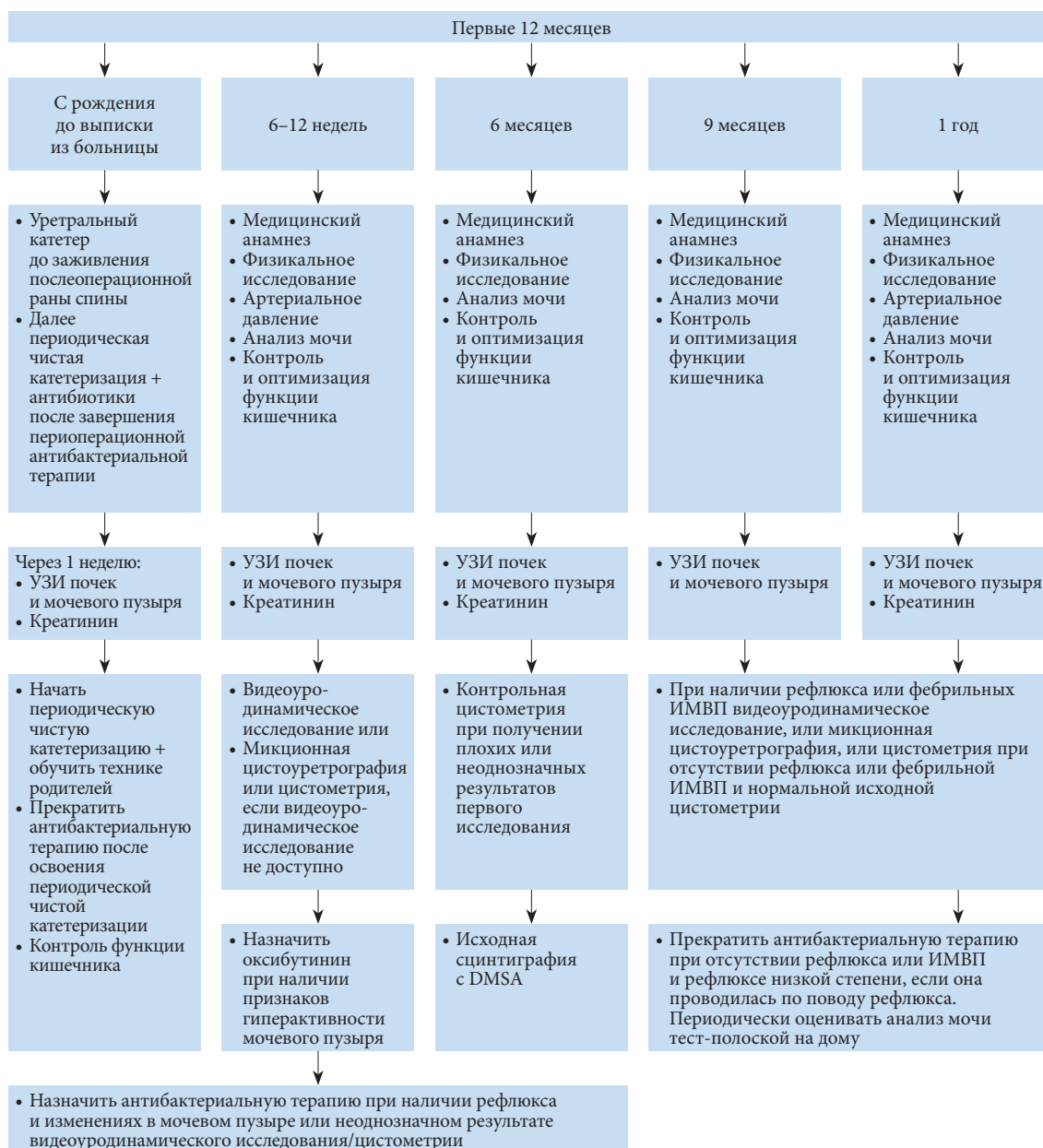


Рис. 7а. Алгоритм лечения детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем – первые 12 месяцев

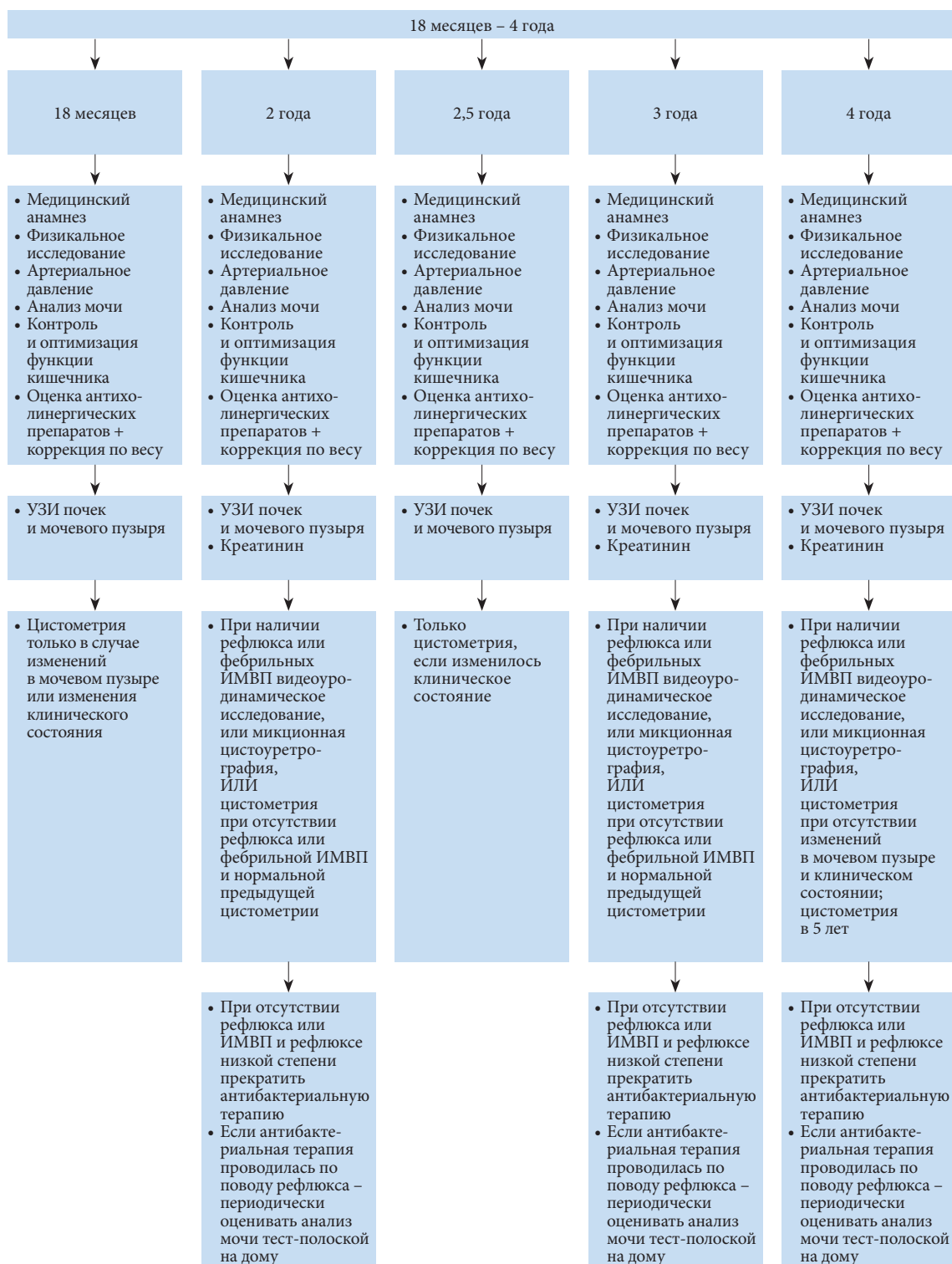


Рис. 7б. Алгоритм лечения детей с миеلودисплазией и нейрогенным мочевым пузырем – от 18 месяцев до 4 лет

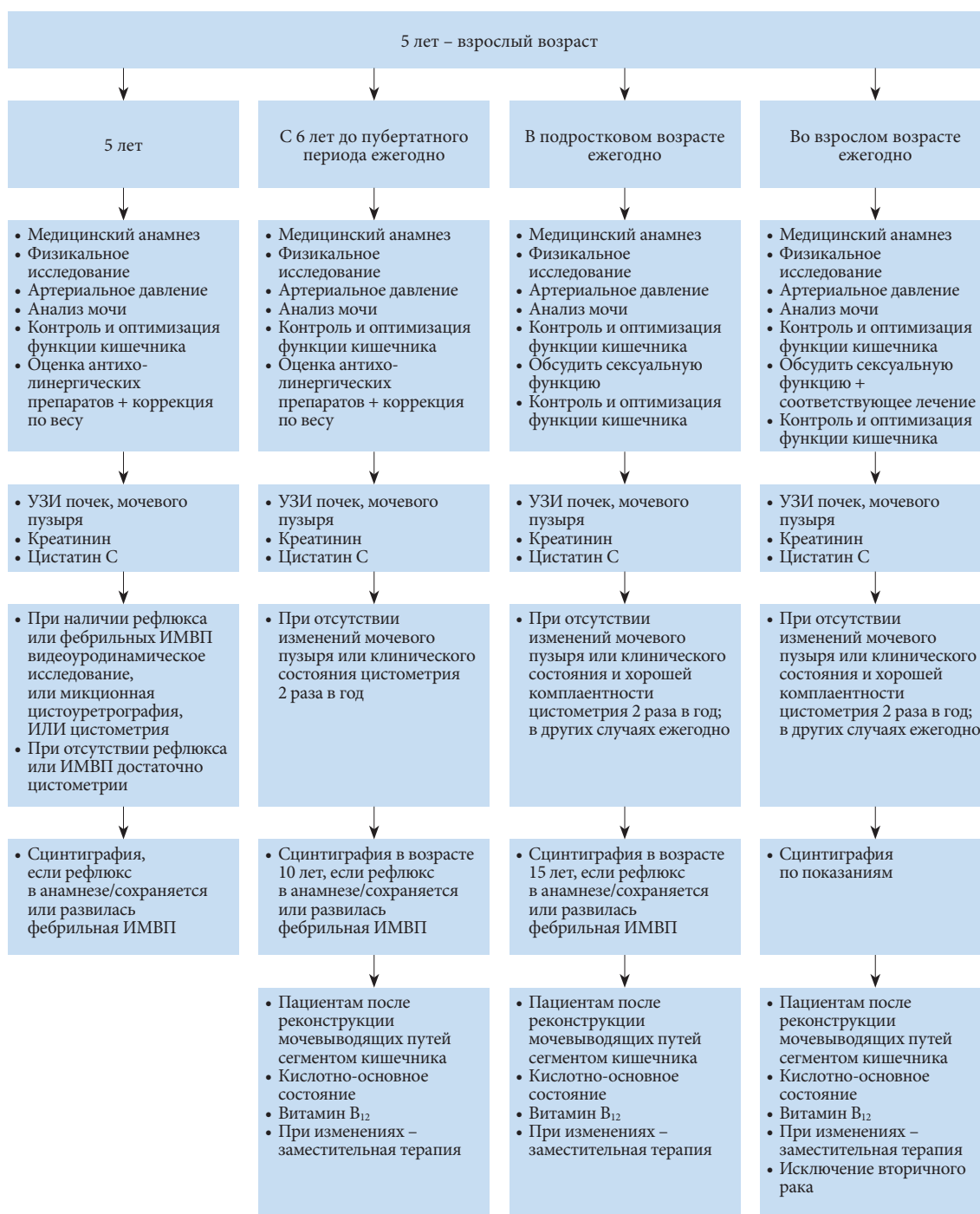


Рис. 7с. Алгоритм лечения детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем – от 5 лет до взрослого возраста

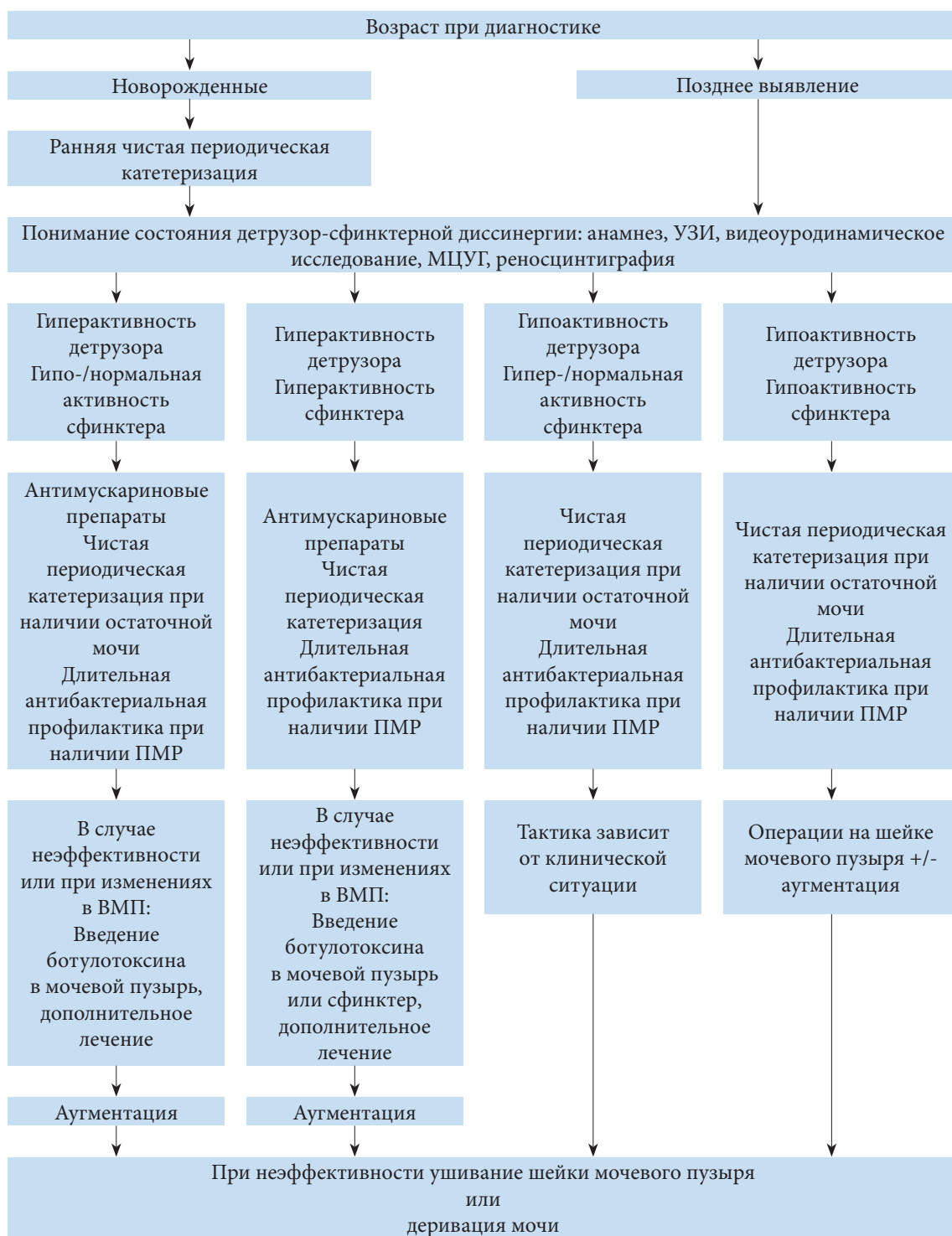


Рис. 8. Алгоритм лечения детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем

3.12.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нейрогенного мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Нейрогенная дисфункция детрузора-сфинктера может приводить к различным формам дисфункции НМП с развитием недержания мочи, ИМВП, ПМР и сморщивания почки	2a
Самой частой причиной нейрогенной дисфункции детрузора-сфинктера является миелодисплазия (группа аномалий развития, которые связаны с нарушением закрытия нервной трубки)	2
Дисфункция сфинктера мочевого пузыря слабо коррелирует с типом и уровнем неврологического поражения спинного мозга. По этой причине для определения выраженности патологических изменений и планирования лечения у детей более эффективны уродинамические и функциональные классификации	2a
У детей при нейрогенном мочевом пузыре нарушается не только функция мочеиспускания, но и функция кишечника, которая требует динамического наблюдения и при необходимости лечения	2a
Основные цели лечения включают профилактику ухудшения состояния ВМП и обеспечение удержания мочи в соответствующем возрасте	2a
Введение ботулотоксина в детрузор у детей, у которых неэффективны антихолинергические препараты, положительно влияет на клинические и уродинамические показатели	2a

Рекомендации	УД	СР
Уродинамические исследования необходимо выполнять каждому пациенту со spina bifida и подозрением на нейрогенный мочевой пузырь для оценки риска повреждения ВМП, функции детрузора и сфинктера	2	Сильная
Периодическую катетеризацию следует начинать вскоре после рождения во всех случаях, кроме детей с гипоактивным сфинктером и отсутствием гиперактивности, которым необходимо проводить тщательную оценку на предмет ИМВП и изменений ВМП и НМП	3	Сильная
Новорожденным с подозрением на гиперактивный мочевой пузырь показано раннее назначение антихолинергических препаратов	2	Сильная
Введение ботулотоксина типа А в подслизистую или детрузор является альтернативным и менее инвазивным вариантом по сравнению с аугментацией мочевого пузыря в случае резистентности к антихолинергическим препаратам	2	Сильная
Лечение недержания кала имеет важное значение для удержания и социальной независимости. Его необходимо начинать с легких слабительных, ректальных свечей и пальцевой стимуляции. При неэффективности рекомендуется трансанальная ирригация, а если она непрактична или неприменима, можно обсудить с пациентом антеградную ирригацию с использованием МАСЕ-стомы (антеградная регулирующая (сдерживающая) клизма по методу Малоне)	3	Сильная
Аугментация мочевого пузыря сегментом кишечника проводится при гиперактивности детрузора и резистентности к консервативной терапии или небольшой вместимости и плохой податливости мочевого пузыря, которая вызывает нарушение функции ВМП и недержание мочи. Риск хирургических и нехирургических осложнений превышает риск повреждения ВМП ± недержания мочи вследствие гиперактивности детрузора	2	Сильная
Пациентам с нейрогенным мочевым пузырем и слабостью сфинктера показаны операции на инфравезикальном отделе. В большинстве случаев их необходимо проводить в комбинации с аугментацией мочевого пузыря	3	Слабая
Создание континентной кожной катетерируемой стомы показано пациентам, которым трудно выполнять периодическую катетеризацию через уретру	3	Слабая
Детям с нейрогенным мочевым пузырем проводится пожизненное наблюдение. Обследование включает оценку функции почек и мочевого пузыря, а также акцент на сексуальной функции и фертильности по мере того, как дети взрослеют и переходят в подростковый возраст	3	Слабая
ИМВП часто встречаются у детей с нейрогенным мочевым пузырем, однако лечение показано только при симптоматических инфекциях	3	Слабая

3.13. Расширение верхних мочевыводящих путей (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или устья мочеточника)

3.13.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

При дилатации ВМП важной клинической проблемой остается определение показаний к лечению. Обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) называют нарушение оттока мочи из лоханки в проксимальную часть мочеточника с последующим расширением чашечно-лоханочной системы и риском повреждения почки. Это состояние является самой частой причиной гидронефроза у новорожденных [840]. Общая частота его развития составляет 1:1500, а соотношение новорожденных мальчиков и девочек – 2:1.

Обструкция устья мочеточника – это обструктивное поражение дистального отдела мочеточника в зоне его входа в мочевого пузырь, часто называемое первичным обструктивным мегауретером. В дифференциальной диагностике гидронефроза у новорожденных мегауретер занимает 2-е место. Это заболевание чаще развивается у мальчиков и обычно выявляется с левой стороны [841]. Диагностировать обструкцию мочевыводящих путей значительно труднее, поскольку невозможно однозначно дифференцировать ее наличие и отсутствие. В настоящее время чаще всего используют следующее определение: обструкция – это любое нарушение оттока мочи, которое без лечения вызовет прогрессирующее повреждение почек [842].

3.13.2. Диагностика

Благодаря широкому применению УЗИ при беременности гидронефроз стали чаще выявлять во внутриутробном периоде [842]. Сложность лечения расширения ВМП заключается в выборе тактики между наблюдением, лекарственной терапией и операцией. Несмотря на большое количество методов диагностики, в настоящее время ни один из них не позволяет точно дифференцировать обструктивное и необструктивное поражение (рис. 9).

3.13.2.1. УЗИ в антенатальном периоде

Обычно УЗИ с обязательной визуализацией почек проводят на 16–18-й неделе беременности, когда почти вся амниотическая жидкость представлена мочой. Наиболее информативным сроком для исследования мочевыводящих путей считают 28 недель беременности. Если выявлено расширение мочевыводящих путей, при УЗИ необходимо оценить:

- сторону поражения, выраженность дилатации, экзогенность почек;
- наличие гидронефроза или гидроуретеронефроза;
- объем мочевого пузыря и его опорожнение;
- пол ребенка;
- объем амниотической жидкости [844].

3.13.2.2. УЗИ в постнатальном периоде

Поскольку у новорожденных транзиторная дегидратация продолжается около 48 часов, УЗИ почек проводят после периода олигурии. При тяжелых поражениях (двусторонняя дилатация, единственная почка, олигогидрамнион) рекомендуется выполнить УЗИ непосредственно после родов [845]. При УЗИ оценивают переднезадний размер лоханки почки, расширение чашечек, размер почек, толщину паренхимы, экзогенность коркового слоя, мочеточники, стенку мочевого пузыря и объем остаточной мочи.

3.13.2.3. Микционная цистоуретрография

У новорожденных с доказанной дилатацией ВМП к первичным или важным сопутствующим факторам относятся:

- ПМР (почти у 25% детей с гидронефрозом [846]);
- клапаны уретры;
- уретероцеле;
- дивертикулы;
- нейрогенный мочевой пузырь.

Методом выбора для первичной диагностики является традиционная МЦУГ [847].

3.13.2.4. Динамическая реносцинтиграфия

Динамическую реносцинтиграфию чаще всего проводят для оценки тяжести и функциональной значимости нарушений оттока мочи. Радиоизотопом выбора является ^{99m}Tc -МАГЗ (меркаптоацетилтриглицин). Исследование выполняется в стандартных условиях (гидратация, уретральный катетер)

в возрасте от 4 до 6 недель [794]. Перед исследованием рекомендуется принимать жидкость внутрь. За 15 минут до введения радиоизотопа внутривенно обязательно вводят физиологический раствор, вначале со скоростью 15 мл/кг в течение 30 минут, а затем с поддерживающей скоростью 4 мл/кг в час в течение всего исследования [795]. Фуросемид рекомендуется вводить в дозе 1 мг/кг для грудных детей первого года жизни и 0,5 мг/кг для детей в возрасте 1–16 лет (максимальная доза 40 мг).

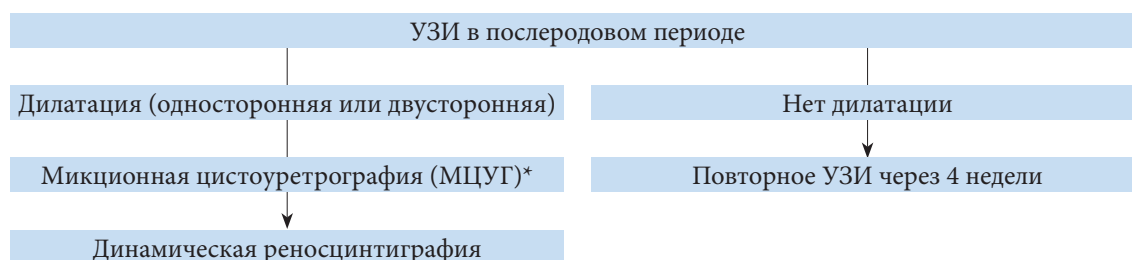


Рис. 9. Диагностический алгоритм при расширении ВМП

* Необходимо обсудить с родителями методы диагностики, включая МЦУГ, поскольку ПМР может не иметь клинических проявлений. С другой стороны, при выявленном в пренатальном периоде и подтвержденном после рождения гидронефрозе рефлюкс встречается в 25% случаев [757].

3.13.3. Лечение

3.13.3.1. Лечение в антенатальном периоде

Один из важнейших аспектов лечения – проконсультировать родителей. Прогноз при гидронефрозе, даже тяжелом, считается благоприятным. Почка при гидронефрозе может сохранять достаточную функцию в отличие от тяжелой гипоплазии или дисплазии почки, когда прогноз неблагоприятный.

Важно объяснить родителям сроки установления окончательного диагноза и что именно он подразумевает. В некоторых случаях имеются убедительные признаки тяжести поражения, включая выраженное двустороннее расширение, двусторонние признаки гипопластической дисплазии, прогрессирующее двустороннее расширение с олигогидрамнионом и гипоплазией легких. Внутриматочные вмешательства показаны в редких случаях, и их следует проводить только в центрах, имеющих достаточный опыт подобных операций [850].

3.13.3.1.1. Антибактериальная профилактика при антенатальном гидронефрозе

Преимущества и недостатки длительной антибактериальной профилактики по сравнению с наблюдением пациентов с антенатальным гидронефрозом остаются противоречивыми. К настоящему времени опубликованы результаты всего двух РКИ, одно из которых было пилотным [851], а для другого доступен только тезис к конгрессу [852]. В обеих публикациях представлены неполные данные.

Рабочая группа ЕАУ по детской урологии провела систематический обзор, в котором проанализирована литература с 1980 г. [853]. Ниже представлены основные результаты.

Вследствие различий в опубликованных данных невозможно прийти к убедительным выводам о преимуществе длительной антибактериальной профилактики перед наблюдением у детей с антенатальным гидронефрозом. По данным первого проспективного продольного РКИ [851], женский пол, наличие крайней плоти, отсутствие длительной антибактериальной профилактики, гидронефроз высокой степени, гидроуретеронефроз и ПМР являются независимыми прогностическими факторами развития ИМВП. Второе РКИ, включенное в систематический обзор, опубликовано только в виде тезиса, и в нем не указаны полные данные [852]. Авторы оценивали в основном пациентов с антенатальным гидронефрозом и ПМР и не описывают положительного влияния длительной антибактериальной профилактики на частоту ИМВП, хотя в работе не представлены подробные характеристики исследуемой популяции.

Основные результаты систематического обзора заключаются в том, что эффективность длительной антибактериальной профилактики в снижении частоты ИМВП по сравнению с наблюдением у детей с антенатальным гидронефрозом не доказана. Вследствие низкого качества данных нельзя установить, у кого выше риск развития ИМВП – у мальчиков или у девочек, а также оценить влияние наличия или отсутствия ПМР на частоту ИМВП. Корреляция между степенью ПМР и ИМВП не установлена. Риск развития ИМВП выше у мальчиков грудного возраста, которым не проводилось обрезание, и детей грудного возраста с гидронефрозом высокой степени и гидроуретеронефрозом.

Авторы систематического обзора хотели определить наиболее эффективный режим профилактики и проанализировать данные по нежелательным явлениям, но из-за различий в данных

их нельзя статистически обработать. Чаще всего у детей грудного возраста с антенатальным гидронефрозом используют триметоприм, но только в одном исследовании представлена информация по побочным эффектам [851].

В заключение, на основании доступных публикаций преимущества и недостатки длительной антибактериальной профилактики у детей с антенатальным гидронефрозом не определены. Риск развития ИМВП выше у детей грудного возраста с гидронефрозом высокой степени и гидроуретеронефрозом и детей, которым не проводилось обрезание. Длительная антибактериальная профилактика показана в подгруппе детей высокого риска.

3.13.3.2. Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента

Важнее всего принимать решение на основании повторных исследований, используя одну и ту же технику в одном и том же учреждении при стандартизованных условиях. Согласно результатам Кокрейновского обзора, у детей в возрасте младше 2 лет нехирургическое лечение односторонней обструкции ЛМС выглядит приемлемой альтернативой. Высокий риск искажений в исследованиях ограничивает уровень убедительности результатов данного систематического обзора [854].

При обструкции, сопровождающейся клиническими проявлениями (рецидивирующая боль в боку, ИМВП), показана пиелопластика в соответствии со стандартизованной открытой методикой Hynes и Anderson [855]. В опытных руках лапароскопические, ретроперитонеоскопические или робот-ассистированные операции обладают сопоставимой эффективностью со стандартной открытой операцией. При бессимптомном течении рекомендуется динамическое наблюдение. В интервенционном исследовании показано, что при выполнении операции в возрасте до 6 месяцев установка стента через зону анастомоза снижает частоту осложнений [856]. Следует с осторожностью интерпретировать данные результаты, учитывая эффективность операций без стентирования в других возрастных группах.

Показания к хирургическому лечению включают нарушение раздельной функции почек (до уровня <40%), снижение раздельной функции почек на более чем 10% при динамическом наблюдении, увеличение переднезаднего диаметра на УЗИ и дилатацию III и IV степени, согласно определению Общества фетальной урологии [644].

К хорошо установленным преимуществам стандартной лапароскопии перед открытой хирургией относят уменьшение длительности госпитализации, косметический эффект, более низкую интенсивность боли в послеоперационном периоде и раннее восстановление [857, 858]. В метаанализе у детей показано, что лапароскопическая пиелопластика дает преимущество по длительности госпитализации и частоте осложнений, но занимает больше времени по сравнению с открытой пиелопластикой. Эффективность обоих методов сопоставима [859]. Лапароскопическая пиелопластика в рецидивных случаях обладает такими же преимуществами, как и в первичных [860]. Робот-ассистированная пиелопластика имеет все преимущества лапароскопии, но обеспечивает маневренность, качество визуализации, легкость в наложении швов и повышенную эргономику, ценой более высоких расходов [861, 862]. В исследовании, посвященном сравнению робот-ассистированной и лапароскопической пиелопластики, получены сопоставимые результаты, за исключением меньшего времени операции в первой группе [863]. Хотя в литературе не показано очевидных преимуществ малоинвазивных вмешательств у детей очень раннего возраста, в настоящее время недостаточно данных, чтобы определить возрастной порог.

3.13.3.3. Мегауретер

В отношении вариантов лечения вторичного мегауретера см. раздел 3.14.3 «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс».

3.13.3.3.1. Консервативное лечение

Если при функциональном исследовании выявлен и подтвержден нормальный отток мочи по ВМП, оптимальным вариантом считается консервативное лечение. В течение первого года жизни рекомендуется проводить профилактику ИМВП низкими дозами антибиотиков, хотя эту схему лечения не оценивали в РКИ [810]. Учитывая, что частота самостоятельной ремиссии первичного мегауретера составляет около 85%, хирургическое лечение не рекомендуется, за исключением случаев с рецидивирующими ИМВП, ухудшением раздельной функции почек и выраженной обструкцией [865].

3.13.3.3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано при наличии симптоматики, снижении функции почки и нарастании гидроуретеронефроза при динамическом наблюдении [866]. По данным литературы, вмешательство чаще проводится при диаметре мочеточника >10–15 мм [867].

Операции на мочеточнике осуществляют внутривузырным, вневузырным либо комбинированным доступом. Выпрямление мочеточника необходимо проводить без деваскуляризации. Сужение мочеточника приводит к увеличению притока мочи в мочевой пузырь. Мочеточник следует сужать до диаметра, обеспечивающего нормальный поток, с сохранением антирефлюксного механизма. Существует несколько методик реимплантации, например черепицеобразное наложение или пластика с иссечением [868]. В некоторых клиниках проводится стентирование, однако в литературе не представлено отдаленных результатов, и не проводилось РКИ для подтверждения эффективности данного подхода. В систематическом обзоре оценивали результаты эндоскопического лечения первичного обструктивного мегауретера [869]. Эндоскопические методы, включая стентирование, баллонную дилатацию и рассечение, являются приемлемой альтернативой у пациентов старше одного года. Хирургическая коррекция в последующем требуется 1/3 больных. Кроме того, неизвестны отдаленные результаты эндоскопического лечения. По этой причине рабочая группа ЕАУ по детской урологии не рекомендует проводить эндоскопическое лечение на рутинной основе, поскольку оптимальный тип вмешательства и результаты до конца не изучены.

3.13.4. Выводы

Стандартное применение УЗИ в перинатальном периоде позволяет чаще диагностировать гидронефроз, связанный с обструкцией ЛМС или устья мочеточника. Диагностика обструкции, сопровождающейся риском ухудшения функции почек и требующей хирургической реконструкции, возможна только при тщательном и неоднократном обследовании в послеродовом периоде. Хирургические методы лечения четко стандартизованы и имеют хорошие клинические результаты.

3.13.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента и устья мочеточника

Резюме по данным литературы	УД
В настоящее время в большинстве случаев гидронефроз выявляется антенатально при УЗИ матери	2
Основной причиной гидронефроза является обструкция ЛМС (40%)	1
Авторы систематического обзора не смогли установить преимущества и недостатки длительной антибактериальной профилактики у детей с антенатальным гидронефрозом	1b
У детей с антенатальным гидронефрозом сохранение крайней плотности (УД: 1a), гидронефроз высокой степени (УД: 2) и гидроуретеронефроз (УД: 1b) повышают риск развития ИМВП	2

Рекомендации	УД	СР
Обследование в постнатальном периоде включает повторное УЗИ с выполнением динамической реносцинтиграфии и в некоторых случаях МЦУГ	2	Сильная
Длительная антибактериальная профилактика показана детям с антенатальным гидронефрозом и высоким риском развития ИМВП (сохранение крайней плотности, наличие гидроуретеронефроза или гидронефроза высокой степени)	2	Слабая
Решение о хирургическом лечении принимается с учетом динамики гидронефроза и нарушения функции почки	2	Слабая
Показания к хирургическому лечению включают нарушение раздельной функции почек (до уровня < 40%), снижение раздельной функции почек на более чем 10% при динамическом наблюдении, увеличение переднезаднего диаметра на УЗИ и дилатацию III и IV степени, согласно определению Общества фетальной урологии	2	Слабая
При клиническом или инструментальном подтверждении обструкции ЛМС и нарушении или снижении функции почки показана пиелопластика	2	Слабая
Хирургическое лечение не является стандартным методом лечения первичного мегауретера, поскольку в большинстве случаев оно не требуется (показатели ремиссии достигают 85%)	2	Сильная

3.14. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Отсутствие РКИ ограничивает силу рекомендаций по лечению ПМР. В литературе по-прежнему представлено мало данных, и они, как правило, имеют низкий уровень убедительности. Большинство исследований проводилось ретроспективно и включали различные группы больных с плохой стратификацией. Также следует отметить высокий риск неправильного представления результатов

из-за объединения различных типов исследований при систематическом поиске. В связи с этим по ПМР не представляется возможным дать рекомендации, основанные на исследованиях высокого качества. Авторы провели анализ литературы, но в отсутствие убедительных данных рекомендации основаны на мнении группы экспертов.

Цель настоящих рекомендаций – обеспечить практичный подход к лечению ПМР на основании анализа риска и определить показания для диагностики и лечения. Рабочая группа постаралась суммировать большую часть возможных клинических сценариев в одной таблице, которая сама по себе достаточно трудна для интерпретации. Рабочая группа убеждена в том, что при создании простых и практичных рекомендаций можно недооценить сложность ПМР в качестве симптома различных нарушений [870].

3.14.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

ПМР представляет собой анатомическое и/или функциональное нарушение с такими потенциально серьезными осложнениями, как рубцевание почки, артериальная гипертензия и почечная недостаточность. К счастью, при диагностике ПМР имеет различные степени тяжести, и у большей части пациентов не развивается рубцевание почки, и им не требуются хирургическое лечение [871]. ПМР – урологическая патология, встречающаяся у детей с частотой около 1%.

Основная цель лечения – сохранение почечной функции с минимизацией риска пиелонефрита. Определяя и анализируя факторы риска каждого пациента (возраст, пол, степень рефлюкса, дисфункция НМП, анатомические изменения и состояние почки), можно выявить больных с потенциальным риском развития ИМВП и рубцевания почки. Сохраняются противоречия относительно оптимального подхода к ПМР, особенно в выборе методов диагностики и лечения (медикаментозное, эндоскопическое или открытое) и времени начала лечения.

У многих пациентов отсутствует симптоматика. Поскольку инвазивные диагностические исследования проводятся только по клиническим показаниям, сложно установить точную распространенность ПМР. Его частота у клинически здоровых детей составляет 0,4–1,8% [872]. У детей грудного возраста с антенатально выявленным гидронефрозом, которым проводят скрининг, частота ПМР составляет 16,2% (7–35%) [873]. У сибсов детей с ПМР риск его выявления достигает 27,4% (3–51%), в то время как у детей пациентов с ПМР его частота еще выше – 35,7% (21,2–61,4%) [873].

У детей и сибсов обычно выявляются легкие степени рефлюкса [819], с более ранним спонтанным разрешением [874]. При определении ПМР у потомков с ИМВП он, как правило, имеет высокую степень и часто сочетается с рефлюкс-нефропатией, особенно у мальчиков и при высокой степени ПМР у родителя [875].

Частота ПМР выше у детей с ИМВП (30–50%, в зависимости от возраста). В связи с анатомическими особенностями ИМВП чаще встречаются у девочек. Среди всех детей с ИМВП ПМР чаще диагностируется у мальчиков – 29% по сравнению с 14% у девочек. У мальчиков также имеется тенденция к выявлению более высокой степени ПМР в раннем возрасте, хотя рефлюкс у них, как правило, разрешается самостоятельно [876–879].

Существует четкая связь между дисфункцией НМП и ПМР [880]. Дисфункция НМП включает наличие СНМ, таких как ургентность, императивное недержание мочи, слабая струя мочи, прерывистость струи, учащенное мочеиспускание и ИМВП, которые свидетельствуют о нарушении функции накопления и/или опорожнения и могут сопровождаться нарушением функции кишечника [880]. По данным ряда исследований, частота ПМР у детей с дисфункцией НМП составляет 40–60% [881]. В шведском исследовании по ПМР показано, что дисфункция НМП встречается у 34% пациентов, из которых у 9% выявлен изолированный ГАМП, а у 24% – нарушения фазы опорожнения [882].

Самостоятельное разрешение ПМР зависит от возраста при диагностике, пола, степени, стороны поражения, клинической картины и анатомии [874] и чаще происходит при выявлении ПМР в возрасте до года, низкой степени рефлюкса (I–III) и отсутствии клиники при антенатально диагностированном гидронефрозе или наличии рефлюкса у сибсов. При высокой степени врожденного рефлюкса наблюдается высокая частота самостоятельного разрешения в течение первых лет жизни. По данным ряда скандинавских исследований, частота разрешения ПМР высокой степени составляет >25%, что превышает показатели для ПМР, выявленного после грудного возраста [882–884].

Неблагоприятные прогностические факторы для самостоятельного разрешения ПМР включают деформации коркового вещества, дисфункцию мочевого пузыря и прорывную фебрильную ИМВП [885–887].

ПМР с дилатацией мочевыводящих путей повышает риск развития острого пиелонефрита и последующего рубцевания почки. При отсутствии правильного лечения рецидивирующая ИМВП оказывает отрицательное влияние на соматический рост и состояние здоровья детей с ПМР. Примерно у 10–40% детей с симптоматическим ПМР определяется рубцевание почки, что связано с врожденной дисплазией и/или с приобретенным постинфекционным поражением, и это может негативно сказываться на соматическом росте и общем самочувствии [888–890].

В различных группах пациентов частота нефросклероза варьирует. При выявлении более высокой степени ПМР чаще диагностируется и рубцевание почки. Рубцевание почки развивается примерно у 10% детей с антенатально диагностированным гидронефрозом [891–896], а у пациентов с дисфункцией НМП этот показатель может достигать 30% [657, 890, 897]. Рубцевание почки может нарушать ее рост и функцию, а двусторонний нефросклероз повышает риск развития почечной недостаточности. Рефлюкс-нефропатия является самой частой причиной артериальной гипертензии в детском возрасте. В исследованиях с динамическим наблюдением показано, что примерно у 10–20% детей с рефлюкс-нефропатией развивается артериальная гипертензия или терминальная стадия хронической почечной недостаточности [898].

3.14.2. Диагностика

Цель обследования – оценить общее состояние здоровья и развития ребенка, наличие ИМВП, ПМР, состояние почки и функцию НМП. Базовое обследование включает подробный сбор анамнеза (в том числе семейного и скрининг на дисфункцию НМП), физикальное исследование (включая измерение артериального давления), общий анализ мочи (на предмет протеинурии), посев мочи и уровень креатинина крови у пациентов с двусторонними изменениями паренхимы почек.

Стандартные методы визуализации включают УЗИ почек и мочевого пузыря, МЦУГ и радиоизотопные исследования. МЦУГ является критерием стандарта в диагностике ПМР, особенно при первичном обследовании. Этот метод позволяет получить точную анатомическую информацию и установить степень ПМР [899]. В 1985 г. Международный комитет по изучению рефлюкса предложил стандартную систему классификации ПМР [900, 901] (табл. 2). Балльная система объединяет две ранее использовавшиеся классификации и основана на степени ретроградного заполнения и дилатации мочеточника, почечной лоханки и чашек при МЦУГ [901].

Радиоизотопные исследования для диагностики ПМР несут значительно более низкую лучевую нагрузку, чем МЦУГ, хотя уступают цистографии по анатомической детализации [902]. В последних исследованиях по альтернативным методам визуализации для определения ПМР показаны хорошие результаты микционного УЗИ и магнитно-резонансной МЦУГ [903–905]. Микционная уросонография с внутривезикулярным контрастным усилением обладает высокой чувствительностью и дает сопоставимые результаты со стандартной МЦУГ, позволяя избежать лучевой нагрузки [459, 906]. Несмотря на беспокойство относительно ионизирующего облучения и инвазивности, традиционная МЦУГ по-прежнему остается золотым стандартом, поскольку позволяет точнее определить степень ПМР (в одной или удвоенной почке) и оценить конфигурацию мочевого пузыря и уретры.

Таблица 2. Балльная система классификации ПМР по данным МЦУГ, предложенная Международным комитетом по изучению рефлюкса [907]

Степень I	Рефлюкс не достигает почечной лоханки; различная степень расширения мочеточника
Степень II	Рефлюкс достигает почечной лоханки; нет расширения чашечно-лоханочной системы; нормальные форниксы
Степень III	Небольшое или умеренное расширение мочеточника, с изгибом или без; умеренное расширение чашечно-лоханочной системы; нормальные или минимально деформированные форниксы
Степень IV	Умеренное расширение мочеточника с изгибом или без; умеренное расширение чашечно-лоханочной системы; сглаживание форниксов, но вдавления сосочков сохранены
Степень V	Сильное расширение и изгиб мочеточника, выраженное расширение чашечно-лоханочной системы; вдавления сосочков не визуализируются; интрапаренхиматозный рефлюкс

DMSA является оптимальным радиоизотопом для визуализации коркового слоя и определения дифференциальной функции почек. DMSA захватывается эпителием проксимальных канальцев, поэтому служит хорошим индикатором функционирующей паренхимы почки. В зонах острого воспаления или склерозирования захват DMSA снижен, и они выглядят как холодные пятна, поэтому нефросцинтиграфию с DMSA проводят для выявления и наблюдения за рубцеванием почки. Данные исходного сканирования используют для сравнения с последующими исследованиями во время наблюдения [908]. Реносцинтиграфию с DMSA можно использовать как метод диагностики во время предполагаемой атаки острого пиелонефрита [909]. Дети с нормальным накоплением DMSA во время острой ИМВП имеют низкий риск повреждения почки [909, 910].

Видеоуродинамические исследования имеют значение только у пациентов с подозрением на вторичный рефлюкс, например при *spina bifida*, а также у мальчиков с подозрением на КЗУ по данным МЦУГ. При наличии СНМ можно полностью провести диагностику и динамическое наблюдение с помощью неинвазивных методов (дневников мочеиспускания, УЗИ, урофлоуметрия) [880]. Цистоскопия имеет ограниченную роль в диагностике ПМР, кроме оценки инфравезикальной обструкции или аномалий мочеоттока, которые могут повлиять на тактику лечения.

3.14.2.1. Дети с антенатально диагностированным гидронефрозом

УЗИ почек и мочевого пузыря – первый стандартный метод обследования детей с антенатально выявленным гидронефрозом. УЗИ имеет неинвазивный характер, дает достоверную информацию о структуре, размере почки, утолщении паренхимы и расширении чашечно-лоханочной системы [911, 912].

УЗИ необходимо выполнять в конце первой недели жизни в связи с ранней олигурией у новорожденных. Во время исследования важно оценить состояние мочевого пузыря, а также почек. Степень дилатации чашечно-лоханочной системы при наполненном и пустом мочевом пузыре дает ценную информацию по наличию ПМР. Утолщение стенки мочевого пузыря и его конфигурация могут косвенно свидетельствовать о дисфункции НМП и рефлюксе. Отсутствие гидронефроза на УЗИ после рождения исключает значимую обструкцию; тем не менее это не исключает ПМР.

Тщательное выполнение УЗИ в динамике позволяет избежать проведения инвазивных методов диагностики и лучевой нагрузки. Первые два исследования в течение 1–2 месяцев после рождения обладают высокой точностью в выявлении патологии почки. При отсутствии изменений у новорожденных на двух последовательных УЗИ редко определяется ПМР или он, как правило, имеет низкую степень [891, 913]. Выраженность гидронефроза не является достоверным показателем ПМР даже при том, что изменения коркового слоя почки чаще встречаются при гидронефрозе высокой степени [873]. В случае изменений коркового слоя на УЗИ (истончение и неровность контура, повышенная эхогенность) для выявления ПМР показана МЦУГ [873]. Сканирование с DMSA позволяет количественно оценить выраженность изменений коркового слоя почки и обладает более высокой достоверностью.

МЦУГ рекомендуется выполнять пациентам, у которых на УЗИ определяется двусторонний гидронефроз высокой степени, удвоение почек, уретероцеле, дилатация мочеоттока и патология мочевого пузыря, поскольку вероятность наличия ПМР в такой ситуации намного выше. В других случаях проведение МЦУГ для выявления рефлюкса не обязательно [873, 893, 914–916].

Если у детей с антенатально диагностированным гидронефрозом появляются клинические признаки ИМВП, необходимо рассматривать проведение МЦУГ [861]. В случае сохранения и прогрессирования гидронефроза или гидронефроза тяжелой степени показано дообследование для исключения обструкции.

3.14.2.2. Сибсы и дети пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Вопрос скрининга сибсов и детей при отсутствии у них симптоматики остается противоречивым. Некоторые авторы считают, что раннее выявление детей с ПМР позволяет предотвратить эпизоды ИМВП и рубцевание почки, другие же полагают, что скрининг бессимптомных детей, вероятно, приведет к значительному перелечиванию клинически незначимого ПМР. В скрининговой популяции распространенность ПМР составила 27,4% у сибсов, а у детей пациентов – 35,7% [907]. При этом изменения коркового слоя почки выявлены в 19,3% случаев (11–54%), а в смешанной когорте сибсов с клиническими проявлениями и без них этот показатель составил 27,8%. У бессимптомных сибсов поражение почки определяется в 14,4% случаев (0–100%). Ранний скрининг, а следовательно, ранняя постановка диагноза и лечение эффективнее позднего скрининга для профилактики дальнейшего повреждения почки [873, 875, 917, 918]. Отсутствие РКИ по скринингу с оценкой клинических результатов не позволяет дать рекомендации, основанные на доказательствах.

3.14.2.3. Рекомендации по скринингу детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Рекомендации	СР
Необходимо проинформировать родителей детей с ПМР о том, что у сибсов и потомков высокая встречаемость ПМР	Сильная
Для скрининга сибсов проводится УЗИ почек	Сильная
При определении на УЗИ сморщивания почки или наличии в анамнезе ИМВП рекомендуется проведение МЦУГ	Слабая
У старших детей, приученных к пользованию туалетом, скрининг ПМР не имеет дополнительной ценности	Слабая

3.14.2.4. Дети с инфекцией мочевыводящих путей, сопровождающейся фебрильной температурой

Самым безопасным подходом считается выполнение МЦУГ в возрасте до двух лет после первой подтвержденной ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой, поскольку не существует достоверных критериев для отбора пациентов на диагностику ПМР. У детей с ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой, и изменениями на УЗИ почек выше риск рубцевания почки, и у них необходимо исключать ПМР [462]. При выявлении рефлюкса необходимо проводить сканирование с DMSA.

В ряде исследований описан альтернативный подход «сверху вниз». Для диагностики пиелонефрита при ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой, показано сканирование с DMSA, а затем, при выявлении изменений почки, – МЦУГ. Не выполняя МЦУГ при отсутствии патологии на нефросцинтиграфии, можно пропустить ПМР у 5–27% пациентов, но в этих случаях он будет, по-видимому, клинически менее значимым. С другой стороны, нормальные данные нефросцинтиграфии позволяют избежать ненужной лучевой нагрузки более чем у 50% обследованных детей [452, 919–921].

3.14.2.5. Дети с дисфункцией нижних мочевыводящих путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом

При лечении детей с ПМР важное значение имеет диагностика дисфункции НМП. В таких случаях рефлюкс разрешается быстрее после коррекции дисфункции НМП, но у детей выше риск развития ИМВП и рубцевания почки [879, 922]. Любому пациенту с ПМР необходимо проводить обследование для исключения сопутствующей дисфункции НМП. При наличии симптомов (ургентность, недержание мочи, запоры или движения, способствующие удержанию мочи) диагностика основана на тщательном сборе анамнеза и обследовании, включающем дневники мочеиспускания, урофлоуметрию и определение объема остаточной мочи.

У детей, обученных туалету, наличие сопутствующей дисфункции НМП повышает риск развития рецидивирующих ИМВП по сравнению с изолированным ПМР [490].

Если ПМР сочетается с дисфункцией НМП, он, как правило, имеет низкую степень, без изменений на УЗИ, в связи с чем не всем детям с дисфункцией НМП показана МЦУГ. При наличии в анамнезе ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой, показано расширенное обследование. Учитывая риск сочетания дисфункции НМП и ПМР, целесообразно при обследовании использовать методы, которые позволяют диагностировать обе патологии, например видеоуродинамическое исследование. Всем пациентам с дисфункцией НМП и наличием в анамнезе ИМВП, сопровождающейся фебрильной температурой, показано видеоуродинамическое исследование. Кроме того, оно проводится при неэффективности стандартной терапии у детей с дисфункцией НМП. В настоящее время настоятельно рекомендуется выполнять уродинамическое исследование в комбинации с МЦУГ.

3.14.3. Лечение

Существуют два основных подхода к лечению: консервативный и хирургический.

3.14.3.1. Консервативная терапия

Цель консервативного лечения – предотвратить развитие ИМВП с фебрильной температурой. Оно основано на понимании того, что:

- ПМР может со временем разрешаться самостоятельно, преимущественно у молодых пациентов с низкой степенью рефлюкса. В течение 4–5 лет показатели разрешения ПМР I–II степени составляют около 80%, а III–V степени – 30–50%;
- при двустороннем ПМР высокой степени самостоятельное разрешение наблюдается редко [923];
- ПМР не повреждает почку при отсутствии инфекции и нормальной функции мочевыводящих путей;
- не получено данных о том, что небольшие очаги рубцевания могут вызывать гипертензию, почечную недостаточность или проблемы при беременности. Эти осложнения возможны только при двустороннем ПМР тяжелой степени;

- консервативный подход включает динамическое наблюдение, интермиттирующую или длительную антибактериальную профилактику и программу реабилитации мочевого пузыря у пациентов с дисфункцией НМП [657, 922, 924–926];
- выполнение обрезания в раннем грудном возрасте входит в рамки консервативного лечения, поскольку оно значительно снижает риск развития инфекции [927].

3.14.3.1.1. Наблюдение

Консервативное лечение пациентов включает регулярное наблюдение с выполнением радиографических исследований (МЦУГ, радиоизотопной цистографии, сканирования с DMSA) для оценки рефлюкса и состояния почек. При манифестации инфекции, сопровождающейся фебрильной температурой, на фоне антибактериальной профилактики дальнейшая консервативная терапия не показана, а рекомендуется переходить к хирургическому лечению.

3.14.3.1.2. Длительная антибактериальная профилактика

ПМР повышает риск ИМВП и рубцевания почки, особенно если он сочетается с дисфункцией НМП. В различных проспективных исследованиях оценивали роль длительной антибактериальной профилактики в профилактике рецидива ИМВП и рубцевания почки.

Очевидно, что не всем детям с ПМР требуется антибактериальная профилактика [928–930]. В литературе показана минимальная эффективность профилактики или ее отсутствие при ПМР низкой степени. Антибактериальная профилактика позволяет снизить риск рецидива ИМВП при ПМР III–IV степени, но ее протективное влияние на повреждение почки не доказано. Профилактика выглядит более эффективной у детей, обученных туалету, и детей с дисфункцией НМП [930–935]. По данным самого крупного плацебоконтролируемого двойного слепого РКИ RIVUR, включавшего 607 детей в возрасте 2–72 месяцев с ПМР I–IV степени, профилактика снижает риск рецидива ИМВП на 50% ценой роста устойчивости к антибиотикам, но не влияет на рубцевание почки и его последствия (артериальная гипертензия и почечная недостаточность). При ПМР III–IV степени или отсутствии дисфункции НМП эффективность антибактериальной профилактики представляется минимальной [936–939]. При дополнительном анализе базы RIVUR выделена группа высокого риска (мальчики, которым не выполнялось обрезание, наличие дисфункции мочевого пузыря и кишечника и ПМР высокой степени), в которой антибактериальная профилактика наиболее эффективна. В этой связи при наличии данных факторов риска рекомендуется селективная профилактика [940].

Что на самом деле трудно и рискованно, это выявить группу пациентов, которым антибактериальная профилактика не нужна. Безопасным подходом будет ее проведение в большинстве случаев. На принятие решения влияет наличие таких факторов риска для ИМВП, как молодой возраст, высокая степень ПМР, умение ребенка пользоваться туалетом, СНМ, женский пол и проведение/отсутствие обрезания. Хотя в настоящий момент не опубликовано достоверной информации о продолжительности антибактериальной профилактики у пациентов с рефлюксом, целесообразно проводить ее до тех пор, пока дети не будут приучены к пользованию туалетом и у врача не появится уверенности в отсутствии дисфункции НМП. Антибактериальная профилактика обязательно проводится пациентам с дисфункцией НМП и рефлюксом. После прекращения антибактериальной профилактики требуется динамическое наблюдение. Кроме того, схема наблюдения и решение о выполнении антирефлюксных операций или прекращении антибактериальной профилактики зависят от персональных предпочтений или отношения к этому ребенка и родителей. Настоятельно рекомендуется подробно обсуждать с семьей преимущества и недостатки профилактики.

3.14.3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение включает эндоскопическое введение склерозирующих препаратов и реимплантацию мочеточника.

3.14.3.2.1. Субуретеральное введение объемообразующих веществ

С появлением биосовместимых препаратов субуретеральное введение объемообразующих веществ стало альтернативой длительной антибактериальной профилактике и открытым операциям в лечении ПМР у детей. Объемообразующие вещества вводят при цистоскопии в подслизистый слой под интрамуральную часть мочеточника. Это приводит к поднятию устья мочеточника и его дистального отдела и увеличению сопротивления. Как следствие, сужается просвет мочеточника и прекращается рефлюкс мочи, но при этом сохраняется антеградный ее ток.

За последние два десятилетия применялось несколько типов объемообразующих веществ, включая политетрафторэтилен (ПТФЭ или тефлон), коллаген, аутологичный жир, полидиметилсилоксазин, силикон, хондроциты, раствор декстраномера/гиалуроновой кислоты (Deflux, Dixel) и, совсем недавно, гидрогель из сополимера полиалкоголя полиакрилата (Vantris) [941, 942].

Несмотря на самую высокую эффективность ПТФЭ [943], он не одобрен для использования у детей из-за беспокойства относительно миграции частиц [944]. Хотя все вещества биологически совместимы, такие материалы, как коллаген и хондроциты, не дают хороших результатов. В 2001 г. Федеральная служба по надзору за качеством продуктов и лекарств (FDA) одобрила декстраномер/гиалуроновую кислоту (Deflux) для лечения ПМР у детей. В первых клинических исследованиях показана эффективность данного метода в лечении детей с рефлюксом [945], однако в исследованиях с длительным наблюдением наблюдалась высокая частота рецидивов, которая может достигать 20% в течение двух лет [930]. В метаанализе [946], включавшем 5527 пациентов и 8101 почечную единицу, частота разрешения рефлюкса (по мочеточнику) после однократного введения при ПМР I–II степени составила 78,5%, III степени – 72%, IV степени – 63%, а V степени – 51%. При неэффективности первой инъекции второе введение дает положительный результат в 68% случаев, а третье – в 34%. Комбинированная эффективность при одном или нескольких введениях составляет 85%. Эффективность ниже при удвоении почки (50%) по сравнению с неудвоенной почкой (73%) и нейрогенном (62%) по сравнению с нормальным мочевым пузырем (74%).

В отдаленные сроки после эндоскопической коррекции рефлюкса может развиваться обструкция на уровне устья мочеточника. Риск поздней обструкции выше при ПМР высокой степени и расширении мочеточника. Она встречается чаще при использовании в качестве объемообразующего вещества сополимера полиалкоголя полиакрилата [947–949].

Подтверждение клинической эффективности антирефлюксных эндоскопических операций затруднено в связи с отсутствием хорошо спланированных исследований. В последних опубликованных проспективных РКИ, в которых сравнивали три группы (I – эндоскопическое введение; II – антибактериальная профилактика; III – наблюдение без профилактики), включавших 203 пациента в возрасте 1–2 лет с ПМР III/IV степени, через два года наблюдения показатели устранения ПМР были выше в группе эндоскопии (71%) по сравнению с 39 и 47% в группах II и III соответственно. Частота рецидивов через два года после эндоскопического лечения составила 20%. Фебрильная ИМВП и рубцевание почки чаще отмечались в группе наблюдения, у 57 и 11% пациентов соответственно. Частота образования новых рубцов в почке была выше в группе эндоскопического лечения (7%) по сравнению с группой антибактериальной профилактики (0%) [950]. Для подтверждения этих данных необходимы исследования с более длительным периодом наблюдения.

3.14.3.2.2. Открытые хирургические вмешательства

С целью оперативной коррекции рефлюкса предложен ряд внутри- и внепузырных техник. Хотя каждый метод имеет свои преимущества и осложнения, все они основаны на общем принципе удлинения интрамуральной части мочеточника путем его имплантации под слизистую оболочку мочевого пузыря. Показано, что все эти методы безопасны и редко сопровождаются осложнениями, а их эффективность очень высока (92–98%) [951].

В настоящее время наиболее широко применяется перекрестная реимплантация треугольника Лъето, описанная Коэном [949]. Основной проблемой данной операции является сложность эндоскопического осмотра мочеточников, если это будет необходимо в старшем возрасте. Альтернативы данному методу включают супрахиатальную (операция Политано–Лидбеттера) и инфрахиатальную реимплантацию (Гленна–Андерсона). Если планируется внепузырная реимплантация (операция Лиха–Грегуара), вначале необходимо провести цистоскопию для оценки состояния слизистой мочевого пузыря, расположения и конфигурации устьев мочеточников. При двустороннем рефлюксе можно проводить внутрипузырные антирефлюксные операции, поскольку одновременная двусторонняя коррекция рефлюкса внепузырным доступом сопровождается риском развития транзиторной задержки мочи в послеоперационном периоде [952]. В целом все хирургические операции имеют очень высокую и сопоставимую эффективность в коррекции ПМР.

3.14.3.2.3. Лапароскопическая и робот-ассистированная коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса

В различных сериях наблюдений показана эффективность трансперитонеальной внепузырной и пневмозикоскопической внутрипузырной реимплантации мочеточника. Робот-ассистированным методом можно выполнить различные варианты реимплантации, но чаще всего используется внепузырный доступ. Хотя в первых публикациях показатели устранения рефлюкса были сопоставимы с результатами открытой операции, в метаанализе по робот-ассистированной реимплантации мочеточника (RALUR) показано, что они широко варьируют и в среднем хуже. Открытая реимплантация мочеточника дает преимущество по времени операции, расходам и послеоперационным осложнениям, требующим повторных вмешательств, несмотря на более низкую интенсивность боли в послеоперационном периоде и длительность госпитализации [953–956].

Лапароскопическая пластика или робот-ассистированная пластика более инвазивны по сравнению с эндоскопической коррекцией, и их преимущества над открытой операцией по-прежнему оспариваются. По этой причине в настоящее время нельзя рекомендовать лапароскопический доступ в качестве стандартного. Его можно предлагать в качестве альтернативы в центрах с достаточным опытом выполнения таких операций [927, 957–965].

3.14.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса в детском возрасте

Резюме по данным литературы	
Пока не получено данных по эффективности коррекции сохраняющегося ПМР низкой степени (I–III) при отсутствии симптомов и изменений в почках	
Необходимо оспаривать традиционную стратегию лечения (медикаментозная терапия после постановки диагноза с переходом к хирургическому лечению при манифестации инфекции или формировании новых рубцов), поскольку лечение должно определяться с учетом группы риска	
Хирургическая коррекция проводится пациентам с сохраняющимся ПМР высокой степени (IV–V), если им необходимо лечение. Не достигнуто консенсуса относительно времени проведения и вида хирургической коррекции. При ПМР низкой степени эндоскопическая коррекция дает хорошие результаты, но при высокой степени рефлюкса она уступает по эффективности открытой операции	
Выбор лечения определяется наличием сморщивания почки, течением заболевания, степенью рефлюкса, функцией почки на стороне поражения, двусторонним поражением, функцией мочевого пузыря, сочетанными аномалиями мочевыводящих путей, возрастом, согласием и пожеланиями родителей. Факторы риска возможного повреждения почки включают фебрильную ИМВП, высокую степень рефлюкса, двустороннее поражение и изменения коркового вещества. Дополнительным фактором риска является наличие дисфункции НМП	

Рекомендации	СР
Вне зависимости от степени рефлюкса или наличия сморщивания почки всем детям, которым диагноз поставлен в течение первого года после рождения, вначале проводится длительная антибактериальная терапия	Слабая
При прорывной ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, рекомендуется незамедлительно переходить на парентеральное введение антибиотиков	Сильная
При частых прорывах инфекции необходимо предлагать радикальное или эндоскопическое лечение	Слабая
Пациентам с сохраняющимся ПМР высокой степени показано открытое хирургическое вмешательство, а при ПМР низкой степени – эндоскопическая коррекция	Сильная
Всем детям с развитием клинической картины в возрасте 1–5 лет в качестве первой линии необходимо проводить консервативную терапию	Сильная
Хирургическое лечение показано детям старше года при высокой степени рефлюкса или изменениях паренхимы почки	Слабая
При низкой степени рефлюкса и отсутствии клинических симптомов одним из вариантов является тщательное наблюдение без антибактериальной профилактики	Сильная
Всем детям после приучения к пользованию туалетом необходимо проводить тщательное обследование на наличие дисфункции НМП, и при выявлении лечение всегда следует начинать с ее коррекции	Сильная
Если родители предпочитают консервативному лечению радикальное, следует предлагать хирургическую коррекцию	Сильная
Выбор лечения определяется: • наличием сморщивания почки; • течением заболевания; • степенью рефлюкса; • функцией почки на стороне поражения; • двусторонним поражением; • функцией мочевого пузыря; • сочетанными аномалиями мочевыводящих путей; • возрастом и полом; • согласием; • пожеланиями родителей. Факторы риска и схема наблюдения представлены в табл. 8	Слабая
При наличии повреждения почки у пациентов группы высокого риска следует переходить к более агрессивной тактике с консультацией многопрофильной команды	Сильная

Таблица 3. Лечение и наблюдение в зависимости от группы риска

Группа риска	Клиническая картина	Первоначальное лечение	Комментарии	Наблюдение
Высокий	Симптоматические пациенты обоих полов с ПМР высокой степени (IV–V) и изменениями в почках с дисфункцией НМП, выявленными после приучения ребенка к пользованию туалетом	Первоначальное лечение при дисфункции НМП – всегда длительная антибактериальная профилактика; вмешательство можно рассматривать при прорыве инфекции или сохранении рефлюкса	Выше вероятность раннего вмешательства	Более активное наблюдение при ИМП и дисфункции НМП; полное повторное обследование через 6 месяцев
Высокий	Симптоматические пациенты обоих полов с ПМР высокой степени (IV–V) и изменениями почки без дисфункции НМП, выявленными после приучения ребенка к пользованию туалетом	Показано хирургическое лечение	Открытая операция превосходит по эффективности эндоскопическую коррекцию	МЦУГ в послеоперационном периоде только по показаниям; наблюдение за состоянием почки до достижения пациентом пубертатного возраста
Средний	Симптоматические пациенты обоих полов с ПМР высокой степени и изменениями почки, выявленными до приучения ребенка к пользованию туалетом	Первоначальное лечение – длительная антибактериальная профилактика. Хирургическое лечение показано при прорыве инфекции или сохранении рефлюкса	Самостоятельное разрешение рефлюкса чаще встречается у мальчиков	Наблюдение при ИМП/гидронефрозе; полное повторное обследование через 12–24 месяца
Средний	Бессимптомные пациенты (с антенатально диагностированным гидронефрозом или субс) с ПМР высокой степени и изменениями почки	Первоначальное лечение – длительная антибактериальная профилактика. Хирургическое лечение показано при прорыве инфекции или сохранении рефлюкса		Наблюдение при ИМП/гидронефрозе; полное повторное обследование через 12–24 месяца
Средний	Симптоматические пациенты обоих полов, приученные пользоваться туалетом, с рефлюксом высокой степени, нормальными почками и дисфункцией НМП	Первоначальное лечение при дисфункции НМП – длительная антибактериальная профилактика. Хирургическое лечение показано при прорыве инфекции или сохранении рефлюкса	При сохранении дисфункции НМП, несмотря на лечение, необходимо рассматривать хирургическое лечение. Его выбор противоречив	Наблюдение за ИМП, дисфункцией НМП и состоянием почки; полное повторное обследование после успешного лечения
Средний	Симптоматические пациенты обоих полов, приученные пользоваться туалетом, с рефлюксом низкой степени, изменениями в почках с дисфункцией НМП или без нее	Выбор лечения противоречив. Вариантом лечения может быть эндоскопическая коррекция. При необходимости провести лечение дисфункции НМП		Наблюдение за ИМП, дисфункцией НМП и состоянием почки до достижения пубертатного возраста
Средний	Все симптоматические пациенты обоих полов с нормальными почками, низкой степенью рефлюкса и дисфункцией НМП	Первоначальное лечение всегда направлено на коррекцию дисфункции НМП с/без длительной антибактериальной профилактики		Наблюдение за ИМП и дисфункцией НМП
Низкий	Все симптоматические пациенты без изменений в почках, низкой степенью ПМР и отсутствием дисфункции НМП	Наблюдение или длительная антибактериальная профилактика	Если лечение не проводится, необходимо проинформировать родителей о риске развития инфекции	Наблюдение по поводу ИМП
Низкий	Все бессимптомные пациенты без изменений в почках и низкой степенью ПМР	Наблюдение или длительная антибактериальная профилактика у новорожденных	Если лечение не проводится, необходимо проинформировать родителей о риске развития инфекции	Наблюдение по поводу ИМП

3.15. Мочекаменная болезнь

3.15.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

МКБ представляет собой важную проблему для детской урологической практики. Поскольку она рецидивирует, следует приложить все усилия, чтобы выявить метаболические нарушения. Крайне важно добиться полного удаления камней и проводить тщательное динамическое наблюдение, хотя в ряде случаев это не всегда возможно (например, при оксалоэ или нефрокальцинозе).

В слаборазвитых регионах мира до сих пор встречаются камни в мочевом пузыре, обычно ураты аммония и мочекишечные камни, что убедительно указывает на роль диетических факторов [966]. Другую важную группу риска составляют пациенты после аугментации мочевого пузыря, у которых частота МКБ составляет до 15% [967].

Встречаемость и свойства камней у детей в различных географических регионах значительно разнятся. Хотя МКБ обычно считают относительно редким заболеванием, в некоторых регионах мира она встречается довольно часто, например в Турции, Пакистане, ряде южноазиатских стран, странах Африки и Южной Америки. В эпидемиологических исследованиях показано увеличение распространенности МКБ у детей и в западных странах [968-970], особенно у девочек, лиц европеоидной расы и детей старшего возраста [971]. У детей более 70% камней состоят из оксалата кальция, а в младшей возрастной группе чаще встречаются инфекционные камни [972].

3.15.2. Классификация

Мочевые камни образуются в результате сложных процессов с участием метаболических и анатомических факторов и при наличии инфекции.

3.15.2.1. Кальцийсодержащие камни

Кальцийсодержащие камни обычно состоят из оксалата или фосфата кальция. Основную роль в образовании кальций-оксалатных камней играет либо перенасыщение кальцием (гиперкальциурия) и оксалатом (гипероксалурия), либо снижение концентрации ингибиторов, например цитрата (гипоцитратурия) или магния (гипомагнизурия). Избыточное перенасыщение мочи оксалатом кальция сопровождается образованием множественных камней [973].

Гиперкальциурией называют суточную кальция экскрецию более чем 4 мг/кг/сут (0,1 ммоль/кг/сут) у ребенка весом менее 60 кг. У грудных детей младше трех месяцев верхняя граница нормальной экскреции кальция составляет 5 мг/кг/сут (0,125 ммоль/кг/сут) [974].

Выделяют идиопатическую и вторичную гиперкальциурию. Если при клиническом, лабораторном и рентгенологическом исследованиях не удалось выявить причину гиперкальциурии, а в крови уровень кальция в пределах нормы, она расценивается как идиопатическая. Употребление большого количества хлорида натрия повышает экскрецию кальция с мочой. Вторичная гиперкальциурия – это избыточное выведение кальция с мочой, вызванное каким-либо диагностированным процессом. При вторичной (гиперкальциемической) гиперкальциурии высокий уровень кальция в крови может быть обусловлен повышением резорбции костной ткани (гиперпаратиреоз, гипертиреоз, иммобилизация, ацидоз, метастазы опухолей) или избыточным всасыванием в желудочно-кишечном тракте (гипервитаминоз D) [975].

При скрининговом обследовании для выявления гиперкальциурии полезно сравнивать соотношение содержания кальция и креатинина в моче. В норме у детей оно составляет <0,2. Если расчетное соотношение >0,2, показан повторный анализ. У новорожденных и грудных детей экскреция кальция выше, а креатинина – ниже, чем у детей более старшего возраста [974, 975]. Если при повторном анализе соотношение нормальное, дополнительного обследования по поводу гиперкальциурии не требуется. Однако если соотношение остается повышенным, необходимо провести анализ суточной мочи и рассчитать экскрецию кальция.

Определение суточной экскреции кальция является стандартным диагностическим критерием гиперкальциурии. Если экскреция кальция превышает 4 мг/кг/сут (0,1 ммоль/кг/сут), диагноз гиперкальциурии считают доказанным и необходимо провести дополнительное обследование, при котором определяют уровень бикарбоната, креатинина, щелочной фосфатазы, кальция, фосфора, магния, pH и паратгормона в крови. Кроме того, следует определить pH свежесобранной мочи [974-976]. Анализ суточной мочи включает также экскрецию фосфора, натрия, магния, мочевой кислоты, цитрата и оксалатов.

Первичное лечение во всех случаях направлено на увеличение потребления жидкости и диуреза. Для повышения эффективности терапии обязательно необходимо скорриги-

ровать диету. Для этого ребенка направляют к диетологу, чтобы точно оценить суточный уровень потребления кальция, животного белка и натрия. Рекомендуется ограничить содержание натрия в пище, а также обеспечить суточное потребление кальция в соответствии с потребностями организма ребенка [977]. Следует назначить пробную диету с низким содержанием кальция на короткий период времени, чтобы определить, не вносит ли вклад в гиперкальциурию избыточное потребление экзогенного кальция и/или повышенная абсорбция в кишечнике. При этом не рекомендуется ограничивать потребление кальция ниже дневной нормы. Кроме того, низкое потребление кальция является фактором риска образования камней (УД: 3) [978].

Для лечения гиперкальциурии, особенно при почечной форме, можно назначить гидрохлортиазид и другие тиазидные диуретики в дозе 0,5–1 мг/кг/сут (УД: 3) [979–982]. При длительном использовании диуретиков гипокальциурический эффект достигается через три месяца, и он может сопровождаться гипокалиемией, гипоцитратурией, гиперурикемией и гипомagneзиемией. По этой причине необходимо с регулярными интервалами проводить биохимические анализы крови. В случаях, когда на фоне лечения сохраняется гиперкальциурия и снижен уровень цитрата, эффективна цитратная терапия (УД: 4) [979, 983].

Гипероксалурия. Только 10–15% оксалата поступает с пищей. В норме у детей школьного возраста суточная экскреция оксалата составляет менее 50 мг (0,57 ммоль)/1,73 м²/сут [984–986], в то время как у грудных детей показатель в 4 раза выше. Гипероксалурия может развиваться при избыточном приеме щавелевой кислоты с пищей, повышенном всасывании в кишечнике (например, при синдроме короткой кишки) либо вследствие врожденного нарушения обмена веществ.

При редко встречающейся первичной гипероксалурии наблюдается дефицит одного из двух ферментов печени, участвующих в метаболизме оксалата. При избыточном отложении оксалата кальция в почках может развиваться почечная недостаточность, что приводит к отложению оксалата кальция и в других тканях (оксалоэ). Заболевание диагностируют по лабораторным данным (тяжелой гипероксалурии) и клиническим проявлениям. Для установления окончательного диагноза требуется биопсия печени с количественной оценкой активности ферментов.

Как отмечено выше, другие формы гипероксалурии могут быть обусловлены избыточным всасыванием оксалата при воспалительных заболеваниях кишечника, панкреатите и синдроме короткой кишки. Однако во многих случаях выявляется идиопатическая «мягкая» гипероксалурия, когда уровень оксалата в моче повышается совсем незначительно. Для лечения гипероксалурии необходимо увеличить диурез, ограничить прием оксалата с пищей и обеспечить регулярное поступление кальция. Для снижения уровня оксалата в моче, особенно при первичной гипероксалурии, эффективен пиридоксин. Прием цитрата повышает ингибиторную активность мочи (УД: 4) [979, 987].

Гипоцитратурия. Цитрат является ингибитором образования камней в почках. Он связывает кальций и непосредственно подавляет рост и агрегацию кристаллов оксалата кальция, а также фосфата кальция. Таким образом, низкий уровень цитрата в моче представляется важной причиной развития кальцийсодержащих камней. У взрослых гипоцитратурия устанавливается при уровне экскреции цитрата менее 320 мг/сут (1,5 ммоль/сут); у детей показатели зависят от размеров тела [988–990].

Гипоцитратурия обычно развивается в отсутствие каких-либо сопутствующих симптомов или метаболических нарушений. Кроме того, она наблюдается при метаболическом ацидозе, дистальном канальцевом ацидозе или диарее любого генеза.

Факторы окружающей среды, которые приводят к снижению уровня цитрата в моче, включают потребление большого количества белка и поваренной соли. Во многих публикациях подчеркивается значение гипоцитратурии в образовании кальцийсодержащих камней, поскольку ее встречаемость составляет 30–60% [989, 991]. Отношение кальция к цитрату в моче при рецидивных кальцийсодержащих камнях выше, чем при первичных [988, 992].

Для снижения риска образования камней необходимо добиться нормализации уровня цитрата, хотя данный вопрос в литературе практически не изучен. При гипоцитратурии назначают калия цитрат в начальной дозе 1 экв/кг, разделенной на два приема (УД: 3) [980]. Побочные эффекты встречаются очень редко и в большинстве случаев включают неспецифические желудочно-кишечные симптомы. Калия цитрат необходимо применять с осторожностью при гиперкалиемии и хронической почечной недостаточности.

3.15.2.2. Камни из мочевой кислоты

Мочекислые камни выявляют у детей в 4–8% всех случаев МКБ. Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового метаболизма. Основной причиной появления мочекислых камней у детей служит гиперурикозурия, которая определяется как экскреция более 10 мг/кг/сут мочевой кислоты (0,6 ммоль/кг/сут) [979].

Образование мочекислых камней в большой степени связано с кислой средой мочи. При pH <5,8 значительно снижаются степень диссоциации и растворимость мочевой кислоты. По мере сдвига pH в щелочную сторону растворимость кристаллов повышается, а риск образования мочекислых камней снижается.

При семейной или идиопатической форме гиперурикозурии уровень мочевой кислоты в крови, как правило, не повышен. У других детей она может быть связана с избыточной выработкой мочевой кислоты вследствие врожденных нарушений обмена веществ, миелопролиферативных заболеваний или других причин разрушения клеток. Также гиперурикозурию вызывает потребление большого количества пуринов и белка. Хотя у взрослых гиперурикозурия повышает риск образования камней из оксалата кальция, у детей это не имеет клинического значения. Мочекислые камни рентггенегативны. Для их диагностики недостаточно обзорной рентгенографии и требуется выполнение УЗИ почек и спиральной КТ.

Основной метод лечения и профилактики мочекислых камней – подщелачивание мочи, с целью чего особенно эффективны цитратные смеси. Для профилактики образования мочекислых камней достаточно поддерживать pH мочи на уровне от 6 до 6,5 [979]. В случае сохранения гиперурикозурии, рецидива камнеобразования на фоне консервативного лечения или при миелопролиферативных заболеваниях назначается аллопуринол (10 мг/кг). Этот препарат может вызывать ряд побочных эффектов (сыпь, диарею, эозинофилию), и его следует с осторожностью назначать при хронической почечной недостаточности.

3.15.2.3. Цистиновые камни

Цистинурия приводит к образованию цистиновых камней, частота которых у детей составляет 2–6%. Цистинурия представляет собой аутосомно-рецессивный признак с неполным доминированием и проявляется невозможностью реабсорбировать в канальцах почек четыре основные аминокислоты: цистин, орнитин, лизин, аргинин.

Из этих четырех аминокислот только цистин плохо растворяется в моче, поэтому при их избыточной экскреции с мочой могут образовываться только цистиновые камни. Растворимость цистина зависит от кислотности мочи, и его преципитация начинается при уровне pH <7,0. Способствуют развитию цистинурии и другие метаболические нарушения, например гиперкальциурия, гипоцитратурия и гиперурикозурия, которые приводят к формированию смешанных камней. При рентгенографии цистиновые камни слабо контрастируются, и их сложно выявить при стандартном исследовании. Кроме того, они имеют плотную структуру и плохо разрушаются при дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ). У пациентов с цистинурией на момент диагностики камни крупнее, они чаще образуются и с большей вероятностью требуют хирургического лечения [993].

Лекарственная терапия при цистиновых камнях направлена на снижение степени насыщения цистина в моче и повышение его растворимости. Базовая терапия состоит в обеспечении высокого диуреза и использовании подщелачивающих препаратов, например калия цитрата, для поддержания pH мочи на уровне >7,0 (лучше >7,5). При неэффективности лечения для снижения уровня цистина в моче и предотвращения образования камней можно назначить альфа-меркаптопропионилглицин или D-пеницилламин. Хотя в большинстве случаев нежелательные явления этих препаратов имеют легкую степень и включают желудочно-кишечные симптомы (изменение аппетита и запах мочи), лихорадку и сыпь, иногда развиваются тяжелые побочные эффекты, например подавление активности костного мозга, нефротический синдром и эпидермолиз (УД: 4) [994].

3.15.2.4. Инфекционные камни (струвитные камни)

Инфекционные камни составляют примерно 5% всех мочевых камней у детей, но их частота повышается до 10% в более молодом возрасте [995] и неэндемичных регионах [972, 996]. Образование инфекционных камней обусловлено активностью бактерий, вырабатывающих фермент уреазу (типы *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*).

Уреаза превращает мочевины в аммиак и бикарбонат, тем самым подщелачивая мочу. В последующем бикарбонат переходит в карбонат. В щелочной среде образуются тройные фосфаты, постепенно приводящие к повышенному насыщению магния аммония фосфатом и карбонатапатитом и образованию камней.

Важное значение имеет не только элиминация бактерий, но и полное удаление камней, поскольку они содержат в себе бактерии, а антибактериальная терапия оказывается неэффективной. При обследовании необходимо исключить врожденные нарушения, вызывающие стаз мочи и инфекцию. Аномалии развития мочеполовой системы предрасполагают к образованию инфекционных камней.

3.15.3. Диагностика

Клинические проявления различаются в зависимости от возраста, причем у детей более старшего возраста чаще отмечаются боли в поясничной области и гематурия. У детей младшего возраста, как правило, наблюдаются неспецифичные симптомы (например, возбудимость, рвота). У детей реже развивается гематурия (обычно макрогематурия), в том числе с болевым синдромом. Микрогематурия может оказаться единственным симптомом и встречается у детей достаточно часто. В некоторых случаях камни выявляют при рентгенологическом исследовании по поводу ИМВП [997, 998].

3.15.3.1. Методы визуализации

Обследование детей следует начинать с УЗИ, которое имеет высокую информативность в диагностике камней почек. Во многих случаях рентгенпозитивные камни можно определить при стандартной обзорной рентгенографии органов брюшной полости. Наиболее чувствительным методом выявления камней мочевыводящей системы (особенно камней мочеточника) является спиральная КТ без контраста. Исследование безопасное и быстрое, его чувствительность составляет 97%, а специфичность – 96% (УД: 2) [999-1001]. Несмотря на высокую диагностическую точность, КТ показана только при неинформативных данных УЗИ и/или рентгенографии, учитывая высокую дозу облучения. С целью уменьшить лучевую нагрузку появились низкодозные протоколы с хорошим качеством визуализации [1002]. Экскреторную урографию у детей проводят редко, но она может потребоваться для оценки анатомии чашечек перед проведением чрескожных или открытых операций.

3.15.3.2. Оценка метаболических нарушений

Учитывая высокую распространенность предрасполагающих факторов к МКБ у детей и высокую частоту рецидивов, всем детям необходимо провести комплексное метаболическое обследование [966, 994, 1003, 1004]. Сокращенный биохимический анализ суточной мочи (кальций, цитрат, оксалат и объем диуреза) позволяет определить подавляющее большинство клинически значимых метаболических нарушений [1005]. При этом в большинстве случаев сбор анализа неадекватен, и его необходимо повторять [1005, 1006].

В рамках метаболического обследования оценивают:

- семейный и личный анамнез метаболических заболеваний;
- состав камней (после анализа можно скорректировать метаболическое обследование в зависимости от типа камня);
- уровень электролитов, азота мочевины крови, креатинина, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты, общего белка, карбоната, альбумина, паратгормона (при наличии гиперкальциемии);
- общий анализ и посев мочи, в том числе с определением соотношения уровня кальция и креатинина;
- суточный анализ мочи (уровень кальция, фосфора, магния, оксалатов, мочевой кислоты, цитрата, белка, клиренс креатинина);
- суточный анализ мочи на цистин при подозрении на цистинурию (положительный тест с нитропруссидом натрия, камни из цистина, шестиугольные кристаллы цистина в моче).

На рис. 10 представлен алгоритм метаболического обследования при МКБ у детей и схема планирования лекарственной терапии.

3.15.4. Лечение

Общие рекомендации включают употребление достаточного количества жидкости и ограничение приема соли в допустимых пределах. Кроме того, проводится специфическая терапия, направленная на коррекцию выявленных метаболических нарушений. По мере развития технологий в лечении МКБ стали переходить от открытых операций к менее инвазивным эндоскопическим. Метод лечения зависит от числа, размера, локализации, состава камней, а также анатомии мочевыводящих путей [1004, 1007, 1008]. У детей с бессимптомными камнями почки небольших размеров (<4–5 мм) в качестве первичной тактики возможно динамическое наблюдение с ожиданием самостоятельного отхождения. В настоящее время не достигнуто консенсуса по размеру камней у детей различного возраста, которые могут отходить самостоятельно, и длительности наблюдения. В литературе, посвященной взрослым пациентам, показана эффективность литокинетической терапии с использованием α -блокаторов. Хотя опыт ее проведения у детей ограничен и эффективность варьирует [1009], в последнем метаанализе трех рандомизированных и двух ретроспективных исследований показано, что литокинетическая терапия повышает вероятность самостоятельного отхождения камней и снижает частоту осложнений [1010]. В настоящее время в большинстве случаев для лечения камней у детей можно проводить ДУВЛ. При камнях мочеточника и мочевого пузыря эффективны эндоскопические методы. Кроме того, у детей проводится чрескожное удаление камней. Открытую операцию выполняют только в редких случаях, но необходимо предпринимать все усилия для полного удаления всех фрагментов, поскольку резидуальные камни отходят самостоятельно только в 20–25% случаев [1011, 1012]. Для профилактики рецидива необходимо одновременно с удалением камня проводить коррекцию врожденной обструктивной уropатии.

3.15.4.1. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия

В большом количестве исследований подтверждена эффективность ДУВЛ у детей без повышения риска повреждения почек в отдаленном периоде [1013–1020].

В среднем число ударных волн при каждом сеансе лечения составляет около 1800–2000 (при необходимости – до 4000), а их средняя мощность – от 14 до 21 кВ. Использование УЗИ и цифровой рентгеноскопии позволило значительно снизить дозу облучения. Лучевая нагрузка у детей ниже, чем у взрослых [1007, 1021, 1022]. Учитывая развитие технологий и лекарственных препаратов, в настоящее время анестезия не вызывает проблем, даже у грудных детей. Детям до 10 лет необходимо проводить общую или диссоциативную анестезию, а у детей более старшего возраста, с которыми можно достичь взаимодействия, допустимо использовать традиционную внутривенную седацию или контролируемую пациентом анальгезию (УД: 2b) [1023].

Частота полного удаления камней зависит от ряда факторов. По мере увеличения размера, независимо от локализации, частота полного удаления снижается и увеличивается необходимость в повторных сеансах дробления. Эффективность при камнях диаметром <1 см, 1–2 см, >2 см составляет 90, 80 и 60%, а общая эффективность – 80%. По мере увеличения размера камней увеличивается количество дополнительных сеансов [1007, 1021, 1022, 1024–1028].

Локализация камней представляет собой важный фактор, который влияет на эффективность дробления. ДУВЛ более эффективна при камнях лоханки и верхней трети мочеточника. В этих локализациях эффективность составляет около 90%. Результаты ДУВЛ хуже при камнях, расположенных в чашках, особенно нижних. В ряде исследований частота полного удаления изолированных камней нижних чашек составила от 50 до 62% [1029–1031].

ДУВЛ также проводят при камнях мочеточника. Однако этот вопрос более сложен и не лишен противоречий. Эффективность ДУВЛ при камнях дистального отдела мочеточника ниже. Кроме того, у детей с камнями мочеточника возможны технические сложности с локализацией и фокусировкой [1030–1033].

Эффективность и частота развития осложнений во многом зависят от типа литотриптора. Устройства первого поколения позволяют подвести более высокую энергию в широкую фокусную зону с высокой частотой фрагментации за один сеанс. Учитывая появление непереносимого дискомфорта, во время дробления требуется общая анестезия. Устройства следующего поколения обеспечивают фокусировку в меньшей зоне и подведение небольшого количества энергии, что связано с низким риском повреждения легких, однако при этом чаще требуются дополнительные сеансы дробления. Эффективность ДУВЛ выше у детей младшего возраста [1026].

Хотя стентирование не влияет на эффективность ДУВЛ, при отсутствии стента выше общая частота осложнений и продолжительность госпитализации [1026, 1028]. Стентирование показано перед ДУВЛ камней единственной почки. У детей с большим объемом камней чаще формируется «каменная дорожка» и обструкция мочевыводящих путей, поэтому после дробления проводится

более активное наблюдение в связи с риском длительной обструкции. В таких случаях может потребоваться стентирование или установка нефростомы [994, 1025].

Плотность камня по шкале Хаунсфилда (НУ), измеренная на КТ без контраста, представляет собой прогностический фактор эффективности ДУВЛ у детей, которая выше при камнях плотностью до 600 НУ [1012] и 1000 НУ [1034]. Согласно результатам двух исследований по разработке номограмм, к благоприятным факторам отхождения камней после ДУВЛ у детей относятся мужской пол, молодой возраст, небольшой размер камня, одиночный камень, иная локализация, чем нижний полюс, и первичный характер лечения [1035, 1036]. В сравнительном исследовании показано, что эти две номограммы являются независимыми прогностическими факторами эффективности ДУВЛ у детей [1037]. Хотя появление эндоскопических инструментов небольшого размера уменьшило значение и популярность ДУВЛ, преимущество метода заключается в отсутствии риска определенных осложнений, связанных с хирургическим лечением. Кроме того, в исследованиях, в которых сравнивали ДУВЛ и ретроградную интратенальную хирургию (РИРХ), стоимость, длительность госпитализации, частота экстренных обращений, показатели боли и потребности в анестезии были ниже в группе ДУВЛ при сопоставимой эффективности обоих методов [1038, 1039]. Хотя проведение ДЛТ у детей может сопровождаться осложнениями, они, как правило, небольшие и носят транзиторный характер. Чаще всего встречаются следующие осложнения:

- почечная колика;
- транзиторный гидронефроз;
- экхимоз кожи;
- ИМВП;
- образование «каменной дорожки»;
- сепсис;
- кровохарканье (редко).

Детям со стерильным предоперационным посевом мочи не рекомендуется проводить антибиотико-профилактику для уменьшения инфекционных осложнений [1040]. Однако необходимо добиваться стерильного посева мочи перед каждым сеансом ДУВЛ, уретероскопией (УРС) или перкутанной нефролитотрипсией (ПНЛ).

Благодаря небольшому размеру волокна лазерная литотрипсия совместима с инструментами меньшего калибра и больше подходит детям [1041–1050].

3.15.4.2. Перкутанная нефролитотрипсия

При лечении большинства камней почки у детей методом выбора остается ДУВЛ. Однако при более крупных и сложных камнях можно проводить чрескожные операции. Предоперационное обследование, показания и техника у детей не отличаются от таковых у взрослых. В большинстве случаев ПНЛ выполняют в качестве монотерапии, однако ее можно проводить в комбинации с другими методами лечения.

Использование инструментов для взрослых, а также увеличение числа доступов и размера кожных разрезов сопровождается повышением объема кровопотери. Разработанные в последнее время инструменты небольшого калибра позволяют проводить ПНЛ у детей (особенно младшего возраста), и их преимущества включают небольшой разрез на коже, одноэтапное бужирование и установку кожных разрезов, удобный рабочий доступ для детских инструментов, возможность использовать их на различной глубине и низкую стоимость [1040, 1051, 1052].

В качестве монотерапии ПНЛ имеет хорошую эффективность и безопасность. В последних публикациях эффективность после одной операции составляет 86,9–98,5%. Эти показатели увеличиваются при проведении дополнительных вмешательств, например повторной ПНЛ («second-look»), ДУВЛ и УРС. Даже при полных коралловидных камнях частота их удаления после одной операции достигает 89% [1044, 1053–1057].

Самые частые осложнения ПНЛ у детей включают кровотечение, фебрильную температуру или инфекцию в послеоперационном периоде и сохранение почечно-кожного свища. Частота развития кровотечения, требующего переливания крови, составляет менее 10% [1058–1063] и тесно связана с объемом камня, временем операции, размером кожного разреза и числом доступов [1062, 1064, 1065]. Частота послеоперационных инфекционных осложнений, включая фебрильную температуру, в том числе с подтвержденной ИМВП, не превышает 15% [1058, 1059, 1061–1063, 1066], и в ряде случаев причиной фебрильной температуры была не инфекция. С появлением инструментов меньшего размера стало возможным проведение мини-ПНЛ (мини-ПЕРК) через кожные разрезы размером 13 См или 14 См [1052, 1066, 1067], а также ультрамини-ПНЛ через кожные разрезы 12 См [1068] с низкой частотой переливания крови [1066]. Мини- или супермини-ПНЛ превосходят ДУВЛ по эффективности при приемле-

мой частоте осложнений и, по мнению ряда авторов, выглядят безопасной альтернативой [1069, 1070]. Профиль осложнений супермини-ПНЛ более благоприятный, чем у мини-ПНЛ, а эффективность сопоставима [1071, 1072]. Миниатюризация техники привела к появлению микро-ПНЛ с использованием «всеядящей» иглы размером 4,85 Ch. Этот метод по-прежнему считается экспериментальным и позволяет фрагментировать камни лазерным литотриптером без их удаления для последующего самостоятельного отхождения [1073]. Микро-ПНЛ у детей обладает сопоставимой эффективностью и реже требует дополнительного лечения, чем ДУВЛ (УД: 3) [1074]. При камнях размером 10–20 мм микро-ПНЛ имеет сопоставимые результаты и связана с более низкой кровопотерей, чем мини-ПНЛ (УД: 3) [1075]; эффективность сравнима с РИРХ при меньшей потребности в анестезии [1076] (УД: 3). С накоплением опыта у взрослых и детей стали использовать новые подходы, включая бездренажную ПНЛ. При неосложненном ходе операции и камнях размером до 2 см можно установить мочеточниковый катетер или стент [1060, 1077] или не оставлять никаких дренажей [1078]. Кроме того, у детей набирает популярность использование УЗИ для пункции [1079, 1080] и ПНЛ в положении на спине [1081].

Средняя продолжительность госпитализации сопоставима с показателями у взрослых. Во всех опубликованных исследованиях она составляет 3–4 дня и значительно меньше, чем после открытых операций. Малоинвазивный характер ПНЛ сделал ее перспективной альтернативой открытым операциям при лечении камней почки у детей (УД: 2) [1058, 1060, 1061, 1063–1065, 1067, 1068, 1073–1075, 1077, 1078, 1081, 1082].

3.15.4.3. Уретероскопия

Повышение доступности эндоурологических инструментов небольшого размера позволяет применять у детей с камнями мочеточника эндоскопические методы.

У детей используется аналогичная техника, что и у взрослых. Настоятельно рекомендуется использовать страховую струну и проводить операцию под непосредственным визуальным контролем. Сохраняются противоречия по необходимости баллонной дилатации пузырно-мочеточникового соединения и стентирования мочеточника. В настоящее время дилатацию мочеточника проводят все реже, лишь в отдельных случаях. Наблюдается общая тенденция к использованию гидродилатации, поскольку она имеет сопоставимую эффективность (УД: 3) [1, 1040, 1042, 1048, 1083–1086].

Различные методы литотрипсии имеют хорошую безопасность и эффективность, в том числе ультразвуковая, пневматическая и лазерная. Учитывая небольшой размер волокон, при небольших размерах инструмента легче применять лазерную литотрипсию, и этот метод у детей выглядит более целесообразным [1041–1050].

Во всех исследованиях по эндоскопическому лечению камней мочеточника у детей убедительно показано, что этот метод лечения не несет клинически значимого риска развития стриктур или рефлюкса (УД: 1). Вероятность появления гидронефроза связана с наличием «вколоченного» камня и интраоперационным повреждением мочеточника [1087]. В многоцентровом исследовании по полуригидной уретероскопии при камнях мочеточника у детей частота полного удаления камня составила более 90%. В этом исследовании также изучались факторы, которые влияют на частоту осложнений. Хотя в однофакторном анализе показано, что время операции, возраст, опыт хирурга, дилатация устья, стентирование и размер камня являются прогностическими факторами, при многофакторном анализе только время операции влияло на частоту осложнений [1088]. При камнях проксимального отдела мочеточника ригидная уретероскопия не является методом первой линии из-за более высокой частоты осложнений и неэффективности [1089].

В литературном обзоре представлено возрастающее количество публикаций по гибкой УРС у детей. Метод эффективен при камнях почки и мочеточника [1090–1095]. Как правило, авторы не проводят активную дилатацию устья, но стараются при возможности использовать мочеточниковый кожух. Важной проблемой является невозможность осуществить ретроградный доступ к камню примерно в половине случаев [1091, 1093]. Эту проблему позволяет решить стентирование для пассивной дилатации устья с выполнением УРС вторым этапом. Эффективность метода варьирует от 60 до 100%; осложнения встречаются редко [1090, 1092–1094, 1096]. Необходимость в повторной операции зависит от размера камня [1094]. По данным сравнительного исследования, РИРХ имеет сопоставимую с ДУВЛ эффективность через три месяца наблюдения, но реже требует повторного лечения [1097]. При камнях размером более 2 см РИРХ уступает по эффективности мини-ПНЛ, хотя дает преимущество по лучевой нагрузке, частоте осложнений и длительности госпитализации [1098] (УД: 3). С другой стороны, при камнях размером 10–20 мм РИРХ сопоставима по эффективности и частоте осложнений с микро-ПНЛ, но позволяет снизить лучевую нагрузку и длительность госпитализации [1099] (УД: 3). В систематическом обзоре показано, что по сравнению с двумя другими методами ПНЛ уступает по длительности операции, флюороскопии и госпи-

тализации. При этом ПНЛ – самый эффективный метод лечения, а РИРХ уступает ДУВЛ. В анализе подгруппы детей с камнями размером ≤ 20 мм получены сопоставимые результаты для трех методов, кроме более высокой частоты осложнений после ПНЛ, чем ДУВЛ [1100].

3.15.4.4. Открытые или лапароскопические операции при мочекаменной болезни

В большинстве случаев при МКБ у детей проводят ДУВЛ и эндоскопическое лечение. Однако в некоторых ситуациях становится необходимой открытая операция. В частности, она показана детям самого младшего возраста с крупными камнями и/или врожденной обструкцией мочевыводящих путей, которая требует хирургической коррекции. В ряде случаев открытая операция показана при тяжелых ортопедических деформациях, поскольку невозможно провести укладку пациента для эндоскопических вмешательств.

В центрах с большим опытом лапароскопический доступ представляется хорошей альтернативой в качестве метода последней линии перед открытой операцией. Показания включают неэффективность эндоскопических вмешательств, сложную анатомию почки (эктопия или ретроренальное расположение ободочной кишки), сопутствующую обструкцию ЛМС, дивертикулы чашек, мегауретер или крупные «вколоченные» камни. Лапароскопические операции могут выполняться стандартным или робот-ассистированным трансперитонеальным или ретроперитонеоскопическим доступом. Опыт таких вмешательств у детей крайне ограничен, и они не должны проводиться на рутинной основе [1101–1104].

При камнях мочевого пузыря у детей обычно проводят эндоскопическое лечение. Открытые операции показаны при очень крупных камнях либо при образовании камней вследствие анатомических нарушений.

Кроме преимуществ и недостатков каждого метода лечения при камнях определенного размера и локализации, тактика зависит от доступности инструментов и опыта хирурга. Рекомендации по оперативному лечению приведены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендации по лечению мочекаменной болезни у детей

Размер камня и его локализация*	Вариант первичного лечения	Вариант вторичного лечения	Комментарии
Коралловидные камни	ЧНЛ	Открытая операция/ДЛТ	При необходимости возможны повторные операции и множественные доступы Эффективна в комбинации с ДУВЛ
Лоханка < 10 мм	ДУВЛ	РИРХ/ЧНЛ/МикроЧНЛ	
Лоханка 10–20 мм	ДУВЛ	ЧНЛ/ РИРХ/ МикроЧНЛ/открытая операция	При необходимости требуется несколько сеансов ДУВЛ. ЧНЛ имеет аналогичную степень рекомендаций
Лоханка > 20 мм	ЧНЛ	ДУВЛ/открытая операция	При необходимости возможны повторные сеансы ДУВЛ
Чашки нижнего полюса	ЧНЛ	ДУВЛ/открытая операция	При необходимости возможны повторные сеансы ДУВЛ
Чашки нижнего полюса < 10 мм	ДУВЛ	РИРХ/ЧНЛ/МикроЧНЛ	Полное отхождение фрагментов после ДУВЛ зависит от анатомического строения
Чашки нижнего полюса	ДУВЛ	РИРХ/ЧНЛ/МикроЧНЛ	Полное отхождение фрагментов после ДУВЛ зависит от анатомического строения
Чашки нижнего полюса > 10 мм	ЧНЛ	ДУВЛ/МикроЧНЛ	Полное отхождение фрагментов после ДУВЛ зависит от анатомического строения
Камни верхней трети мочеточника	ДУВЛ	ЧНЛ/УРС/ открытая операция	
Камни нижней трети мочеточника	УРС	ДУВЛ/открытая операция	При ДУВЛ часто требуется дополнительное вмешательство
Камни в мочевом пузыре	Эндоскопическое лечение		Открытая операция проста для выполнения и занимает меньше времени при камнях большого размера

* За исключением цистиновых и мочекислых камней. РИРХ – ретроградная внутрипочечная хирургия.

3.15.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни

Резюме по данным литературы	УД
У детей увеличивается распространенность мочекаменной болезни	2
Современный подход к лечению основан на малоинвазивных методах. Открытые операции при мочекаменной болезни у детей требуются крайне редко	2a
Термин «клинически незначимые резидуальные фрагменты» неприменим к детям, поскольку в большинстве случаев они становятся симптоматическими и требуют лечения	2b

Рекомендации	УД	СР
В большинстве случаев для диагностики и наблюдения достаточно обзорной урографии и УЗИ почек	2b	Сильная
При сомнениях в диагнозе, особенно при камнях мочеточника или сложных случаях, требующих операции, необходимо выполнить низкодозную КТ без контраста	2a	Сильная
Всем детям с мочекаменной болезнью требуется оценка метаболических нарушений. При выявлении сопутствующих метаболических нарушений хирургическое лечение должно сопровождаться лекарственной терапией	2a	Сильная
Открытые операции показаны в отдельных ситуациях, у детей раннего возраста и при очень крупных камнях, а также при сочетании с врожденными аномалиями, требующими коррекции, и/или при тяжелых деформациях скелета, которые делают невозможной укладку пациента для эндоскопических вмешательств	2a	Сильная

3.16. Обструктивные заболевания при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника

3.16.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Уретероцеле и эктопия мочеточника – две основные аномалии развития, связанные с полным удвоением почки, но они также могут развиваться без удвоения. В настоящее время в большинстве случаев диагноз устанавливают при антенатальном УЗИ при наличии обструкции и подтверждают его после рождения. У детей эти аномалии могут клинически проявляться ИМВП, болью, образованием камней, нарушениями мочеиспускания и недержанием мочи. При уретероцеле клинические симптомы в значительной степени варьируют от бессимптомного течения до уросепсиса, задержки мочи и расширения ВМП после рождения.

3.16.1.1. Уретероцеле

У девочек уретероцеле встречается в 4–7 раз чаще, чем у мальчиков, с общей частотой один случай на 4000 родившихся детей. Примерно в 80% случаев уретероцеле относится к верхнему полюсу удвоенной почки, а у 20% пациентов оно развивается без удвоения чашечно-лоханочной системы. У 10% больных определяется двустороннее уретероцеле [1105].

3.16.1.2. Эктопия мочеточника

Эктопия мочеточника встречается реже, чем уретероцеле (10 случаев на 19 046 детей), но также чаще наблюдается у девочек (соотношение мальчиков и девочек составляет 1:5). В некоторых случаях она протекает бессимптомно, поэтому сложно определить ее истинную встречаемость [1106]. Эктопия мочеточника сопровождается полным удвоением почки в 80% случаев, но у 50% мальчиков развивается без удвоения [1107]. Распространенность эктопии мочеточника у пациентов с аноректальными мальформациями составляет 3,5% [1108].

3.16.2. Классификация

3.16.2.1. Уретероцеле

Уретероцеле представляет собой кистозное расширение внутривульварной части подслизистого отдела мочеточника. Его этиология остается неизученной [1109–1111]. При отсутствии удвоения почки уретероцеле связано с почкой и одним мочеточником, а при удвоении всегда относится к верхнему полюсу почки.

Уретероцеле обычно вызывает обструкцию верхнего полюса, но степень обструкции и функциональных нарушений различна, в зависимости от типа уретероцеле и дисплазии верхнего полюса. При ортотопической форме обструкция, как правило, не выражена или отсутствует, и нередко функция этого отдела нормальная или несколько нарушена, а соответствующий мочеточник может быть расширен. В ряде случаев кистозная дисплазия почки сопровождается уретероцеле

без удвоения чашечно-лоханочной системы [1112]. ПМР наблюдается в 50% случаев на ипсилатеральной и в 20% случаев – на контралатеральной стороне. Рефлюкс в уретероцеле встречается редко [1113]. При эктопической форме верхний полюс почки изменен, нередко с дисплазией, снижением или отсутствием функции [1114]. Дренирующий верхний полюс мочеточник представлен мегауретером. При цекоуретероцеле (определение см. ниже) верхний полюс удвоенной почки почти во всех случаях подвергается дисплазии и не функционирует. По данным гистологического исследования, изменения представляют собой процесс нарушения развития и могут быть не связаны с инфекцией или обструкцией [1114].

3.16.2.1.1. Эктопическое (внепузырное) уретероцеле

Если какая-либо часть уретероцеле выходит за пределы шейки мочевого пузыря или уретры, оно называется эктопическим. Это наиболее частая форма уретероцеле (>80%). Обычно эктопическое уретероцеле имеет большой размер, смещает треугольник Льебо, проскальзывает в уретру и может выпадать наружу (цекоуретероцеле). Отверстие уретероцеле плотное и расположено в самом мочевом пузыре или уретре, ниже уровня шейки. Оно приподнимает мочеточник, дренирующий нижний полюс, и нередко сдавливает его, что приводит к формированию обструктивного мегауретера и ПМР. У 50% пациентов эктопическое уретероцеле сопровождается удвоением второй почки. В некоторых случаях очень крупное уретероцеле вызывает рефлюкс или обструкцию ВМП с контралатеральной стороны.

3.16.2.1.2. Ортотопическое (внутрипузырное) уретероцеле

Внутрипузырное, или ортотопическое, уретероцеле полностью расположено в мочевом пузыре. Оно встречается в 15% случаев и, как правило, не сопровождается удвоением почки. Ортотопическое уретероцеле чаще выявляют у детей старшего возраста и взрослых.

3.16.2.2. Эктопия мочеточника

Эктопией мочеточника называют расположение устья в шейке мочевого пузыря, уретре или за пределами мочевыводящих путей. При эктопии мочеточник дренирует верхний полюс удвоенной почки или почку без удвоения. Отмечается значительное различие между полами. У мальчиков устье мочеточника никогда не располагается ниже уровня наружного сфинктера.

У девочек устье мочеточника может располагаться [1115]:

- в уретре, от шейки мочевого пузыря до меатуса (35%);
- преддверии влагалища (34%);
- влагалище (25%);
- матке и фаллопиевой трубе (6%).

У мальчиков устье мочеточника может определяться [1115]:

- в задней уретре (47%);
- простатической маточке (10%);
- семенных пузырьках (33%);
- семявыносящих или семявыбрасывающих протоках (10%).

3.16.3. Диагностика

3.16.3.1. Уретероцеле

Крупные уретероцеле, вызывающие обструкцию, легко выявить при антенатальном УЗИ [1116]. При небольшом размере верхнего полюса или невыраженной обструкции антенатальная диагностика может быть затруднительной.

Если диагноз не установлен антенатально, уретероцеле можно выявить при рождении или в более поздние сроки по следующим клиническим проявлениям (помимо случайной диагностики):

- при рождении кпереди от меатуса может определяться пролабирующее и в некоторых случаях вызывающее обструкцию уретероцеле. У новорожденных мальчиков оно может вызывать острую задержку мочи, как при клапанах уретры;
- пиелонефрит является ранним проявлением, способствующим установлению диагноза у детей обоих полов;
- к поздним симптомам относятся дизурия, рецидивирующий цистит, urgenность.

В случае антенатального выявления уретероцеле сразу же после рождения для подтверждения диагноза проводят УЗИ, подтверждающее расширение мочеточника, который заканчивается в области верхнего полюса удвоенной почки. Кроме того, на УЗИ можно визуализировать уретероцеле в мочевом пузыре, с расширением мочеточника позади мочевого пузыря.

В этот момент важно оценить функцию верхнего полюса с помощью радиоизотопной сцинтиграфии. Наиболее информативно сканирование с DMSA, при этом важно тщательно изучать полученные изображения [1117]. При магнитно-резонансной урографии можно определить морфологическое состояние верхнего полюса и нижней половины, второй почки, а также наличие рубцов [1118, 1119]. Функциональная магнитно-резонансная урография позволяет оценить отдельную функцию почек с хорошей согласованностью у одного и разных исследователей [1120]. Учитывая риск рефлюкса высокой степени, для его выявления в ипси- или контралатеральном мочеточнике и оценки степени внутриуретрального пролапса уретероцеле обязательно проводят МЦУГ [1121]. При невозможно дифференцировать уретероцеле и эктопический мегауретер показана уретроцистоскопия.

3.16.3.2. Эктопия мочеточника

В большинстве случаев эктопический мегауретер выявляют на УЗИ. В некоторых случаях диагноз можно заподозрить по клиническим проявлениям:

- у новорожденных: отделение мочи тонкой струйкой, пиурия и острый пиелонефрит;
- у девочек младшего возраста: постоянное подтекание мочи помимо нормального мочеиспускания или значительное выделение мочи из влагалища; эктопическое отверстие может располагаться в области меатуса [1122];
- у мальчиков допубертального возраста: клинически заболевание обычно проявляется развитием эпидидимита; при пальцевом ректальном исследовании иногда пальпируется семенной пузырек.

Для оценки функции, диагностики рефлюкса, исключения сдавления ипсилатерального нижнего полюса и обструкции уретры проводят УЗИ, изотопные исследования (с DMSA), МЦУГ, магнитно-резонансную урографию, МРТ с высоким разрешением и цистоскопию [1123]. В некоторых случаях крупный эктопический мочеточник сдавливает мочевой пузырь, в результате чего картина становится похожей на псевдоуретероцеле [1124].

При наличии у девочек постоянного минимального подтекания мочи с самого рождения, нормальной функции мочевого пузыря, полного опорожнения и отсутствии изменений при УЗИ следует заподозрить эктопию мочеточника. Для ее исключения рекомендуется выполнить МРТ как наиболее чувствительный метод [1125].

3.16.4. Лечение

3.16.4.1. Уретероцеле

Сохраняются противоречия по выбору между консервативным ведением, эндоскопической декомпрессией, реимплантацией мочеточника, резекцией почки и мочеточника при удвоении и полной первичной реконструкцией [1126–1131]. Выбор метода лечения зависит от клинического состояния пациента (например, наличия уросепсиса), возраста, функции верхнего полюса почки, наличия или отсутствия рефлюкса, обструкции ипси- или контралатерального мочеточника, наличия обструкции шейки мочевого пузыря, вызванной уретероцеле, внутрипузырного расположения или эктопии, предпочтений родителей и хирурга [1131]. В случае выявления уретероцеле на УЗИ показана антибактериальная профилактика до выполнения МЦУГ.

3.16.4.1.1. Раннее лечение

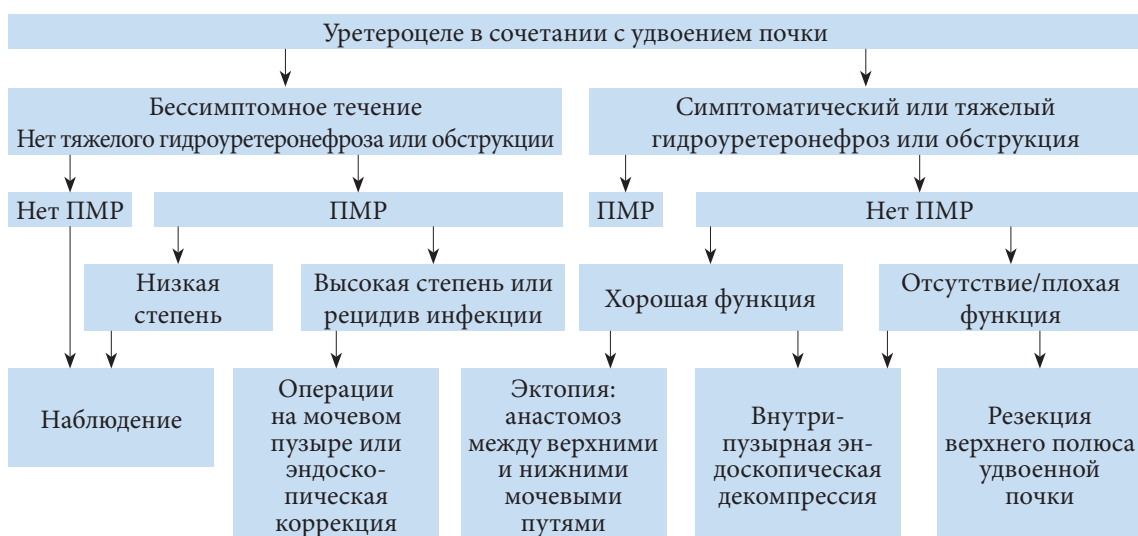
При наличии инфекции, сопровождающейся фебрильной температурой, и обструкции на уровне шейки мочевого пузыря рекомендуется немедленно провести эндоскопическое рассечение или пункцию уретероцеле. При клинически бессимптомном течении и отсутствии или снижении функции верхнего полюса без выраженной обструкции нижнего полюса и без инфравезикальной обструкции рекомендуется назначить антибактериальную профилактику, пока не потребуются хирургическое лечение. Декомпрессия расширенной чашечно-лоханочной системы облегчает последующее выполнение реконструктивной операции [1132, 1133].

3.16.4.1.2. Повторное обследование

Активное наблюдение является приемлемым вариантом в случае антенатально выявленного уретероцеле, однако требуется длительное наблюдение [1134]. При отсутствии симптомов, инфравезикальной обструкции, тяжелого гидроуретеронефроза верхнего полюса или ПМР высокой степени (>III) можно проводить консервативное лечение [1131, 1135]. По данным метаанализа, дополнительные хирургические вмешательства чаще требуются после эндоскопического рассечения внепузырного уретероцеле по сравнению с внутрипузырным [1127]. Оперативное лечение необходимо при неэффективности декомпрессии, наличии выраженного рефлюкса либо обструкции

ипси- или контралатерального мочеточника и/или обструкции шейки мочевого пузыря или сохранении уретероцеле [1136].

Объем хирургического лечения может быть различным, от резекции верхнего полюса до полной ипсилатеральной реконструкции НМП [1130, 1137–1139]. При эктопии уретероцеле с тяжелым гидроуретеронефрозом и отсутствии рефлюкса эффективность первичной реконструкции верхних мочевыводящих путей без эндоскопической декомпрессии (резекция верхнего полюса при удвоении, пиело/уретеростомия и удаление мочеточника, дренирующего верхний полюс) может достигать 80% [1131, 1140]. Другим вариантом является реконструкция НМП у пациентов с плохо или нефункционирующим верхним полюсом [1141]. В настоящее время, несмотря на успешные операции, некоторые авторы считают, что некоторым пациентам хирургическое лечение не показано [1142], поскольку при наблюдении менее агрессивные методы и консервативное ведение дают сопоставимые функциональные результаты [1143]. Появляются публикации по малоинвазивным доступам (лапароскопическому и робот-ассистированному) для резекции верхнего полюса с сопоставимым временем операции с открытым доступом [1144, 1145].



Обструкцией считается расширение мочеточника, дренирующего нижний полюс удвоенной почки или контралатеральную почку при отсутствии рефлюкса или обструктивный тип кривой на диуретической ренографии.

Рис. 11. Алгоритм лечения уретероцеле с удвоением почки в возрасте после 3–6 месяцев [1028]

3.16.4.2. Эктопия мочеточника

В большинстве случаев в верхнем полюсе развивается дисплазия, поэтому некоторым пациентам показана геминефроуретерэктомия. Различные варианты лечения имеют свои преимущества и недостатки. При отсутствии функции верхнего полюса и рецидивных ИМВП показана геминефроуретерэктомия. Варианты лечения при целесообразности сохранения функции верхнего полюса включают реконструкцию мочеточника (реимплантация/уретероуретероанастомоз/уретеропиелоанастомоз) или резекцию мочеточника, дренирующего верхний полюс. Все виды операций можно проводить открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом [1145–1148]. К настоящему времени не определено, какой из доступов предпочтительнее [1149]. Тактика лечения пациентов с двусторонней эктопией мочеточников (очень редкая патология) определяется на индивидуальной основе в зависимости от пола, функции почек и мочевого пузыря. Обычно в таких случаях имеется несостоятельность шейки мочевого пузыря [1150].

3.16.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструктивной патологии при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника

Резюме по данным литературы	УД
Уретероцеле и эктопия мочеточника связаны с полным удвоением полостной системы, но они также могут встречаться и при отсутствии удвоения	1
В большинстве случаев у детей младшего возраста (первые годы жизни) диагноз устанавливается при УЗИ	1
У детей более старшего возраста методы диагностики зависят от клинических симптомов	1

<p>Тактика включает консервативное лечение, эндоскопическую декомпрессию, частичную нефруретерэктомию при удвоении почки и полную первичную реконструкцию. Выбор лечения зависит:</p> <ul style="list-style-type: none"> • от клинического состояния пациента (например, наличия уросепсиса); • возраста; • функции верхнего полюса почки; • наличия или отсутствия рефлюкса, обструкции ипси- или контралатерального мочеточника; • наличия обструкции шейки мочевого пузыря, вызванной уретероцеле; • наличия внутрипузырного или эктопического уретероцеле; • предпочтений родителей и хирурга 	3
--	---

Рекомендации			УД	СР
Уретероцеле	Диагностика	Для оценки функции, выявления рефлюкса, исключения ипсилатерального сдавления нижнего полюса и обструкции уретры необходимо выполнить УЗИ, радионуклидные исследования (MAG III/ DMSA), МЦУГ, магнитно-резонансную урографию, МР с высоким разрешением и цистоскопию	3	Слабая
	Лечение	Выбор лечения зависит от симптомов, функции и наличия рефлюкса, а также предпочтений хирурга и родителей: наблюдение, эндоскопическая декомпрессия, реимплантация мочеточника, частичная нефруретерэктомия, полная первичная реконструкция	3	Слабая
		Пациентам с уретероцеле, вызывающим обструкцию, показана ранняя эндоскопическая декомпрессия		
Эктопия мочеточника	Диагностика	Для постановки диагноза необходимо выполнить УЗИ, сканирование с DMSA, МЦУГ или МРТ	3	Слабая
	Лечение	При отсутствии функции почки и рецидивных ИМВП показана геминефроуретерэктомию. При целесообразности сохранения функции верхнего полюса почки варианты лечения включают реимплантацию мочеточника, уретероуретероанастомоз и уретеропиелоанастомоз	3	Слабая

3.17. Нарушения полового развития

3.17.1. Введение

В согласованном документе переименован ранее используемый термин «интерсексуальные нарушения» в «нарушения полового развития» [1151].

Новая классификация появилась благодаря достижениям молекулярной генетики, которые позволили выявить причины патологического полового развития, и противоречиям между клинической тактикой и этическими вопросами. С учетом новых патофизиологических данных переименованы противоречивые и уничижительные обозначения, например «псевдогермафродитизм» и «гермафродитизм». Более того, в классификацию включены некоторые заболевания, которые проявляются тяжелыми аномалиями строения мужских половых органов, например агенезией пениса или экстрофией клоаки, которые ранее не удавалось классифицировать. Термином «нарушения полового развития» следует обозначать врожденные заболевания, сопровождающиеся атипичным развитием хромосомных, гонадных или анатомических признаков пола.

В 2017 г. Парламентская ассамблея Совета Европы приняла резолюцию под названием «Обеспечение прав человека и устранение дискриминации против лиц с половыми органами смешанного типа» [1152]. Парламентская ассамблея пришла к выводу, что большинство лиц с НПР физически здоровы и лишь ряд из них страдают от заболеваний, которые представляют угрозу жизни. Кроме того, преобладающее медицинское мнение состоит в том, что тело детей с НПР может и должно соответствовать парадигме мужчины или женщины, часто посредством хирургического и/или гормонального лечения, которое необходимо провести в максимально ранние сроки, что ребенок рос в соответствии с полом, соответствующим телу. Парламентская ассамблея считает, что данный подход связан с серьезными нарушениями физической неприкосновенности, и во многих случаях это касается очень маленьких детей, которые не могут дать согласие и гендерная идентичность которых неизвестна.

По этой причине Парламентская ассамблея призывает государства – члены Совета Европы обеспечить эффективную защиту прав детей на физическую неприкосновенность и автономию тела и расширить права лиц с НПР следующим образом: должны быть запрещены не требующиеся по медицинским показаниям операции по «нормализации» пола, стерилизация и другие методы лечения без информированного согласия детей. Кроме того, необходимо обеспечить, чтобы были отложены любые методы лечения, направленные на изменение половых характеристик ребенка, включая гонады, наружные или внутренние половые органы, до того момента, когда ребенок сможет участвовать в принятии решения, на основании права на самоопределение и принципа свободного и информированного согласия, за исключением случаев, когда имеется непосредственная угроза жизни.

Рабочая группа обращается к согласительному документу, а также резолюции Парламентской ассамблеи. В этом разделе будут рассмотрены вопросы, необходимые практикующему детскому урологу, а также роль детского уролога в диагностике и лечении НПР.

В целом доказательная база по НПР в медицинской литературе невелика. РКИ не проводилось, и большинство работ были ретроспективными или описательными или отражают мнение экспертов. Исключением стали данные по риску развития рака половых органов, которые имеют высокий уровень доказательности [1153].

НПР можно диагностировать в пренатальном, неонатальном и отдаленном периоде. Пренатальная диагностика основана на результатах кариотипирования или УЗИ, неонатальная – наличии половых органов смешанного типа, а поздняя – раннем или позднем наступлении пубертатного периода. В настоящих рекомендациях сделан акцент на неонатальной диагностике, при которой основную роль играет детский уролог. При поздней диагностике мы обращаемся к эндокринологическим и гинекологическим рекомендациям по раннему и позднему пубертатному развитию, в которых роль детского уролога менее значима [1154, 1155].

При диагностике и лечении НПР требуется многопрофильный подход с участием генетиков, неонатологов, детских и взрослых эндокринологов, гинекологов, психологов, специалистов по этике и социальных работников. Каждый участник такого коллектива должен пройти специализацию по НПР, и всем вместе им следует наблюдать достаточное количество пациентов, чтобы накопить необходимый опыт.

3.17.2. Современная классификация нарушений полового развития

После согласительной международной конференции по НПР и последующих статей, посвященных классификации различных вариантов НПР, опубликовано несколько документов, последний из которых подготовлен Всемирным обновленным консорциумом по НПР в 2016 г. [1156]. Поскольку область НПР постоянно развивается и со временем изменяются знания и точки зрения, сделана попытка включить представителей широких групп, например специалистов по психологической поддержке и адвокатов, чтобы оказание помощи способствовало достижению оптимального качества жизни.

Согласно международному консенсусу 2005 г., НПР определяются как врожденные состояния, при которых нарушено развитие хромосомных, гонадных или анатомических признаков пола. Кроме того, сделаны следующие изменения терминологии.

Группа НПР 46XX ранее называлась псевдогермафродитизмом, гипервирилизацией женщин с кариотипом XX и маскулинизацией женщин с кариотипом XX. Подавляющее большинство случаев связаны с классической врожденной гиперплазией надпочечников и сопровождаются различной степенью маскулинизации. Среди всех вариантов НПР группа 46XX с врожденной гиперплазией надпочечников составляет около 80%. Данный вариант имеет крайне важное значение, поскольку может представлять угрозу жизни при сольтерющей форме и обязательно требует экстренного лечения.

Группа НПР 46XY в прошлом называлась мужским псевдогермафродитизмом, гиповирилизацией мужчин с кариотипом XY и неполной маскулинизацией мужчин с кариотипом XY. Данная группа достаточно неоднородна и включает синдром частичной нечувствительности к андрогенам, а также синдром полной нечувствительности к андрогенам, ранее называвшийся тестикулярной феминизацией.

Группа НПР с мозаицизмом половых хромосом (45X, 45X/46XY, 47XXY) состоит из множества вариантов со смешанной дисгенезией гонад и с клинической точки зрения имеет самое важное значение. Многие дети имеют нормальный мужской фенотип, но в ряде случаев определяется асимметрия гениталий. Одна половина мошонки часто содержит гонаду, вероятно представляющую собой яичко, а вторая больше похожа на большую половую губу (вероятнее всего дисгенетичная гонада) и в ней не пальпируется яичко.

Овотестикулярная группа НПР ранее называлась истинным гермафродитизмом вследствие наличия ткани яичников и яичек, что подразумевает сосуществование женских и мужских

структур. Фенотип может значительно варьировать с наличием одно- или двустороннего неопущения гонад, которые могут быть представлены одним яичником и одним яичком или одним или двумя овотестисами.

Кроме того, добавлена группа негормональных/нехромосомных НПР, которая включает новорожденных с экстрофией клоаки, когда отсутствует передняя брюшная стенка над мочевым пузырем и кишечником, пациентов с афалией и тяжелой формой микропениса. Последний вариант описывается как нормально сформированный половой член с длиной в вытянутом состоянии <2,5 стандартных отклонений ниже среднего показателя [1151, 1157].

Микропенис необходимо дифференцировать со скрытым и парусовидным пенисом, который обычно имеет нормальный размер. Половой член измеряют в вытянутом состоянии по дорсальной поверхности от лобкового симфиза до кончика головки [1151].

3.17.3. Диагностика

3.17.3.1. Неотложные неонатологические состояния

Первый этап – определить возможность НПР (табл. 5) и немедленно направить новорожденного в специализированный педиатрический центр, включающий неонатологическое, генетическое, эндокринологическое и детское урологическое подразделения. Нельзя откладывать диагностику НПР 46XX, связанных с врожденной гиперплазией надпочечников, поскольку в данном случае требуется экстренное лечение из-за риска летального исхода при сольтеряющей форме.

Таблица 5. Данные обследования новорожденного, свидетельствующие о возможном наличии НПР (по материалам Американской академии по педиатрии, с изменениями)

Внешние мужские признаки
Тяжелые гипоспадии, сопровождающиеся расщеплением мошонки
Неопущение яичка/яичек с гипоспадией
Непальпируемые яички с обеих сторон у внешне доношенного новорожденного мальчика
Внешние женские признаки
Гипертрофия клитора любой степени, непальпируемые половые органы
Вульва с единственным отверстием
Неопределенные признаки
Развитие половых органов по смешанному типу

3.17.3.2. Семейный анамнез и клиническое обследование

Необходимо подробно ознакомиться с семейным анамнезом, после чего проводится тщательное клиническое обследование, включая различные лабораторные анализы и методы визуализации (табл. 6).

Таблица 6. Диагностическое обследование новорожденных при нарушении полового развития

Анамнез (семейный, беременности, новорожденного)
Степень родства родителей
Наличие НПР или аномалий развития половых органов в анамнезе
Наличие в анамнезе неонатальной смерти
Первичная аменорея или бесплодие у других членов семьи
Воздействие андрогенов
Замедленное развитие, рвота, диарея у новорожденного
Физикальное обследование
Пигментация области гениталий и ареол
Гипоспадия или урогенитальный синус
Размер полового члена
Пальпируемые и/или симметричные половые органы
Артериальное давление
Исследования
Анализ крови: 17-гидрокситестостерон, электролиты, ЛГ, ФСГ, тестостерон, кортизол, адренокортикотропный гормон
Моча: стероиды надпочечников
Кариотип
УЗИ
Генитография
Проба со стимуляцией ХГЧ для подтверждения наличия яичка
Исследования чувствительности к андрогенам
Эндоскопия

При развитии половых органов по смешанному типу важное значение для новорожденных имеет тщательное клиническое обследование. Кроме подробного описания половых органов необходимо указать данные пальпации и локализацию половых органов. Информация, полученная при описанных ниже методах исследования, помогает группе специалистов прийти к окончательному диагнозу. В некоторых случаях требуется фотография половых органов, но при этом необходимо проявить деликатность и получить согласие родителей [1158].

Пальпируемые половые органы. Следует помнить, что, если гонады можно пропальпировать, почти всегда они оказываются яичками; данный клинический признак позволяет практически исключить синдром НПР 46XX.

Половой член. Необходимо определить размер фаллоса. На основании лобковой кости кладут ватный шарик, после чего фаллос вытягивают и измеряют его длину.

Устье мочеполювого синуса. Следует внимательно его осмотреть. Должно определяться только одно устье, а также кольцо девственной плевы. Следует уделить внимание складкам в области слияния половых губ/мошонки, поскольку на них могут быть рубчики или изменение цвета.

УЗИ позволяет описать пальпируемые или выявить непальпируемые половые органы. Метод имеет низкую чувствительность и специфичность. При УЗИ можно оценить наличие мюллерова протока, включая структуры влагалища или матки предстательной железы [1159, 1160].

Генитография позволяет получить дополнительную информацию по мочеполювому синусу, особенно по точному расположению области его слияния. Кроме того, можно определить удвоение влагалища.

В некоторых случаях показаны инвазивные методы исследования под общей анестезией.

При цистоскопии можно оценить строение мочеполювого синуса и уровень его слияния между шейкой и самим мочевым пузырем. Цистоскопия также позволяет осмотреть влагалище или маточку предстательной железы. Кроме того, можно определить, располагается ли над влагалищем шейка матки.

Лапароскопия необходима для окончательной диагностики при непальпируемых половых органах и наличии мюллерова протока. Биопсия гонад проводится по показаниям [1161, 1162].

Описанные методы позволяют дифференцировать различные варианты НПР и быстро диагностировать врожденную гиперплазию надпочечников, которая чаще всего связана с НПР и может представлять угрозу жизни в течение первых дней после рождения в случае сольтерияющей формы.

3.17.4. Определение половой принадлежности

В настоящее время очевидно, что требуется открытая и полная коммуникация с родителями и в конечном счете с детьми. Каждому пациенту необходимо обучение и психологическая поддержка, чтобы понять свое состояние, относиться к обществу и установить взаимоотношения. Отсутствие данных по исходам и различные предпочтения в значительной степени затрудняют определение показаний и сроков операций на гонадах или половых органах. В таких случаях необходимо принимать совместное решение, объединяя экспертные знания и право пациента принимать полностью информированное решение. Это включает процесс обучения, объяснение рисков/преимуществ, формулирование неопределенностей в лечении и результатах НПР и предоставление времени пациенту и семье для оценки рисков и преимуществ каждого из вариантов лечения. Целью всех участников процесса должна быть индивидуализация подхода и определение приоритетов для каждого пациента.

Неблагоприятные исходы привели к рекомендациям откладывать ненужную операцию до того возраста, когда пациент сможет дать информированное согласие. Операции, которые изменяют внешний вид, не носят экстренного характера. Парламентская ассамблея Совета Европы, Европейское общество по детской урологии (ESPU) и Общество детской урологии представили свои позиции в дебатах по хирургическому лечению НПР [1152, 1163, 1164].

В открытом письме в Совет Европы Европейское общество детской урологии выразило свое отношение к указанной выше резолюции и сконцентрировалось на тревожных вопросах, касающихся медико-хирургической помощи детям с НПР. В нем утверждается, что проведение хирургических вмешательств у детей с НПР только при наличии экстренных показаний проти-

воречит определению здоровья Всемирной организации здравоохранения, согласно которому здоровье означает не только отсутствие заболеваний, но представляет собой намного более широкую концепцию и включает физические, психологические и социальные домены. Это особенно касается детей, поскольку благоприятные физические, социальные и эмоциональные условия являются важнейшими факторами для оптимального роста и развития, позволяя детям полностью достигать своего потенциала во взрослом возрасте. Поскольку социальные и эмоциональные взаимодействия с родителями или ухаживающими лицами, которые представляют собой наиболее важных взрослых в жизни ребенка, формируют основу для их будущего, лечение детей с НППР можно наилучшим образом организовать в рамках многопрофильных центров оказания пациент- и семья-ориентированной помощи, в атмосфере открытости, обязательств и доверия. Врачи, которые ежедневно занимаются лечением детей с различными врожденными аномалиями, а также родители или ухаживающие лица привержены текущему, а также будущему здоровью и самочувствию детей. В отличие от того, что утверждается в рекомендациях, родители и ухаживающие лица косвенно действуют в наилучших интересах детей, и их необходимо считать полноправными представителями и не следует пренебрегать их мнением, устанавливая запреты относительно информированного решения, которое они принимают от своего имени. Наконец, в открытом письме Европейское общество детской урологии выступает за сохранение открытого диалога с профессионалами, работающими в специализированных многопрофильных центрах оказания пациент- и семья-ориентированной помощи, а также с обществами пациентов, для которых настоящая резолюция признана надежной основой [1165].

3.17.5. Риск развития опухоли

У детей с НППР выше риск развития злокачественных ГОЯ по сравнению с общей популяцией [1166].

Убедительно доказано, что наибольший риск (30–50%) наблюдается при состояниях, характеризующихся НППР, включая неполное развитие яичек в комбинации с полной блокадой созревания эмбриональных стволовых клеток у пациентов с дисгенезией гонад 46XY и ряда больных с НППР 45X/46XY. Напротив, при нарушении биосинтеза тестостерона и действия андрогенов риск развития карциномы *in situ* в детском возрасте значительно ниже (1–15%) и она имеет ограниченную тенденцию к прогрессированию до инвазивных форм [1167]. В отношении тактики, в рамках первичного обследования можно выполнить биопсию яичка во время возможной орхипексии с последующим регулярным самообследованием и ежегодным выполнением УЗИ [1153].

3.17.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нарушений полового развития

Рекомендации	СР
Лечением нарушений полового развития должна заниматься многопрофильная команда	Сильная
Необходимо направлять детей в специализированные центры, в которых работают неонатологи, детские эндокринологи, детские урологи, детские психологи и возможен переход ко взрослым специалистам	Сильная
Любой новорожденный с развитием половых органов по смешанному типу требует экстренного лечения, поскольку соль-теряющая форма врожденной гиперплазии надпочечников 46XX у девочек может быть летальной	Сильная

3.18. Врожденная обструкция нижних мочевыводящих путей

Введение

Термин «врожденная обструкция нижних мочевыводящих путей» используется для описания ситуации, когда при антенатальном ультразвуковом скрининге выявляется расширение верхних и нижних мочевыводящих путей. В этот период диагностика осуществляется только по данным УЗИ. Существует широкий спектр состояний, которые могут вызывать внутриутробное расширение мочевыводящих путей. Послеродовые диагнозы включают любые анатомические и функциональные расстройства/аномалии/мальформации, вызывающие расширение мочевыводящих путей, например клапаны задней и передней уретры, атрезия/дисплазия/стеноз уретры, синдром сливового живота, рефлюкс с дилатацией ВМП, клоака, уретероцеле, мегацистис-микроколон-интестинальный гипоперистальтический синдром и синдром мегацистис-мегауретер [1168–1171].

Мегацистис

В первом триместре диагноз мегацистиса устанавливается, если продольный размер мочевого пузыря составляет ≥ 7 мм, а во втором и третьем триместре – при увеличении объема мочевого пузыря и отсутствии опорожнения в течение не менее 40 минут по данным УЗИ. У двух третей пациентов мегацистис развивается вторично к врожденной обструкции НМП; остальные случаи связаны с генетическими синдромами, аномалиями развития или хромосомными аномалиями, включая аноректальные мальформации. При этом у 14% больных не выявлено изменений или имеются изолированные урологические нарушения (ПМР, удвоение чашечно-лоханочной системы) [1172]. В систематическом обзоре показано, что не менее чем в 45% случаев выявлен олигогидрамнион, а в 15% – хромосомные аномалии, преимущественно трисомия по 13, 18 или 21-й паре. Окончательным диагнозом были КЗУ (57%), атрезия/стеноз уретры (7%), синдром сливового живота (4%), мегацистис-микроколون-интестинальный гипоперистальтический синдром (1%), клоака (0,7%) и неуточненная патология (36,5%). Беременность прерывалась в 50% случаев [1173].

Прогноз для плода зависит от основной патологии, срока при диагностике, наличия олиго-, ангидрамниона и объема мочевого пузыря. Fontanella и соавт. разработали систему стадирования обструкции НМП. Они описали три группы: тяжелая (объем мочевого пузыря $\geq 5,4$ см³ и/или олиго-, ангидрамнион до 20 недель), средняя (объем мочевого пузыря $< 5,4$ см³ и/или нормальный объем амниотической жидкости в 20 недель) и легкая (нормальный объем амниотической жидкости в 26 недель) [1174]. Данную систему стадирования можно использовать для прогнозирования перинатальной смертности и постнатальной скорости клубочковой фильтрации. По данным другого систематического обзора по прогнозу пациентов с мегацистисом, общая частота спонтанного внутриутробного разрешения составляет 32%, и она выше при выявлении мегацистиса на ранних сроках (до 18 недель; 40 и 12%) [1175].

3.18.1. Клапаны задней уретры

3.18.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

КЗУ – одна из немногих врожденных аномалий мочевыводящих путей, опасных для жизни. Они выявляются в период новорожденности. В систематическом обзоре показано, что риск хронической болезни почек при КЗУ возрастает до 32%, а терминальной стадии хронической почечной недостаточности – до 20% [1176]. Почти 17% случаев почечной недостаточности у детей связаны с КЗУ [1177]. Частота развития КЗУ составляет 1 случай на 7000–8000 рожденных живых детей [1169, 1178].

3.18.2. Классификация

3.18.2.1. Клапан уретры

В настоящее время чаще всего используется классификация, предложенная Hugh Hampton Young [1179], который выделил три категории: тип I, тип II и тип III. Показано, что обструктивными типами являются только I и III типы. Поскольку тип II больше напоминает складку и не вызывает обструкции, его больше не называют клапаном. Hampton Young описал I и III типы следующим образом.

Тип I (90–95%). «Самый частый тип, представляющий собой гребень, который расположен на дне уретры, переходит в семенной бугорок, направляется вперед и в области бульбомембранозного соединения разделяется на два отростка, напоминающих зубья вилки. Эти отростки продолжают в виде тонких мембранозных листков, направляются кверху и вперед и могут прикрепляться к уретре по всей ее окружности. Принято считать, что спереди клапаны полностью сливаются и единственный открытый канал остается только по задней стенке уретры. Тем не менее, полное слияние клапанов спереди наблюдается не во всех случаях, и в этом месте имеется небольшое разделение складок» [1179].

Тип III. «Существует и третий тип, при котором клапаны расположены в различных частях задней части уретры и не имеют столь явной связи с семенным бугорком. Это обструктивное образование прикрепляется к уретре по всей окружности, оставляя небольшое отверстие в центре» [1169]. Описанную поперечную мембрану связывают с неполным растворением мочеполовой части клоакальной мембраны [1180]. Эмбриологическое происхождение клапанов уретры плохо изучено. Мембрана может быть патологическим включением мезонефрических протоков в клоаку плода [1181].

3.18.3. Диагностика

Обструкция выше уровня уретры может в различной степени влиять на функцию мочевыводящих путей.

- Простатическая часть уретры оказывается растянута, а семявыбрасывающие протоки могут быть расширены вследствие рефлюкса мочи.
- Шейка мочевого пузыря гипертрофируется и становится ригидной.
- В гипертрофированном мочевом пузыре иногда образуется большое количество дивертикулов.
- Почти во всех случаях клапаны сопровождаются расширением ВМП с обеих сторон. Это может быть обусловлено как самим по себе клапаном и высоким давлением в мочевом пузыре, так и обструкцией пузырно-мочеточникового соединения гипертрофированным мочевым пузырем.
- Если имеется вторичный рефлюкс, функция пораженной почки в большинстве случаев снижена.

При антенатальном УЗИ можно предположить наличие клапана уретры по двустороннему уретерогидронефрозу и растянутому мочевому пузырю. Наличие расширения задней части уретры и утолщения стенки мочевого пузыря (симптом «замочной скважины») указывает на КЗУ [1182]. При этом дифференцировать обструктивную и необструктивную этиологию на пренатальном УЗИ довольно затруднительно, поскольку в обоих случаях может наблюдаться схожая ультразвуковая картина [1183]. При повышенной эхогенности почки, расширении мочевыводящих путей и олигогидрамнионе диагноз «клапаны задней уретры» становится весьма вероятным. Антенатальное УЗИ позволяет установить диагноз в большинстве случаев (90%) [1184]. Иногда при плохих условиях для выполнения УЗИ, например олиго- или ангидрамнионе, крупной матери, неоптимальном положении плода или подозрении на сложные аномалии, например желудочно-кишечного тракта, дополнительную информацию может дать МРТ плода [1184-1186].

Постнатально диагноз «клапаны задней уретры» подтверждают с помощью МЦУГ. Это исследование имеет большое значение при любых подозрениях на инфравезикальную обструкцию, поскольку при мочеиспускании хорошо визуализируется анатомическое строение уретры. Вторичный рефлюкс выявляют не менее чем в 50% случаев КЗУ [1187]. Рефлюкс при КЗУ всегда сопровождается дисплазией почек. Принято считать, что рефлюкс в почечной единице выполняет функцию «выпускного клапана», который защищает вторую почку, тем самым улучшая прогноз [1188]. Другими типами механизмов «выпускного клапана» могут быть дивертикулы в мочевом пузыре и экстравазация мочи, в том числе с развитием мочевого асцита [1189]. Однако в отдаленном периоде этот предположительно защитный механизм не оказывает положительного влияния по сравнению с другими вариантами КЗУ [1190, 1191].

Для оценки раздельной функции почек важно провести реносцинтиграфию (сканирование с DMSA или MAG3). В первые несколько дней необходимо тщательно контролировать уровень креатинина, азота мочевины крови и электролитов. Лечение проводится с участием многопрофильной команды, включая детского нефролога. Следует помнить о связи между КЗУ и неопущением яичка и/или паховой грыжей [1192]. Частота неопущения яичек при КЗУ в 10 раз выше и составляет 12–17% [1193].

3.18.4. Лечение

3.18.4.1. Лечение в антенатальном периоде

В настоящее время большинство случаев КЗУ диагностируют до рождения [1168–1171]. В результате внутриутробной обструкции снижается диурез, что в свою очередь может приводить к олиго- или ангидрамниону. Амниотическая жидкость требуется для нормального развития легких, и ее отсутствие приводит к гипоплазии легких с развитием опасных для жизни осложнений.

Почки начинают вырабатывать мочу примерно на 10-й неделе внутриутробного развития. Во многих случаях мегацистис (длина 7–15 мм) при нормальном кариотипе самостоятельно проходит до 20 недель, но это маловероятно при длине мочевого пузыря >15 мм (>12 мм до 18-й недели гестации) [1183, 1194, 1195]. Антенатальная визуализация почек до 20-й недели технически затруднительна, и в редких случаях ее удается провести в более ранние сроки трансвагинальным доступом [1196]. Основными препятствиями для антенатального лечения являются возможность самостоятельного разрешения мегацистиса и время, когда можно провести оптимальную визуализацию почек.

Поскольку дисплазия почек необратима, важно выявить плоды с хорошей функцией почек. Прогностически благоприятные признаки включают уровень натрия <100 ммоль/л, хлорида <90 ммоль/л, осмолярности <200 мосм/л в трех образцах мочи, взятых у плодов в разные дни [1197]. Анализы мочи до 23-й недели гестации (на β 2-микроглобулин, натрий, хлорид и кальций) позволяют определить, кому необходимо проводить внутриутробные вмешательства, и случаи, в которых

эффективность лечения будет минимальной [1198]. Состояние амниотической жидкости, изменения почек, а также биохимические анализы мочи позволяют консультировать родителей.

Целью антенатальных вмешательств является восстановление объема амниотической жидкости и снижение риска гипоплазии легких или дальнейшего повреждения почек [1199]. Решение о проведении антенатального лечения зависит от стадирования по результатам УЗИ, количества амниотической жидкости и биохимического состава мочи плода [1170]. Раннее, до 16 недель гестации, вмешательство оказывает положительное влияние на функцию почки. Тем не менее установить правильный диагноз и выявить другие серьезные сопутствующие заболевания на таком сроке остается крайне сложной задачей [1200]. Поздние вмешательства влияют преимущественно на функцию легких, но не почек.

После установки везикоамниотического шунта частота осложнений составляет 21–59%, самым частым из которых является смещение шунта [1199]. В РКИ PLUTO-trail не показано положительного влияния шунта на функцию почек при использовании визуальной аналоговой шкалы [1201]. В метаанализе по лечению врожденной обструкции нижних мочевыводящих путей показано, что везикоамниотический шунт дает более высокие показатели выживаемости в перинатальном периоде, чем консервативное лечение (57,1 и 38,8%), при отсутствии различий в выживаемости через 6–12 месяцев и 2 года или постнатальной функции почек [1202]. Цистоскопия с лазерной аблацией связана с высокой частотой осложнений, и в литературе отсутствуют данные по ее эффективности [1203]. Для профилактики тяжелых осложнений лазерной аблации можно выполнить баллонную дилатацию [1204]. Поскольку в исследования включено недостаточно пациентов и имеются методологические неточности, нельзя дать убедительные рекомендации. Важно предоставлять информацию родителям о естественном течении врожденной обструкции нижних мочевыводящих путей, включая постнатальные показатели с или без антенатального лечения, а также о неясности и/или противоречиях в диагностике и лечении врожденной обструкции нижних мочевыводящих путей [1199].

3.18.4.2. Лечение в постнатальном периоде

Дренирование мочевого пузыря. У мальчиков, родившихся с подозрением на КЗУ, необходимо дренировать мочевой пузырь и по возможности немедленно провести МЦУГ. Катетеризацию у новорожденных проводят катетером без баллона, предпочтительно питательной трубкой. Цель проведения МЦУГ – уточнить диагноз и подтвердить, что катетер установлен в мочевой пузырь, а не в заднюю уретру. Альтернативным методом является установка цистостомы, выполнение МЦУГ и сохранение катетера до стабилизации состояния новорожденного, позволяющей провести эндоскопическое иссечение или резекцию клапана.

Абляция клапана. Если клиническое состояние новорожденного стабилизировалось и уровень креатинина снизился, следующий этап лечения заключается в устранении инфравезикальной обструкции. В случае, если размер уретры не позволяет безопасно провести небольшие фетальные цистоскопы и резектоскопы, рекомендуется установить цистостому до момента, когда можно будет выполнить абляцию. В настоящее время созданы небольшие педиатрические цистоскопы и резектоскопы, позволяющие либо иссечь, либо резецировать клапан в положениях на 4–5, 7–8 или 12 часах либо во всех трех положениях, в зависимости от предпочтений хирурга. Важно избежать обширной электрокоагуляции, поскольку самым частым осложнением аблации является развитие стриктур. В двух исследованиях показана более низкая частота стриктур при использовании холодного ножа по сравнению с электрокоагуляцией [1205, 1206]. Для оценки эффективности лечения в течение трех месяцев следует выполнить УЗИ почек и оценить их функцию или провести контрольную МЦУГ или цистоскопию, в зависимости от клинического течения [1207–1209].

Везикостомия. Если возраст и/или состояние ребенка не позволяют провести эндоскопическую операцию, для временного дренирования мочевого пузыря проводят везикостомию. Если вначале была установлена цистостома, ее можно сохранить на 6–12 недель. Чрескожная везикостомия позволяет достичь улучшения или стабилизации состояния ВМП более чем в 90% случаев [1210, 1211]. Хотя существуют опасения, что такая процедура может снижать податливость или вместимость мочевого пузыря, к настоящему времени не получено убедительных данных в пользу этого предположения [1212, 1213]. Более того, у пациентов с КЗУ и хронической болезнью почек стадии III установка цистостомы в сочетании с аблацией клапана не дает преимуществ перед деривацией мочи по частоте прогрессирования до терминальной стадии хронической почечной недостаточности [1214].

Отведение мочи на уровне ВМП. Если дренирования мочевого пузыря оказывается недостаточно для дренирования ВМП, показано отведение мочи на уровне ВМП. Оно может быть

эффективным на фоне рецидивирующих инфекций ВМП, отсутствия улучшения функции почек и/или повышения степени дилатации ВМП, несмотря на адекватное дренирование мочевого пузыря. Выбор метода деривации зависит от предпочтений хирурга и включает петлевую уретеростомию на уровне ВМП, кольцевую уретеростомию, концевую уретеростомию, пиелостомию, причем каждый метод имеет свои преимущества и недостатки [1215–1218]. Деривация мочи позволяет замедлить прогрессирование до терминальной стадии хронической почечной недостаточности [1214]. Реконструктивные вмешательства можно проводить только после максимально возможного восстановления функции ВМП.

Рефлюкс при КЗУ встречается очень часто (до 72% случаев) и является двусторонним почти в 32% случаев [1219]. В течение первых месяцев жизни показана антибактериальная профилактика, особенно при высокой степени рефлюкса [930], а пациентам с фимозом рекомендуется выполнять обрезание для снижения риска ИМВП [1220]. К настоящему времени не проводилось РКИ в поддержку этих рекомендаций у больных с КЗУ. По данным исследования, включавшего 18 пациентов, раннее назначение оксибутина позволяет улучшить функцию мочевого пузыря [1221]. Рефлюкс высокой степени в большинстве случаев сопровождается нарушением функции почки и считается плохим прогностическим фактором [1222, 1223]. Раннее удаление почки, как правило, не требуется, если только не развиваются осложнения. Кроме того, в ряде случаев показана аугментация мочевого пузыря, для которой можно использовать мочеточник [1224]. Нарушение функции почек при нескорректированной обструкции и большой объем диуреза (полиурия) могут приводить к перерастяжению мочевого пузыря в ночное время. Установка уретрального катетера на ночь оказывает положительное влияние на гидронефроз и функцию почек [1225, 1226]. При большом объеме остаточной мочи в дневное время эффективна чистая периодическая катетеризация [1227, 1228]. Если родители не хотят или не могут выполнять периодическую катетеризацию, хорошей альтернативой служит стома Митрофанова [1229].

3.18.5. Наблюдение

Описан ряд прогностических факторов. В литературе представлены различные показатели надир креатинина, от 0,85 до 1,2 мг/дл (нмоль/л) [1230–1233]. Кроме того, прогностическое значение имеет количество паренхимы почки (общая площадь паренхимы) и ее качество (корково-мозговая дифференциация и экзогенность) при первом постнатальном УЗИ [1234].

Детям с КЗУ обязательно проводится пожизненное наблюдение, поскольку у них достаточно часто встречается дисфункция мочевого пузыря (клапанный мочевой пузырь) и значительной проблемой является позднее формирование механизма удержания мочи в дневное или ночное время [1235, 1236]. Уродинамические исследования играют важную роль в лечении пациентов с клапанным мочевым пузырем, особенно при подозрении на дисфункцию мочевого пузыря [1237, 1238]. Дисфункция может быть обусловлена недостаточным ощущением степени наполнения, плохой растяжимостью, нестабильностью детрузора, полиурией (особенно в ночное время), а также их сочетанием. Холиноблокаторы позволяют улучшить функцию мочевого пузыря у пациентов с нестабильностью детрузора, хотя терапия связана с низким риском обратимой миогенной недостаточности (у трех из 37 больных в одном из исследований) [1239, 1240]. Пациентам с плохим опорожнением мочевого пузыря для снижения объема остаточной мочи рекомендуется назначать альфа-блокаторы. Их эффективность показана в исследовании, включавшем 42 пациентов, которые получали теразозин (средний объем остаточной мочи уменьшился с 16 до 2 мл) [1241]. В другом исследовании подтверждена эффективность тамсулозина [1242]. Рабочая группа не достигла консенсуса по показаниям к рассечению шейки мочевого пузыря и его эффективности. Высокий надир креатинина и тяжелая дисфункция мочевого пузыря представляют собой факторы риска проведения заместительной почечной терапии [1243, 1244]. Трансплантация почки у таких больных безопасна и эффективна [1245, 1246]. Ухудшение функции трансплантата в основном связано с дисфункцией НМП [1245]. На рис. 12 представлен алгоритм обследования и лечения КЗУ.

К настоящему времени опубликованы ограниченные данные о некоторых нарушениях сексуальной функции и фертильности у пациентов с КЗУ, особенно в случае проведения диализа [1247, 1248]. По данным литературного обзора, у большинства пациентов сохранена хорошая эректильная функция (74–94%), а показатели фертильности не отличаются от показателей в общей популяции [1249]. Следует учитывать отрицательное влияние на фертильность, поскольку при КЗУ повышен риск двустороннего неопущения яичек, рецидивирующего эпидидимита и терминальной стадии хронической почечной недостаточности [1249].

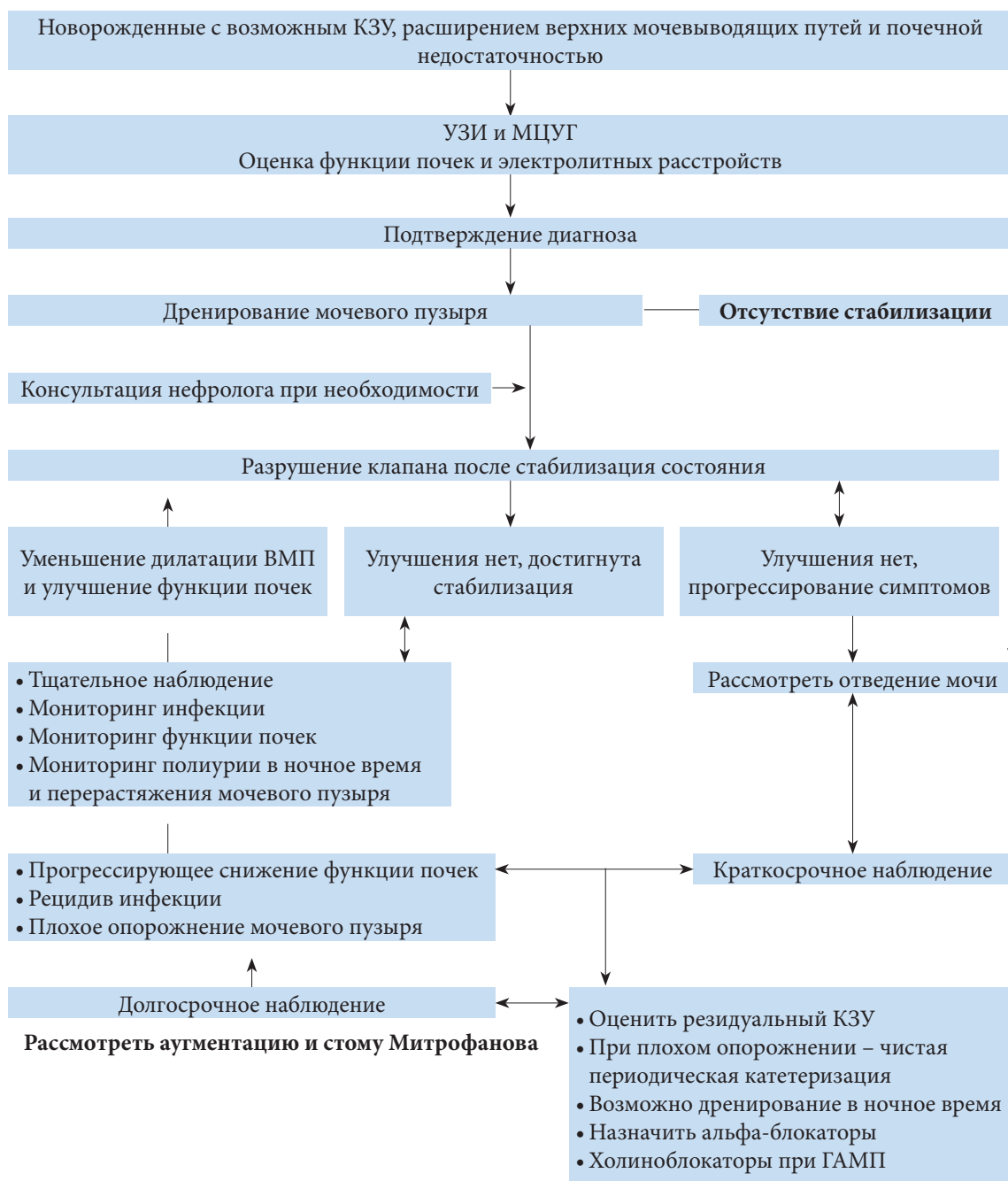


Рис. 12. Алгоритм обследования, лечения и наблюдения новорожденных с возможным КЗУ

3.18.6. Резюме

КЗУ – это одна из немногих врожденных аномалий мочевыводящих путей, опасных для жизни, которая развивается в период новорожденности и, несмотря на оптимальное лечение, может приводить к развитию почечной недостаточности почти в 1/3 случаев. Наличие клапана уретры в неонатальном периоде можно предположить по двустороннему гидроуретеронефрозу и растянутому мочевому пузырю. Диагноз «клапаны задней уретры» подтверждают с помощью МЦУГ. Для оценки раздельной функции почек необходимо провести реносцинтиграфию, а уровень креатинина >80 ммоль/л коррелирует с неблагоприятным прогнозом. В настоящее время антенатальная терапия становится все более и более популярной. Основной проблемой остается выявление пациентов с обструктивной уропатией и тех, кому принесет пользу раннее антенатальное вмешательство. Постнатальное лечение включает дренирование мочевого пузыря уретральным катетером или цистостомой либо эндоскопическое рассечение клапана при стабильном состоянии больного. Если ребенок слишком маленький и/или слишком слабый для эндоскопического лечения, показана везикустомия. В случаях, когда дренирования мочевого пузыря недостаточно для улучшения функции ВМП, рекомендуется отведение мочи на уровне ВМП.

Детям с КЗУ обязательно проводится пожизненное наблюдение, поскольку у них достаточно часто встречается дисфункция мочевого пузыря, которая при неадекватном лечении может привести к прогрессирующему нарушению функции ВМП. В отдаленном периоде примерно у 10–47% больных развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Трансплантация почки у таких больных безопасна и эффективна.

Клапаны передней уретры (КПУ)

КПУ представляют собой полоску ткани полудунной или ирисоподобной формы на вентральной поверхности уретры. Они могут быть изолированными, сочетаться с дивертикулами уретры или ошибочно за них приниматься. Этиология изолированных КПУ связана с врожденной обструкцией уретры, нарушением слияния головчатой и пенильной уретры, врожденным кистозным расширением периуретральных желез или разрывом дистальной губы сириноцеле [1250]. КПУ встречаются реже, чем КЗУ. КПУ могут располагаться в пеноскротальном углу, бульбозном или пенильном отделе уретры. Симптомы включают слабую струю мочи, раздувание полового члена, ИМВП или гематурию. КПУ классифицируют по Firlit и соавт. в зависимости от наличия дивертикула и расширения уретры и мочевыводящих путей [1251]. Диагноз основан на МЦУТ, при которой может выявляться расширение или удлинение задней уретры, расширение передней уретры, утолщенная трабекулярная стенка мочевого пузыря, гипертрофированная шейка мочевого пузыря, ПМР и дивертикулы уретры. В сомнительных случаях показана восходящая уретрография, при которой определяются линейный дефект наполнения по вентральной стенке, расширение уретры, заканчивающееся гладкой выпуклостью, или резкое изменение диаметра расширенной уретры на МЦУТ [1252]. Лечение, как правило, включает эндоскопическую абляцию клапана. В отдельных случаях можно выполнить временную деривацию мочи, пока ребенок не подрастет, чтобы можно было провести эндоскопическое лечение. При очень крупных дивертикулах и патологии спонгиозного тела показана открытая реконструкция. Почечная недостаточность развивается в 22% случаев. Факторы риска включают исходную гиперазотемию, ПМР и ИМВП [1253].

Дивертикулы передней уретры

Типичные постнатальные признаки дивертикула передней уретры включают отек полового члена по вентральной поверхности (при надавливании появляется «ямка»), постмиктурическое подкапывание, затрудненное мочеиспускание, слабую струю мочи и рецидивные ИМВП [1254-1256]. Диагноз устанавливается по данным МЦУТ с или без восходящей уретрографии. При небольших дивертикулах можно выполнить эндоскопическое рассечение или марсупиализацию дистальной губы. При более крупных дивертикулах показано иссечение с наложением двухрядного шва на стенку уретры или марсупиализация с последующей уретропластикой. В случае уросепсиса или обструктивной уропатии необходимо установить цистостому. После улучшения клинического состояния можно вывести везикостому или проксимальную уретрокутанеостому до проведения реконструкции [1257, 1258]. Дивертикул дистально заканчивается губоподобным выпячиванием, которое можно ошибочно принять за клапан. Анатомически при КПУ губчатое тело нормально развито, а при дивертикулах передней уретры оно сформировано не полностью [1257].

Сириноцеле

Железы Купера представляют собой две бульбоуретральные железы, расположенные с обеих сторон в толще мочеполовой диафрагмы, которые выделяют слизь перед эякуляцией в уретру на 1–2 см дистальнее наружного сфинктера. Сириноцеле представляет собой кистозное расширение этих желез. Этиология может быть врожденной (ретенционная киста интрауретральной части протока) или приобретенной (вследствие травмы или инфекции). Сириноцеле классифицируется как простое, без перфорации, с перфорацией и разрывом [1259]. Согласно более простой классификации, простое сириноцеле, сириноцеле с перфорацией и разрывом относят к открытому, а сириноцеле без перфорации – к закрытому типу. При закрытом типе редко наблюдаются обструктивные симптомы, а сириноцеле открытого типа выступает в роли дивертикула и приводит к постмиктурическому подкапыванию, а иногда вызывает обструкцию, если одна мембрана выступает в уретру [1260]. В отношении патофизиологии и лечения проще разделять сириноцеле на вызывающее и не вызывающее обструкцию [1261]. В зависимости от типа пациенты предъявляют жалобы на постмиктурическое подкапывание, выделения из уретры, ИМВП, боль в промежности, гематурию, обструктивное мочеиспускание, дизурию и задержку мочи. Диагноз устанавливается по данным антеградной и/или ретроградной уретрографии, при которой определяется кистозный дефект дистальнее предстательной железы. В случае сомнительного результата МЦУТ и восходящей уретрографии при планировании открытой реконструкции показано УЗИ и/или МРТ. Эндоскопическое вскрытие кисты при сириноцеле является эффективным методом, вне зависимости от наличия обструкции [1262]. При невозможности эндоскопического лечения показана открытая реконструкция.

Воротник Кобба

Воротник Кобба – это врожденная мембранозная стриктура бульбозного отдела уретры. Он отличается от врожденного КЗУ и не связан с семенным бугорком. Воротник Кобба может развиваться вследствие персистенции мочеполовой диафрагмы [1263]. На МЦУГ определяется сужение проксимальной части бульбозного отдела уретры со складками, идущими в проксимальном направлении, расширение задней уретры, выраженная шейка мочевого пузыря и другие признаки инфравезикальной обструкции. Лечение заключается в эндоскопическом рассечении; при использовании холдного ножа рецидивы развиваются реже, чем после электроинцизии [1264].

Атрезия/гипоплазия уретры

Атрезия уретры у мужчин представляет собой врожденную, полную обструкцию уретры, вызванную мембраной, которая, как правило, расположена на уровне дистальной части простатического отдела уретры. Уретра дистальнее этой точки обычно гипоплазирована, возможно из-за отсутствия мочеиспускания во внутриутробном периоде [1265]. Атрезия уретры связана с расширением мочевого пузыря, ПМР, гидронефрозом и дисплазией почек [1266]. В большинстве случаев фенотипические проявления аналогичны синдрому сливового живота. Для увеличения шансов на выживание плода показана антенатальная коррекция [1267]. В литературе описана прогрессивная аугментация путем дилатации передней уретры (PADUA), однако в большинстве случаев показана надлобковая деривация любого типа [1265, 1266].

Полипы задней уретры

Полипы задней уретры не вызывают антенатальный гидронефроз, но могут приводить к обструкции в более старшем возрасте. Они представляют собой полиповидные фиброэпителиальные образования на ножке, локализующиеся в задней уретре проксимальнее семенного бугорка. Полипы лежат на задней поверхности уретры, а их край достигает шейки мочевого пузыря. Обструкция связана со смещением полипа во время мочеиспускания в дистальном направлении [1268]. Пациенты предъявляют жалобы на дизурию, гематурию и обструктивные симптомы, например слабую струю мочи и периодические эпизоды задержки. Диагноз устанавливается по данным МЦУГ и/или УЗИ, но подтверждается при уретроцистоскопии. Как правило, проводится эндоскопическое удаление полипа. Полипы имеют доброкачественный характер, и в литературе не описано случаев рецидива [1269, 1270].

3.18.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению клапанов задней уретры

Резюме по данным литературы	УД
КЗУ – это одна из немногих врожденных аномалий мочевыводящих путей, опасных для жизни, которая развивается в период новорожденности	1b
Показания к антенатальному лечению зависят от результатов УЗИ, биохимического анализа мочи плода, количества амниотической жидкости и хромосомного статуса	4
Несмотря на оптимальное лечение, КЗУ могут приводить к развитию почечной недостаточности почти в 1/3 случаев	2b
Двусторонний гидроуретеронефроз и растянутый мочевой пузырь на УЗИ могут свидетельствовать о КЗУ; диагноз подтверждают с помощью МЦУГ	2b
Уровень креатинина >80 ммоль/л коррелирует с неблагоприятным прогнозом	2a
В отдаленном периоде примерно у 20% больных развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности вследствие первичной дисплазии почек и/или прогрессивного ухудшения состояния, связанного с дисфункцией мочевого пузыря. При условии нормализации функции мочевого пузыря трансплантация почки у таких больных безопасна и эффективна	2a

Рекомендации	УД	СР
УЗИ позволяет выявить КЗУ, но для подтверждения диагноза требуется МЦУГ	3	Сильная
Раздельную функцию почек оценивают при реносцинтиграфии с DMSA. Уровень креатинина представляет собой хороший прогностический маркер		Сильная
Установка везикоамниотического шунта для улучшения функции почек не показана	1b	Слабая
После дренирования мочевого пузыря и стабилизации состояния показана эндоскопическая абляция клапана	3	Сильная
Если ребенок слишком маленький для абляции клапана, вариантом дренирования мочевого пузыря может быть везикостомия		Сильная
Если дренирования мочевого пузыря недостаточно для улучшения функции ВМП и пациент остается нестабильным, показано отведение мочи на уровне ВМП		Сильная
Всем пациентам проводится пожизненное наблюдение в отношении функции мочевого пузыря и почек	3	Сильная

3.19. Редкие заболевания в детском возрасте

3.19.1. Пупочный свищ

3.19.1.1. Введение

Урахус представляет собой эмбриональную структуру, которая развивается в результате отделения аллантаоиса от вентральной клоаки. Аллантаоис появляется на 16-й день в виде тонкого, пальцевидного выпячивания из каудальной стенки желточного мешка, который расположен рядом с вентральной клоакой с одной стороны и пупком с другой стороны. После разделения мочеполовой перегородкой вентральная часть клоаки развивается в мочевой пузырь. Таким образом, мочевой пузырь изначально распространяется до пупка [1271]. При дальнейшем развитии по мере того, как мочевой пузырь опускается в малый таз, фиксация урахуса к пупку становится слабее, а апикальная часть урахуса постепенно сужается до небольшого фиброзно-мышечного тяжа к четвертому или пятому месяцу гестации. К рождению урахус полностью облитерируется с формированием срединной пупочной связки [1272–1274].

Урахус варьирует по длине от 3 до 10 см и имеет диаметр 8–10 мм, представляя собой трехслойную трубчатую структуру. Внутренний слой выстлан переходно-клеточным эпителием, средний состоит из соединительной ткани, а наружный мышечный является продолжением детрузора [1275].

Пупочный свищ образуется вследствие нарушения облитерации аллантаоиса, что приводит к таким аномалиям урахуса, как (1) синус урахуса, (2) киста урахуса, (3) пузырно-урахусовый дивертикул и (4) незаращение урахуса [1272, 1273, 1276]. Чаще всего аномалии урахуса протекают бессимптомно, но в ряде случаев пупочный свищ инфицируется или в более позднем возрасте развивается карцинома урахуса [1275, 1277].

3.19.1.2 Эпидемиология

Показатели встречаемости в литературе широко варьируют от очень редкого заболевания в старых публикациях до относительно распространенной проблемы в современных работах. По данным Robert и соавт., пупочный свищ выявляется у 61,7% детей младше 16 лет [1278]. Авторы также отметили снижение встречаемости пупочного свища с возрастом, что свидетельствует о физиологической регрессии. Stopak и соавт. объяснили этот рост повышением осведомленности среди педиатров и улучшением качества УЗИ, что позволило лучше диагностировать пупочный свищ [1279].

В старых клинических и аутопсийных исследованиях показатели были намного ниже. По данным Rubin, встречаемость незаращения урахуса составляет 1 случай на 7610, а кисты урахуса – 1 на 5000 [1280]. Nix и соавт. диагностировали три аномалии за 1 168 760 обращений в больницу, а Blichert-Toft и соавт. описали пять случаев пупочного свища на 40 000 пациентов [1281, 1282]. Показатели у мальчиков несколько выше, чем у девочек [1283, 1284].

Пропорция различных форм пупочного свища следующая: незаращение урахуса – 10–48%, киста урахуса – 31–34%, синус урахуса – 18–43% и дивертикул урахуса – 3–4% [1285, 1286].

3.19.1.3. Симптомы

При незаращении урахуса происходит постоянное или периодическое подтекание мочи из пупка, что приводит к образованию грануляций и эритемы у детей грудного возраста [1228]. Кисты урахуса обычно диагностируются (1) случайно или (2) при инфицировании, когда появляется боль в животе и гнойное отделяемое из пупка или рецидивные ИМВП, если киста дренируется в мочевой пузырь.

К самым частым симптомам относят грануляции, отделяемое и эритему пупка у грудных детей и боль в животе у детей старшего возраста [1285].

Другие симптомы при инфицировании пупочного свища включают высокую фебрильную температуру, боль в животе, ИМВП, расстройства мочеиспускания и/или пальпируемое образование в брюшной полости [1286–1290]. Дивертикул урахуса часто протекает бессимптомно и выявляется случайно при обследовании по другим причинам. Синус урахуса может опорожняться в мочевой пузырь или пупок, что обуславливает различную клиническую картину [1291]. Самыми частыми осложнениями аномалий урахуса остаются инфекционные [1292]. Тяжелая инфекция может привести к перитониту и сепсису. При посеве отделяемого из пупка обычно определяются *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *E. coli* [1293].

Другие врожденные аномалии

Ashley выявили у 17 из 46 детей симультанные аномалии, из которых самой частой был ПМР (n = 6) [1294]. Другие авторы описали сопутствующую патологию при персистенции пупочного свища, включая меатостеноз, гипоспадию, пупочную и паховую грыжу, крипторхизм, атрезию анального канала, омфалоцеле, обструкцию ЛМС и, чаще всего, ПМР [1284, 1295–1297].

3.19.1.4. Диагностика

В большинстве случаев при наличии жалоб тщательный сбор анамнеза и физикальное исследование позволяют подтвердить диагноз пупочного свища. Многим пациентам с этой целью также проводят УЗИ [1278], и лишь в отдельных случаях может потребоваться МРТ или КТ [1289]. Учитывая связь с другими врожденными аномалиями, иногда проводятся дополнительные исследования, например МЦУГ или цистоскопия. МЦУГ показана при ИМВП и выявлении на УЗИ патологии верхних мочевыводящих путей; метод не требуется для диагностики непосредственно пупочного свища [1298]. Тем не менее МЦУГ позволяет определить тип аномалии урахуса и выделить пациентов с риском ПМР.

3.19.1.5. Лечение

При симптоматическом течении пупочного свища стандартным подходом является хирургическое иссечение. В большинстве случаев оно выполняется в плановом порядке после купирования острого воспаления и инфекции.

Перед операцией обычно достаточно однократного введения антибиотика, например цефазолина внутривенно. При открытой операции используют доступ по Пфанненштилю, периумбиликальный или инфраумбиликальный доступ [1298, 1299]. Даже при наличии симптомов допустим более консервативный подход, особенно у детей младше 6 месяцев. Наблюдение и при необходимости антибактериальная терапия с рентгенологической оценкой выглядят безопасным подходом [1285, 1300, 1301]. По данным Dethlefs и соавт., его эффективность составляет 90% [1287], а Naiditch и соавт. описали успешное консервативное ведение 44 из 78 пациентов с симптомами [1290]. Недавно предложен лапароскопический доступ и показана его безопасность [1301–1303]. Хирургическое лечение имеет свои риски. Частота осложнений варьирует от 0 до 20%. Чаще всего развивается раневая инфекция [1279, 1287–1290, 1299]. Учитывая дополнительный риск анестезии у детей очень раннего возраста, следует крайне осторожно подходить к показаниям к хирургическому лечению [1304, 1305].

3.19.1.6. Морфология пупочного свища

В удаленном препарате может обнаруживаться воспаление или кистозная структура [1287]. У пациентов без симптомов в пупочном свище, вероятно, присутствуют такие же эпителиальные элементы, как у больных с симптомами [1289].

3.19.1.7. Рак урахуса

Считается, что аномалии урахуса повышают риск аденокарциномы мочевого пузыря у взрослых, встречаемость которой составляет 0,18 на 100 000 лиц ежегодно [1306]. Аденокарцинома урахуса составляет 0,1–0,3% всех злокачественных опухолей мочевого пузыря и 20–39% всех аденокарцином мочевого пузыря [1307]. Данная опухоль встречается очень редко, особенно учитывая, что до 62% детей в возрасте младше 16 лет имеют пупочный свищ [1278, 1308]. В исследовании Сорр и соавт. не выявлено связи между наличием симптомов пупочного свища и наличием/отсутствием эпителиальной ткани при морфологическом исследовании препарата. Авторы пришли к выводу, что симптомы пупочного свища имеют низкую прогностическую ценность в отношении злокачественного потенциала [1284].

При анализе около 65 000 пациентов Gleason и соавт. показали, что нужно удалить 5721 пупочный свищ, чтобы предотвратить 1 случай аденокарциномы [1306]. Учитывая, что для развития аденокарциномы требуется наличие эпителия, экстраполированный показатель «число пациентов, которых необходимо пролечить» составляет более 8000, поскольку почти в 30% пупочных свищей отсутствует эпителиальный компонент. Менее чем в 5% случаев рак урахуса имеет неэпителиальное происхождение, например саркома [1309]. Клинические проявления у взрослых отличаются от симптомов у детей: в исследовании Ashley и соавт., включавшем 130 пациентов, у 49% пациентов первым симптомом была гематурия, а в 27% – боль. У 51% больных была выявлена аденокарцинома, которая имела высокую степень злокачественности в 58% случаев. На момент диагностики у 20% пациентов были выявлены метастазы, а пятилетняя канцероспецифическая выживаемость составила 49% [1310]. Стаз мочи и провоцирование кристаллизации слизью и слущенным эпителием, по всей видимости, являются основными причинами малигнизации и формирования камней у взрослых. В настоящее время отсутствуют результаты длительного наблюдения пупочных свищей у детей и нет данных о том, что аномалии урахуса у детей повышают риск развития рака [1285, 1311].

3.19.1.8. Заключение

Пупочный свищ встречается чаще, чем описывалось ранее. В течение первых 6–12 месяцев жизни часто наблюдается его спонтанное закрытие. Иссечение симптоматического пупочного свища является эффективным и безопасным методом лечения с минимальным числом осложнений.

При этом большинству пациентов с простым и бессимптомным свищом операция не требуется, поскольку риск малигнизации практически отсутствует. Раннее вмешательство (в первые 6 месяцев жизни) показано только при стойком подтекании мочи или развитии абсцесса. Тактика лечения случайно выявленных свищей остается предметом дискуссий, и оно показано только при совместном принятии решения с пациентом и членами его семьи. Хотя хирургическое лечение имеет минимальный риск осложнений, его не нужно выполнять большей части бессимптомных пациентов из-за отсутствия необходимости удалять неэпителизированный пупочный свищ и невозможности прогнозировать, в каких случаях может произойти злокачественная трансформация [1312].

3.19.1.9. Рекомендации по лечению пупочного свища

Рекомендации	СР
При отсутствии эпителизации пупочного свища риск малигнизации низкий	Сильная
При бессимптомном и неспецифическом пупочном свище можно проводить консервативное лечение	Сильная
При пупочном свище, выявленном случайно при обследовании по поводу неспецифических симптомов, показано наблюдение, поскольку он может закрываться самостоятельно	Сильная
Пупочные свищи небольшого размера, особенно выявленные при рождении, могут считаться физиологическими	Сильная
Пупочные свищи у детей младше 6 месяцев, как правило, закрываются без хирургического лечения	Сильная
Наблюдение показано только при симптоматическом течении на протяжении 6–12 месяцев	Сильная
В литературе отсутствуют убедительные данные, что иссечение пупочного свища играет превентивную роль в развитии злокачественной опухоли	Сильная
Удаление пупочного свища открытым или лапароскопическим доступом показано только при наличии симптомов	Сильная
МЦУГ показана только при фебрильной ИМВП	Сильная

3.19.2. Папиллярные опухоли мочевого пузыря у детей и подростков (папиллярные переходноклеточные образования низкого злокачественного потенциала или переходно-клеточная карцинома)

3.19.2.1. Встречаемость

Папиллярные опухоли мочевого пузыря у детей и подростков встречаются крайне редко и отличаются от папиллярных опухолей у взрослых. Папиллярные образования наподобие «виноградной грозди» у детей младшего возраста чаще всего представляют собой рабдомиосаркому мочевого пузыря, которая не описывается в настоящих рекомендациях. У детей старшего возраста и подростков папиллярные опухоли, как правило, представлены папиллярными переходноклеточными образованиями низкого злокачественного потенциала (PUNLMP) [1313]. У детей с факторами риска, включая операции на мочевом пузыре и иммуносупрессивную терапию, также может развиваться нефрогенная аденома мочевого пузыря, имеющая папиллярный характер.

3.19.2.2. Различия и сходства папиллярных опухолей мочевого пузыря у детей и взрослых

Пол

Риск папиллярных образований мочевого пузыря в детском и молодом взрослом возрасте примерно в два раза выше у лиц мужского пола [1314].

3.19.2.3. Факторы риска

В большинстве случаев не определяется факторов риска.

3.19.2.4. Клиническая картина

Самым частым симптомом является гематурия; к другим проявлениям относят боль в животе, накопительные симптомы, включая учащенное мочеиспускание и дизурию, а иногда обструктивные симптомы [1314].

3.19.2.5. Диагностика и лечение

Методом выбора является УЗИ органов мочеполовой системы. Это прекрасный скрининговый инструмент, который позволяет во многих случаях точно диагностировать характер и локализацию образования. У детей и подростков УЗИ при наполненном мочевом пузыре обладает более высокой чувствительностью, чем у взрослых, из-за небольшого количества абдоминального жира и толщины мышц [1315]. При необходимости дифференцировать причину гематурии (патология почки или мочевого пузыря) можно оценить морфологию эритроцитов. Вышелоченные (измененные) эритроциты указывают на источник кровотечения в мочевом пузыре. Цитологическое исследование мочи имеет низкую диагностическую точность из-за низкой степени злокачественности образований у детей. При выявлении опухоли на методах визуализации показана цистоскопия с целью одновременной диагностики и лечения, а именно трансуретральной резекции. У детей цистоскопия проводится под общей анестезией [1316].

3.19.2.6. Гистологические варианты

Все образования у детей и подростков имеют папиллярный характер, и более 85% из них одиночные [1315]. Папиллярные опухоли мочевого пузыря у детей младше 12 лет имеют низкую степень злокачественности (неинвазивные, по классификации ВОЗ) [1317]. На основании этих данных морфологи пришли к выводу, что у детей и подростков папиллярные опухоли мочевого пузыря можно классифицировать как папиллярные переходно-клеточные образования низкого злокачественного потенциала (PUNLMP). Они не имеют цитологической атипии, или она выражена в минимальной степени. Этим PUNLMP отличаются от переходно-клеточного рака низкой степени злокачественности, в котором определяются атипия клеток, гиперхроматоз и фигуры митоза [1318].

3.19.2.7. Дополнительное лечение

У детей применяются митомицин С и БЦЖ-терапия, но данные по их эффективности отсутствуют из-за редкой встречаемости опухолей, особенно высокой степени злокачественности [1314]. Основываясь на имеющихся публикациях, детям не рекомендуется проводить инстилляции.

3.19.2.8. Прогноз, рецидив и наблюдение

Прогноз у детей считается хорошим. Частота рецидива опухолей у детей и подростков составляет 8–15% [1313–1315]. Среднее время до рецидива в различных публикациях варьирует от 11 до 29 месяцев. Хотя описаны рецидивы через 90 месяцев после первичного диагноза, у 64% пациентов они развиваются в течение первого года [1314]. В ряде случаев рецидивы могут быть довольно агрессивными [1315].

Схема наблюдения основана на протоколах для папиллярных опухолей мочевого пузыря у взрослых. Наблюдение детей и подростков с PUNLMP рекомендуется проводить вначале с коротким интервалом, каждые 3–6 месяцев в течение года, а далее ежегодно. Обследование включает общий анализ мочи для исключения гематурии и УЗИ при наполненном мочевом пузыре. В случае макрогематурии показано срочное обследование. При полном удалении опухоли во время первой операции стандартная цистоскопия не требуется, но она показана детям и подросткам с высоким риском рецидива или при подозрении на рецидив на УЗИ [1315]. Точная длительность наблюдения не определена, но рабочая группа рекомендует период не менее 5 лет.

Воспалительные миофибробластные опухоли мочевого пузыря встречаются редко – в литературе опубликовано около 200 случаев [1319, 1320]. При этом 25% из них описаны у детей с медианой возраста при диагностике 7,5 лет и медианой размера опухоли 5,5 см. Гендерные различия по встречаемости отсутствуют [1321]. Как правило, опухоли имеют доброкачественный характер, хотя и описаны единичные случаи малигнизации [1322]. Большинству пациентов проводится хирургическое лечение, в основном трансуретральная резекция, но в ряде случаев может потребоваться резекция мочевого пузыря [1321, 1323]. Также возможно консервативное ведение [1324]. Для исключения злокачественной опухоли, например рабдомиосаркомы, показано гистологическое исследование. К настоящему времени не описано ни одного рецидива у детей. Учитывая злокачественный потенциал и несколько рецидивов у взрослых пациентов, рекомендуется проводить наблюдение, как при папиллярных опухолях мочевого пузыря.

Эозинофильный цистит

Хотя данное воспалительное заболевание хорошо описано у взрослых, оно редко встречается в детской популяции – к настоящему времени известно менее чем о 100 случаях [1325]. Его эти-

ология остается неизвестной, но считается связанной с IgE-опосредованной миграцией эозинофилов в стенку мочевого пузыря с последующей дегрануляцией тучных клеток. Эозинофильный цистит может развиваться после приема определенных препаратов, включая антибиотики пенициллинового ряда, химиотерапевтические средства (циклофосфамид и митомицин), и на фоне длительной катетеризации мочевого пузыря [1326, 1327]. В отличие от взрослых, у детей наблюдается преобладание мужского пола. Средний возраст дебюта составляет 7 лет, однако заболевание может наблюдаться и в подростковом возрасте, даже при наличии расстройств мочеиспускания [1325, 1328].

Чаще всего клинические проявления включают дизурию, учащенное мочеиспускание, urgency и недержание мочи, которые могут напоминать ИМВП [1329]. Кроме того, описаны гематурия, болезненность в надлонной области и системные симптомы. Также может встречаться клиника обструкции вследствие сдавления мочеточника образованием мочевого пузыря с развитием уретерогидронефроза, появление образования в надлонной области у детей грудного возраста и расстройства мочеиспускания [1325, 1328, 1330].

Хотя эозинофильный цистит связан с аллергией, только в трети случаев описано сочетание с другими аллергическими заболеваниями, и лишь у половины пациентов определяется выраженная эозинофилия или эозинофилурия. Диагноз зачастую устанавливается с задержкой, поскольку симптомы напоминают другие, более частые заболевания, включая ИМВП и расстройства мочеиспускания. Большинству пациентов выполняются методы визуализации, например УЗИ, МЦУГ, КТ и МРТ, на которых отсутствуют патогномоничные признаки. К характерным изменениям относят утолщение стенки мочевого пузыря или наличие образования. Важно проводить дифференциальную диагностику с рабдомиосаркомой. Подозрение на эозинофильный цистит может быть вызвано сохранением симптомов на фоне стандартной терапии. Диагноз устанавливается при гистологическом исследовании биоптатов. При микроскопии в острой фазе заболевания выявляется эозинофильная инфильтрация собственной пластинки и мышечного слоя. Критерием является более 25 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении [1325, 1328, 1330]. Лечение не стандартизировано; очевидно, что необходимо удалять возможные аллергены. В литературе описаны случаи самостоятельного излечения.

Как правило, проводится эмпирическая терапия кортикостероидами, антибиотиками, антимускариновыми и антигистаминными препаратами, наряду с циклоспорином А, которые в большинстве случаев приводят к устранению симптомов. При ограниченном образовании, которое сохраняется на фоне лечения, можно выполнить резекцию мочевого пузыря. Стандартных рекомендаций по наблюдению не разработано, хотя оно представляется целесообразным, поскольку рецидивы встречаются примерно в трети случаев [1325, 1328].

Нефрогенная аденома

Нефрогенная аденома у детей представляет собой редкое доброкачественное заболевание, которое обычно развивается у пациентов с операциями в анамнезе или на фоне хронического воспаления в мочевыводящих путях [1331]. Чаще всего такой доброкачественный пролиферативный процесс локализован в мочевом пузыре. Нефрогенная аденома значительно чаще встречается у девочек (5:1). Точный патогенез не установлен. Предполагается, что хроническое повреждение приводит к метаплазии уротелия. Согласно последним исследованиям, источником могут быть клетки почечных канальцев, которые слущиваются, мигрируют, имплантируются и пролиферируют в слизистой [1332]. Хотя нефрогенная аденома может развиваться одновременно с раком мочевого пузыря, не описано случаев диагностики рака у больных с ранее выявленной нефрогенной аденомой. Важное значение имеют операции на мочевом пузыре в анамнезе, например аугментация или наличие хронического воспаления или раздражения [1333]. Образования как правило развиваются в областях, склонных к хроническому повреждению при катетеризации. Другие факторы риска включают травму, иммуносупрессию и лучевую терапию. К клиническим проявлениям относят гематурию и накопительные симптомы, а при цистоскопии определяется папиллярное/полиповидное образование. Описана высокая частота рецидива – до 80% в течение 4 лет [1331]. Окончательный диагноз устанавливается при морфологическом исследовании биоптатов. Лечение включает трансуретральную резекцию, которую часто приходится выполнять повторно, а также открытую резекцию мочевого пузыря. Опять же, стандартные рекомендации по наблюдению не разработаны, но рекомендуется проводить цистоскопию, особенно у пациентов с аугментацией мочевого пузыря, которая является фактором риска рецидива [1333].

Резюме по данным литературы	УД
В большинстве случаев у детей отсутствуют факторы риска опухолей мочевого пузыря	3
В литературе не опубликовано данных по внутрипузырной терапии при опухолях мочевого пузыря у детей и подростков	4
У детей с папиллярными опухолями мочевого пузыря хороший прогноз	3
Воспалительные миофибробластные опухоли мочевого пузыря, как правило, имеют доброкачественный характер	3
Эозинофильный цистит у детей связан с другими аллергическими заболеваниями только в трети случаев, а у половины пациентов определяется выраженная эозинофилия или эозинофилия	4
Диагноз зачастую устанавливается с задержкой, поскольку симптомы напоминают другие, более частые заболевания, включая ИМВП и расстройства мочеиспускания	4
Диагноз эозинофильного цистита у детей устанавливается при гистологическом исследовании биоптатов	4
Эмпирическая терапия кортикостероидами, антибиотиками, антимускариновыми и антигистаминными препаратами, наряду с циклоспорином А, в большинстве случаев приводят к устранению симптомов	4
Стандартных рекомендаций по наблюдению не разработано, хотя оно представляется целесообразным, поскольку рецидивы встречаются примерно в трети случаев	4
Нефрогенная аденома у детей представляет собой редкое доброкачественное заболевание, которое обычно развивается у пациентов с операциями в анамнезе или на фоне хронического воспаления в мочевыводящих путях	4
К клиническим проявлениям относят гематурию и накопительные симптомы, а при цистоскопии определяется папиллярное/полиповидное образование	4
Окончательный диагноз устанавливается при гистологическом исследовании биоптатов	4
Лечение включает трансуретральную резекцию, которую часто приходится выполнять повторно, а также открытую резекцию мочевого пузыря	4
Нефрогенная аденома часто рецидивирует, поэтому требуется регулярное наблюдение	4

Рекомендации	СР	
УЗИ является методом первой линии в диагностике опухолей мочевого пузыря у детей	3	Сильная
Цистоскопия показана при подозрении на опухоль мочевого пузыря по данным методов визуализации с целью диагностики и лечения	3	Сильная
После гистологического подтверждения необходимо выполнить резекцию воспалительной миофибробластной опухоли мочевого пузыря	4	Слабая
Наблюдение проводится каждые 3–6 месяцев в течение первого года и далее как минимум ежегодно в течение не менее 5 лет. Объем обследования включает общий анализ мочи и УЗИ	4	Слабая
При длительном сохранении нарушений мочеиспускания и отсутствии эффекта от стандартной терапии следует исключить эозинофильный цистит	4	Сильная
Первым шагом в лечении эозинофильного цистита служит удаление возможных аллергенов	4	Сильная
При эозинофильном цистите проводится лекарственная терапия, включая кортикостероиды, антибиотики, холиноблокаторы и антигистаминные препараты, наряду с циклоспорином А	4	Слабая
При нефрогенной аденоме показана трансуретральная или открытая резекция	4	Сильная
Пациентам с нефрогенной аденомой, ранее перенесшим аугментацию мочевого пузыря, требуется регулярный эндоскопический контроль	4	Слабая

3.19.3. Редкие заболевания полового члена

Образования полового члена у детей встречаются редко, но являются важной частью детской урологической практики. Чаще всего выявляются кистозные образования, далее идут сосудистые мальформации и нейрогенные опухоли [1334]. Опухоли мягких тканей наружных половых органов относятся к редкой патологии, но они также описаны у детей и могут иметь злокачественный характер [1335].

3.19.3.1. Кистозные образования

Эпидермальные кисты представляют собой самые частые кистозные образования половых органов, которые также могут появляться в любом месте на теле мужчин и женщин; при поражении полового члена чаще всего они располагаются на стволе и имеют размер от 0,1 до 1 см. Выстилающий кисту эпителий содержит кератин. Кисты безболезненны и могут определяться после обрезания в любой возрастной группе. Хирургическое лечение показано в основном по косметическим причинам или при появлении симптомов (нагноение). Для профилактики рецидива необходимо удалять кисту без вскрытия [1336].

Мукоидные кисты полового члена являются симптомом парамеатальной кисты или генитально-промежностной кисты срединного шва; они располагаются по средней линии и развиваются из эктопической слизистой уретры. Содержимое кисты имеет слизистый характер. Кисты могут выявляться при рождении, но чаще всего диагностируются в подростковом или взрослом возрасте. Как правило, они локализируются на вентральной поверхности вокруг головки и протекают бессимптомно. Хирургическое лечение показано по косметическим, функциональным причинам или при появлении симптомов [1337].

Кисты срединного шва развиваются из-за неполного закрытия генитальной складки во время эмбриогенеза; они часто диагностируются в возрасте до 10 лет, но могут выявляться позднее, поскольку обычно протекают бессимптомно [1338]. Кисты могут иметь одну или несколько камер. Средний размер составляет 0,8 см, однако описаны кисты размером более 2 см [1339]. Центр кисты расположен в дерме, и они не соединяются с уретрой или эпидермисом. Гистологически выделяют четыре типа кист: уретральный (выстлан эпителием, напоминающим переходо-клеточный; 55% случаев), эпидермоидный, железистый и смешанный. На фоне консервативного лечения они могут самостоятельно регрессировать или оставаться без изменений. Аспирация кист сопровождается высоким риском рецидива, поэтому методом выбора является хирургическое иссечение. Хотя в большинстве случаев кисты полового члена протекают бессимптомно, они могут нагнаиваться, что сопровождается болью и болезненностью при пальпации. Другие проявления включают изъязвления, разрыв и обструкцию мочевыводящих путей, если кисты расположены близко к меатусу. Учитывая эти факты и косметические аспекты, большинство пациентов и родителей выбирают хирургическое лечение.

Смегмальные кисты, или жемчужины, входят в дифференциальный диагноз кист срединного шва; они представляют собой скопление смегмы в пространстве под крайней плотью у мальчиков, которым не проводилось обрезание. Как правило, они регрессируют самостоятельно [1340].

Дермоидные кисты – врожденные бессимптомные плотные одиночные подкожные кистозные образования, часто образующиеся в области венечной борозды с вовлечением крайней плоти. Морфологически они содержат потовые и сальные железы с элементами волос и плоского эпителия. На головке могут появляться эпидермоидные кисты; они имеют доброкачественный характер и, как правило, диагностируются при послеоперационном морфологическом исследовании.

3.19.3.2. Сосудистые мальформации

В 1999 г. Ramos предложил классифицировать сосудистые образования полового члена как гемангиомы и сосудистые мальформации [1341]. Гемангиомы быстро развиваются при рождении и медленно подвергаются инволюции; к ним также относятся пиогенные гранулемы, которые представляют собой доброкачественные разрастания кожных капилляров в условиях хронического раздражения [1334]. Цикл роста инфантильной гемангиомы разделяют на раннюю и позднюю пролиферативные стадии, после которых идет фаза медленной инволюции с завершением роста к девяти месяцам [1342]. В настоящее время препаратом первой линии для лечения инфантильных гемангиом является пропранолол. Точный механизм действия не изучен, но среди прочего он может включать ингибирование ангиогенеза и вазоконстрикцию. Дозировка варьирует в пределах 1,5–2,5 мг/кг. Препарат назначают на 12–18 месяцев, после чего постепенно активно или пассивно снижают дозу для снижения риска повторного роста [1342]. Повторный рост после терапии пропранололом чаще встречается при глубоких гемангиомах, которые встречаются в 38% случаев и, несмотря на консервативное лечение, требуют местной терапии, например топического тимолола, импульсного лазера на красителе или инъекции стероидов. По данным оценки фотографий с помощью ВАШ, медиана улучшения через 12 месяцев составляет 81% (70–90%).

Сосудистые мальформации – это врожденные изменения капилляров, лимфатических и венозных (с низким кровотоком) или артериальных/артериовенозных (с высоким кровотоком) сосудов, которые медленно увеличиваются по мере роста ребенка. К мальформациям относятся гломусные опухоли, представляющие собой первичные врожденные артериовенозные шунты, кото-

рые развиваются из терморегуляторных гломусных телец (мальформации с высоким кровотоком). Гломусные опухоли полового члена могут появляться на головке, теле или в виде периуретрального образования, иногда сопровождающегося гломусными опухолями пальцев и стоп [1343]. Они обычно протекают бессимптомно или могут вызывать приапизм, дрожь и боль в промежности. Гломусные опухоли имеют доброкачественный характер, несмотря на полиморфизм ядер высокой степени. Сосудистые мальформации также обычно доброкачественные. К методам лечения относятся лазерная, склеротерапия или иссечение. В частности, гломусные опухоли требуют хирургического лечения и наблюдения из-за риска рецидива при неполной резекции [1344].

3.19.3.3. Нейрогенные образования

Нейрофиброма полового члена представляет собой крайне редкую опухоль, развивающуюся из периневральных клеток и клеток Шванна. Она обычно встречается у пациентов с признаками системного нейрофиброматоза или синдромом фон Реклингхаузена [1345]. Эффективным методом лечения является радикальное удаление [1334]. У мальчиков сотягощенным семейным анамнезом по нейрофиброматозу описаны редкие случаи злокачественных шванном полового члена, возможно развивающихся при малигнизации доброкачественных нейрофибром. Такой тип злокачественной дегенерации нейрофиброматоза наблюдается у 5–16% детей [1345]. В этой связи пациентам требуется длительное наблюдение, учитывая риск рецидива, появления новой опухоли и малигнизации.

3.19.3.4. Опухоли мягких тканей полового члена

Мезенхимальные опухоли наружных половых органов встречаются редко, и для дифференциации доброкачественных и злокачественных образований требуется хирургическое лечение. С целью подтверждения радикального характера операции проводится тщательное морфологическое исследование, по результатам которого возможна адъювантная терапия или наблюдение [1335].

Клиническая картина обычно представлена образованием полового члена эластической консистенции, безболезненным при пальпации. УЗИ позволяет описать характеристики образования, но не имеет диагностической ценности, поскольку дает возможность только исключить инвазию в уретру при близком расположении опухоли [1335]. В таких случаях показана только эксцизионная биопсия. При выявлении агрессивных злокачественных вариантов может потребоваться более широкая резекция.

Фибросаркома представляет собой редкую опухоль мягких тканей, не относящуюся к рабодимосаркоме, которая развивается из фиброзной ткани. Инфантильная форма фибросаркомы встречается редко, а поражение полового члена у детей наблюдается еще реже. После хирургического лечения у детей прогноз благоприятный и отдаленные показатели выживаемости в спорадических случаях составляют 90% [1346]. Миофиброма является доброкачественным врожденным образованием, которое развивается в виде одиночной опухоли или при миофиброматозе, наряду со множественными опухолями мягких тканей. Для морфологической диагностики показано хирургическое иссечение [1335].

Первичные тератомы полового члена представляют собой крайне редкий подтип врожденных ГОЯ, и они обычно локализируются подкожно и не имеют клинических проявлений. На УЗИ в режиме Доплера в них отсутствует кровоток [1347]. Такие образования требуют агрессивного хирургического лечения, учитывая их непредсказуемое биологическое поведение и резистентность к химиотерапии. Зрелые тератомы имеют доброкачественный характер, но незрелые или даже смешанные тератомы с незрелыми компонентами могут малигнизироваться, рецидивировать и метастазировать.

3.19.3.5. Лимфедема полового члена

Лимфедема у взрослых обычно развивается вторично к злокачественным опухолям или инфекционным заболеваниям, нарушающим лимфатический отток. В детской возрастной группе лимфедема, как правило, носит первичный характер и встречается очень редко. Показатели в возрасте до 20 лет составляют 1,2 на 100 000 лиц [1348]. Область гениталий поражается лишь в небольшом проценте случаев. Вне зависимости от этиологии неэффективный лимфатический дренаж приводит к накоплению подкожной лимфатической жидкости, которая вызывает тканевой отек и воспаление. Это в свою очередь стимулирует отложение жировой ткани и фиброз, усугубляя отечность. Со временем отечные ткани становятся подвержены инфекции, на коже появляются хронические изменения и косметические дефекты [1349]. Кроме того, при лимфедеме половых органов могут развиваться такие осложнения, как фимоз, гематурия, кровотечение, инфравезикальная обструкция, боль, дизурия, лимфорея и тяжелый психологический стресс из-за деформации [1350, 1351].

В самой крупной когорте мальчиков с отеком половых органов первичная лимфедема была диагностирована в 92% случаев, из которых у 25% пациентов был отягощенный семейный анамнез или специфические синдромы, например синдром Нунана, лимфедема-дистихиаз или болезнь Милроя [1350]. Вторичная лимфедема половых органов у детей описана после операций на паховой области и при неказеозном гранулематозном лимфангите, характерном для метастатической болезни Крона [1350–1352]. Средний возраст развития составляет $4,5 \pm 6,3$ года; 61% случаев наблюдаются в грудном, 13% – в детском, а 26% – в подростковом возрасте. При этом у 72% пациентов развивается отек полового члена и мошонки, у 24% – только мошонки и лишь в 4% случаев отек ограничен только половым членом. У двух третей больных имеется сопутствующий отек нижних конечностей [1350].

К настоящему времени не достигнуто консенсуса по объему обследования. Как правило, достаточно сбора анамнеза и физикального исследования (включая семейный анамнез). В качестве подтверждающего метода можно выполнить лимфосцинтиграфию, которая более информативна при отеке конечностей, чем половых органов, поскольку во втором случае трудно интерпретировать результаты [1350]. УЗИ является неспецифическим методом, но ряд авторов рекомендуют исключать вторичную лимфедему путем оценки проходимости подвздошных сосудов и нижней полой вены [1353]. МРТ позволяет исключить другие диагнозы, например аномалии развития венозных или лимфатических сосудов [1350].

Консервативное лечение является общепринятым подходом первой линии и заключается в компрессионной терапии для уменьшения и профилактики дальнейших отеков. С этой целью можно использовать компрессионные чулки и нижнее белье. Кроме того, важное значение имеют тщательное наблюдение и защита кожи от мацерации и инфекции [1350, 1353].

Компрессионная терапия менее эффективна при отеках половых органов, чем нижних конечностей, особенно у растущих детей. При неэффективности консервативного лечения, и особенно при наличии симптомов или функциональных нарушений, показано хирургическое лечение. Оно может заключаться в обрезании, если поражена крайняя плоть, или иссечении пораженной кожи и подкожных тканей с изменением структуры и контура для получения оптимального косметического результата. В ряде случаев требуется полное иссечение кожи с пластикой трансплантатом [1350–1353]. Хирургическое лечение может быть технически сложным и показано только пациентам с выраженными симптомами. Осложнения включают рецидив, сохранение лимфореи, гематому, инфекцию и плохой косметический результат [1348, 1353, 1354].

Резюме по данным литературы	УД
Чаще всего образования полового члена у детей имеют кистозный характер, далее идут сосудистые мальформации и нейрогенные опухоли	3
При нейрофиброме требуется длительное наблюдение из-за риска рецидива, образования новых опухолей и малигнизации	3
Мезенхимальные опухоли встречаются редко. Для дифференциации злокачественных и доброкачественных образований требуется хирургическое иссечение	3

Рекомендации	СР
Показания к хирургическому удалению кистозных образований полового члена включают косметические причины и наличие симптомов (нагноение)	Слабая
В настоящее время пропранолол является препаратом первой линии в лечении инфантильных гемангиом	Сильная
При лимфедеме полового члена консервативное лечение является методом первой линии	Слабая
При наличии симптомов или функциональных нарушений пациентам с лимфедемой полового члена может потребоваться хирургическое лечение	Слабая

3.20. Травма в детской урологии

Травма представляет собой ведущую причину заболеваемости и смертности у детей, вызывая больше летальных исходов, чем все другие причины [1355]. Около 3% детей обращаются в детские травматологические отделения, в том числе с поражением органов мочеполовой системы [1356]. Они могут включать тупую травму при падении с высоты, при дорожно-транспортных происшествиях, спортивные травмы, повреждения при драке или сексуальное насилие, а также проникающие ранения, обычно связанные с падением на острые предметы, огнестрельным или ножевым ранением.

3.20.1. Травма почки у детей

3.20.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

При тупой травме живота чаще всего повреждается почка, на которую приходится около 10% всех тупых травм живота [1355].

Из-за особенностей анатомии дети чаще, чем взрослые, получают травму почки после тупых повреждений. По сравнению со взрослыми в детском возрасте она имеет больший размер по отношению ко всему телу и, как правило, сохраняет дольчатое строение, поэтому тупая травма чаще приводит к локальному разрыву паренхимы. Почка у детей меньше защищена, чем у взрослых, в связи с меньшим количеством периренального жира, более слабыми мышцами брюшного пресса, менее выраженной оссификацией и намного более эластичной и податливой грудной клеткой [1357].

Тупая травма почки обычно происходит при резком торможении, особенно при спортивной травме, падении с высоты и контакте с тупыми предметами. Замедление или разможнение приводит к контузии, разрыву или отрыву менее защищенной паренхимы почки.

3.20.1.2. Классификация

Травмы почки классифицируют по шкале Американской ассоциации хирургов-травматологов (табл. 7) [1358].

Таблица 7. Классификация травм почки по шкале травмы почки Американской ассоциации хирургов-травматологов [1358]

Степень	Тип повреждения	Описание
I	Контузия	Микро- или макрогематурия
	Гематома	Отсутствие изменений при диагностических методах
II	Гематома	Подкапсульная гематома без тенденции к увеличению
	Разрыв	Разрыв коркового вещества менее 1,0 см
III	Разрыв	Разрыв коркового вещества более 1,0 см без разрыва чашечно-лоханочной системы
IV	Разрыв	Разрыв коркового вещества, мозгового вещества и чашечно-лоханочной системы
	Сосудистое	Повреждение сосудов
V	Разрыв	Полный разрыв почки
	Сосудистое	Отрыв ворот почки

3.20.1.3. Диагностика

У детей, которые получили тупую травму живота, можно прогнозировать повреждение почки по данным анамнеза, физикального исследования и лабораторным изменениям. Травма почки может сопровождаться болезненностью при пальпации живота или поясничной области, переломом нижних ребер, отростков или ножек позвонков, контузиями и ссадинами на теле и гематурией.

3.20.1.3.1. Гематурия

Гематурия является достоверным симптомом. При тяжелых травмах почки в 65% случаев развивается макрогематурия, в 33% – микрогематурия и только в 2% случаев она отсутствует [1359].

Рентгенологическое обследование детей с подозрением на травму почки остается спорным вопросом. В некоторых клиниках диагностика травмы почки основана на наличии гематурии, с пороговым показателем 50 эритроцитов в поле зрения при большом увеличении. Хотя данный порог может быть достоверным для значимой микрогематурии при травме, получено много данных о серьезных повреждениях почки с незначительной микрогематурией или без нее [1360]. В этой связи при определении алгоритма диагностики и показаний к методам визуализации необходимо учитывать все клинические аспекты, включая анамнез, физикальное исследование, наличие сознания, общее клиническое состояние и лабораторные показатели.

3.20.1.3.2. Артериальное давление

Важно понимать, что дети в отличие от взрослых способны поддерживать артериальное давление даже при гиповолемии благодаря эластичности сосудистого русла и сердечным механизмам компенсации [1361]. Поскольку артериальное давление не является достоверным прогностическим фактором травмы почки у детей, в некоторых центрах рекомендуется проводить визуализацию мочевыводящих путей после тяжелой травмы живота у детей при гематурии любой степени.

3.20.1.3.3. Выбор метода визуализации

В настоящее время КТ является оптимальным методом визуализации травмы почек у детей. КТ представляет собой краеугольный камень в стадировании тупых травм почки, особенно при оценке тяжести травмы.

Следует отметить, что КТ выполняется достаточно быстро и, как правило, требует введения контрастного вещества. Для определения экстрavasации необходимо сделать вторую серию снимков, поскольку первая серия обычно заканчивается через 60 секунд после введения контраста и не позволяет визуализировать затеки. При острой травме в качестве скрининга и для динамического наблюдения можно использовать УЗИ, хотя его ценность при первичном обследовании ограничена. Если КТ недоступна, стандартная экскреторная урография выглядит хорошей альтернативой. Она превосходит по диагностической ценности УЗИ, но уступает КТ.

3.20.1.4. Лечение

В современных условиях лечение травмы должно проводиться многопрофильной командой, которая включает педиатра, реаниматолога, хирурга, уролога и при необходимости других специалистов.

Стандартным подходом в лечении тупых травм почки стало консервативное лечение с постельным режимом, приемом жидкости и динамическим наблюдением. Даже при повреждении почки высокой степени консервативный подход эффективен и рекомендуется при стабильном состоянии. Такая тактика требует тщательного наблюдения, повторного выполнения КТ и динамической оценки общего состояния. С целью оценки экстрavasации рекомендуется выполнить качественное КТ-исследование с отсроченными снимками, чтобы не потребовалось повторять исследование. При травме II степени и выше и стабильном состоянии пациента показано динамическое наблюдение. Через 48–72 часа следует выполнить УЗИ, а при необходимости повторить КТ [1362]. Результаты систематического обзора поддерживают консервативное лечение детей с тупой травмой почки высокой степени. В настоящее время хирургическое лечение показано только при нестабильной гемодинамике. Малоинвазивные методы включают ангиоэмболизацию, стентирование и чрескожное дренирование (по показаниям) [1363]. Абсолютные показания к операции включают продолжающееся кровотечение в расширяющуюся или неограниченную гематому. К относительным показаниям относятся выраженная экстрavasация мочи и большой объем поврежденной ткани почки [1364]. Авторы метаанализа представили следующие рекомендации: (1) при стабильной гемодинамике детям с тупой травмой почки любой степени настоятельно рекомендуется консервативное лечение вместо хирургического; (2) при стабильной гемодинамике у детей с травмой почки высокой степени (III–V по классификации AAST) при продолжающемся или отсроченном кровотечении настоятельно рекомендуется ангиоэмболизация вместо ревизии; и (3) детям с травмой почки необходимо периодически измерять артериальное давление в течение длительного времени для диагностики артериальной гипертензии [1365]. Следует отметить, что в литературе нет данных по отдаленному риску развития артериальной гипертензии.

3.20.1.5. Рекомендации по диагностике и лечению травмы почки у детей

Рекомендации	СР
Всем детям с тупой или проникающей травмой и гематурией любой степени показаны методы визуализации, особенно при травме с резким торможением, прямом ударе в поясничную область или падении с высоты	Сильная
С целью диагностики и стадирования травмы почки показано быстрое спиральное КТ-сканирование	Сильная
В большинстве случаев травму почки можно вести консервативно	Сильная
Абсолютные показания к хирургическому вмешательству включают нестабильность гемодинамики и травму почки V степени	Сильная

3.20.2. Травма мочеточника у детей

Травма мочеточника встречается редко, поскольку он хорошо защищен – верхний отдел прикрыт близко расположенным позвоночником и околопозвоночными мышцами, а нижний отдел проходит за тазовыми костями. Кроме того, мочеточник имеет небольшой диаметр, хорошую эластичность и подвижность. Это объясняет тот факт, что повреждение мочеточника чаще возникает при проникающей травме, чем при тупой [1366]. Поскольку мочеточник – это единственный проводник мочи от почки к мочевому пузырю, любая травма угрожает функции почки.

3.20.2.1. Диагностика

Учитывая отсутствие классических симптомов травмы мочеточника, важно проводить тщательное обследование с использованием различных методов визуализации. К сожалению, первичные диагностические методы, включая экскреторную урографию и КТ-сканирование, не обладают необходимой информативностью. В исследовании 11 разрывов лоханочно-мочеточникового сегмента показано, что в 72% случаев на экскреторной урографии не было изменений или они не позволяли установить диагноз [1366]. Диагностическую точность КТ можно улучшить путем выполнения отсроченных снимков через 10 минут после введения контраста [1367]. Самым чувствительным методом является ретроградная пиелография.

В редких случаях диагностика проводится через несколько дней после травмы, когда мочевой затек вызывает боль в боку и животе, тошноту и фебрильную температуру.

Поскольку симптомы зачастую не позволяют установить диагноз, важно помнить о возможном нераспознанном повреждении мочевыводящих путей после тупой травмы живота у детей.

3.20.2.2. Лечение

Первичную пластику во время ревизии органов брюшной полости проводят в редких случаях. Методом выбора являются малоинвазивные операции, особенно учитывая тот факт, что многие повреждения мочеточника диагностируются с опозданием. В таких случаях эффективны установка нефростомы, чрескожное дренирование мочевого затека или стентирование мочеточника [1368]. Если эндоскопическое лечение невозможно, после первичной пластики частичного разрыва мочеточника необходимо установить стент. Тактика при полном разрыве, отрыве мочеточника или его размождении зависит от степени и локализации повреждения. При достаточной длине здорового мочеточника можно выполнить первичный уретероуретероанастомоз. Если его выполнение невозможно, при травме дистального отдела проводится подшивание мочевого пузыря к поясничной мышце, операция Боари или даже нефропексия. Варианты лечения при травмах проксимального отдела включают трансуретероуретероанастомоз, аутоотрансплантацию или замещение мочеточника сегментом кишечника или аппендиксом [1369].

3.20.2.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочеточника у детей

Рекомендации	СР
При подозрении на травму мочеточника показана ретроградная пиелография	Сильная
Методом выбора является эндоскопическое лечение, включая стентирование, чрескожное дренирование уриномы или установку нефростомы	Слабая

3.20.3. Травма мочевого пузыря у детей

Мочевой пузырь у детей защищен в меньшей степени, чем у взрослых, поэтому он чаще подвергается травме, особенно при наполнении, что связано со следующими факторами:

- мочевой пузырь расположен выше в брюшной полости и выступает над тазовыми костями;
- передняя брюшная стенка создает слабую мышечную защиту;
- в тазу и брюшной полости вокруг мочевого пузыря меньше жировой клетчатки, которая амортизирует травму.

Тупая травма – самая частая причина серьезного повреждения мочевого пузыря. У взрослых травма мочевого пузыря обычно связана с переломом костей таза. У детей такой тип травмы встречается реже, поскольку мочевой пузырь расположен выше тазового кольца. В крупном проспективном исследовании показано, что только у 57% детей с переломом костей таза произошло повреждение мочевого пузыря по сравнению с 89% взрослых [1370].

3.20.3.1. Диагностика

Характерные признаки травмы мочевого пузыря включают боль и болезненность при пальпации в надлонной области, невозможность осуществить мочеиспускание и макрогематурию (95% случаев). Разрыв мочевого пузыря выявляется у 45% пациентов с переломом костей таза и макрогематурией [1371].

В некоторых случаях диагностика травмы мочевого пузыря вызывает сложности. Для визуализации проводят стандартную рентгенографию или КТ при наполненном мочевом пузыре и после опорожнения. Оптимальные результаты дает ретроградное наполнение через катетер. Несмотря на развитие КТ, для точной диагностики повреждения мочевого пузыря должен быть наполнен [1372].

Тупую травму мочевого пузыря разделяют следующим образом:

- контузия с повреждением слизистой мочевого пузыря или детрузора, без нарушения целостности стенки или экстравазации, или
- разрывы, которые могут быть внутри- и внебрюшинными.

Из-за расположения мочевого пузыря и сильного повышения давления при травме у детей чаще встречаются внутрибрюшинные разрывы. В этих случаях травма происходит в самой слабой точке, в верхушке. Внебрюшинные разрывы возникают в нижней половине мочевого пузыря и почти всегда связаны с переломом костей таза. На цистограмме определяется экстравазация в околопузырную клетчатку в виде языков пламени, а затек контраста ограничен тазом.

3.20.3.2. Лечение

Контузия обычно сопровождается гематурией различной степени, и ее лечение заключается в установке уретрального катетера.

3.20.3.2.1. Внутрибрюшинные разрывы мочевого пузыря

Общепринятое лечение внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря включает открытую ревизию и ушивание дефекта. Для послеоперационного дренирования обязательно необходимо устанавливать цистостому. Последние данные свидетельствуют об эффективности трансуретрального дренирования, с более низкой частотой осложнений и коротким периодом катетеризации [1373]. Для подтверждения заживления стенки мочевого пузыря через 7–10 дней обычно проводится повторная цистография.

3.20.3.2.2. Внебрюшинные разрывы

Методом выбора при внебрюшинных разрывах мочевого пузыря является консервативное лечение с установкой катетера на 7–10 дней. При вклинении костных фрагментов в мочевой пузырь их необходимо удалить с ушиванием и дренированием мочевого пузыря, в соответствии с принципами лечения внутрибрюшинных разрывов [1374].

3.20.3.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочевого пузыря у детей

Рекомендации	СР
Ретроградная цистография позволяет установить точный диагноз	Сильная
Необходимо наполнить мочевой пузырь до максимального объема и выполнить дополнительный снимок после мочеиспускания	Сильная
При внебрюшинном разрыве мочевого пузыря показано консервативное лечение с установкой уретрального катетера на 7–10 дней	Сильная
При внутрибрюшном разрыве мочевого пузыря показана экстренная ревизия с ушиванием мочевого пузыря и дренированием в течение 7–10 дней	Сильная

3.20.4. Травма уретры у детей

Уретра у детей достаточно хорошо защищена, кроме пенильного отдела. Более того, ее форма и эластичность способствуют низкому риску травмы. Повреждение уретры следует подозревать у любого пациента с переломом костей таза или сильной травмой промежности, пока оно не будет исключено методами диагностики.

3.20.4.1. Диагностика

Дети с подозрением на повреждение уретры и переломом тазовых костей обычно поступают с тяжелой травмой, часто затрагивающей другие системы органов.

Признаки травмы уретры включают выделение крови из меатуса, макрогематурию, боль при мочеиспускании или невозможность осуществить мочеиспускание. К другим симптомам относятся отек и гематома промежности с переходом на мошонку. При подозрении на травму уретры важное значение имеет пальцевое ректальное исследование для оценки положения и подвижности предстательной железы. Она может смещаться из таза вместе с мочевым пузырем, особенно при травме мембранозного отдела уретры.

Рентгенологическое исследование уретры включает ретроградную уретрографию. При этом важно контрастировать уретру на всем протяжении, включая шейку мочевого пузыря. Если уже установлен уретральный катетер и есть подозрение на травму уретры, его не следует убирать. Вместо этого для введения контрастного вещества необходимо провести в дистальный отдел уретры вдоль катетера небольшую питательную трубку [1375].

3.20.4.2. Лечение

Поскольку во многих случаях пациенты имеют нестабильное состояние, первой задачей уролога является дренирование и наблюдение за диурезом.

Установка уретрального катетера показана только в том случае, если после травмы у пациента было самостоятельное мочеиспускание, а при ректальном исследовании и осмотре таза, как описано выше, не получено данных за разрыв уретры. Если катетер проходит с сопротивлением, необходимо сразу же выполнить ретроградную уретрографию.

В случаях, когда пациенту планируется экстренное хирургическое лечение по поводу угрожающей жизни травмы других органов, цистостому можно установить чрескожно в неотложном отделении или в операционной.

При травме бульбозного отдела уретры или повреждении по типу «всадника» у пациента, как правило, не затронуты другие органы, поэтому не требуется дополнительного лечения. В этих случаях оптимальным способом профилактики уретрального кровотечения и/или болезненного мочеиспускания является установка уретрального катетера [1376].

Тактика лечения травм задней уретры остается противоречивой, в основном в отношении отдаленных результатов первичной уретропластики в сравнении с установкой цистостомы и последующей реконструкцией.

Основные цели хирургической пластики при травме задней уретры:

- обеспечение проходимости уретры;
- избегание осложнений, включая недержание мочи и эректильную дисфункцию.

Поскольку первичная пластика дает плохие результаты и сопровождается сильным кровотечением и высокими показателями недержания мочи (21%) и эректильной дисфункции (до 56% случаев), вначале можно установить цистостому с отсроченным выполнением уретропластики [1377]. В исследовании отсроченной реконструкции у взрослых частота стриктур составила 11–30%, удержания мочи – 90–95%, а эректильной дисфункции – 62–68% [1378]. У детей опыт отсроченной уретропластики намного меньше. В самом крупном исследовании, включавшем 68 мальчиков, эффективность составила 90% [1313]. В другом исследовании у 67% пациентов развились стриктуры и эректильная дисфункция, хотя во всех случаях сохранялось удержание мочи [1186]. В исследовании с отдаленным наблюдением проводилась отсроченная уретропластика по поводу тупой травмы уретры у детей (n = 15). Результаты свидетельствуют о высокой эффективности и низкой частоте расстройств мочеиспускания и сексуальной дисфункции во взрослом возрасте [1380].

Альтернативой установке цистостомы с отсроченной пластикой уретры является реканализация уретры путем катетеризации. Катетер обычно устанавливают во время открытой эпидистомии, проводя его от шейки мочевого пузыря или меатуса через поврежденный сегмент. В группе из 14 детей, у которых применяли эту тактику, частота развития стриктуры составила 29%, а недержания мочи – 7% [1381].

3.20.4.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы уретры у детей

Рекомендации	СР
При подозрении на травму уретры обязательно проводится ретроградная уретрография	Сильная
Пальцевое ректальное исследование позволяет оценить положение предстательной железы	Сильная
При травме бульбозного отдела уретры, как правило, проводится консервативное лечение с установкой уретрального катетера	Сильная
Варианты лечения разрывов задней уретры включают: <ul style="list-style-type: none">• первичную пластику;• дренирование цистостомой с последующей пластикой;• первичную установку уретрального катетера.	Слабая

3.21. Инфузионная терапия в послеоперационном периоде

3.21.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

По сравнению со взрослыми у детей отличаются распределение жидкости в организме, физиология почек и потребность в электролитах, а также слабее развиты защитные компенсаторные механизмы сердечно-сосудистой системы [1382]. Поскольку дети – это развивающийся организм, у них высокий уровень метаболизма и низкие запасы жира и других питательных веществ, что обуславливает более высокую чувствительность к метаболическим нарушениям, вызванным хирургическим стрессом [1383]. Метаболический ответ на анестезию и операцию у грудных детей и детей старшего возраста зависит от тяжести вмешательства [1384].

3.21.2. Инфузионная терапия

3.21.2.1. Предоперационное голодание

Перед плановой операцией показано голодание для профилактики осложнений, связанных с аспирацией содержимого желудка при индукции анестезии. Новый режим включает ограничение приема чистой жидкости в течение 30–60 минут [1385, 1386] и не приводит к повышению риска аспирации [1387]. В ряде исследований показано, что время голодания в клинической практике часто превышает рекомендации (средний показатель 6–10 часов) [1386–1388]. По сравнению со взрослыми у детей высокий уровень метаболизма, низкий запас гликогена и нарушен глюконеогенез, в связи с чем важное значение имеет гипогликемия, особенно в возрасте до 3 лет [1386]. Как следствие, рекомендуется избегать длительного голодания перед операцией. С этой целью предлагаются углеводные напитки [1389].

В таблице 8 представлены современные рекомендации «6, 4 и 1 час» по времени голодания перед плановым хирургическим вмешательством [1386, 1388].

Таблица 8. Время голодания перед плановым хирургическим вмешательством

Продукт питания	Минимальный период голодания, часы
Простая вода	1
Грудное молоко	4
Легкая пища	6

3.21.2.2. Поддерживающая терапия и интраоперационная инфузионная терапия

Обычно анестезиолог несет ответственность за интраоперационную инфузионную терапию, а хирург – за послеоперационные рекомендации. Цель интраоперационной инфузионной терапии – поддержать гомеостаз, обеспечив ребенка достаточным объемом парентеральной жидкости, что позволяет поддержать адекватный внутрисосудистый объем, сердечный выброс и поступление кислорода в ткани на фоне нарушения нормальных физиологических процессов из-за хирургической травмы и анестезиологических препаратов.

В последние годы разработаны новые стратегии поддерживающей и заместительной инфузионной терапии, которые в значительной степени изменили интраоперационную инфузию. Основной целью является поддержание нормального объема внеклеточной жидкости. Интраоперационный дефицит жидкости может быть вызван кровопотерей или голоданием перед операцией. Его необходимо заместить сбалансированными изотоническими электролитными растворами для восстановления нормального объема внеклеточной жидкости. Поддерживающая инфузионная терапия должна включать сбалансированные изотонические растворы с достаточным содержанием хлорида калия и декстрозы с целью снижения риска гипонатриемии [1390]. Несмотря на традиционное мнение, показано, что изотонические растворы не повышают риск гипернатриемии и перегрузки жидкостью с отеками, артериальной гипертензией и гиперхлоремическим ацидозом [1390].

При нестабильном состоянии из-за потерь в третьем пространстве их необходимо восполнять кристаллоидами (физиологический раствор или лактированный раствор Рингера). Потери воды в третьем пространстве могут варьировать от 1 мл/кг в час при небольших операциях до 15–20 мл/кг в час при объемных абдоминальных вмешательствах или даже 50 мл/кг в час при операциях по поводу некротического энтероколита у недоношенных детей. Если кристаллоидных растворов недостаточно, рекомендуется добавить коллоидные растворы (альбумин, желатин и гидроксипропилкрахмал), используя ограничительный подход [1391].

В таблице 9 представлены клинические рекомендации по интраоперационной инфузионной терапии, предложенные Sumpelmann и соавт. [1391].

Таблица 9. Интраоперационная инфузионная терапия

	Раствор для инфузии	Начальный/повторный объем
Базовая инфузия	Сбалансированный изотонический раствор + 1–2% раствор глюкозы	10 мл/кг/час
Дополнительная инфузия	Сбалансированный изотонический раствор	10–20 мл/кг/час
Восполнение внутрисосудистого объема	Альбумин, желатин, гидроксипропилкрахмал	5–10 мл/кг/час
Переливание крови	Эритроцитарная масса, свежемороженая плазма, тромбоцитарная масса	10 мл/кг/час

3.21.2.3. Послеоперационная инфузионная терапия

После неосложненных операций у детей с нормальными исходными показателями функции почек и печени необязательно оценивать биохимический анализ крови. Однако при восстановлении питьевого режима более чем через 24 часа после операции (например, на кишечнике) увеличивается риск электролитных расстройств, требующих наблюдения и коррекции, особенно уровня калия. Симптомы гипокалиемии могут включать снижение перистальтики кишечника и динамическую кишечную непроходимость.

Особого внимания требуют дети, которым проводятся операции для разрешения обструкции любого типа, учитывая риск полиурии вследствие постобструктивного диуреза [1392]. При развитии полиурии важно следить за объемом потребляемой жидкости и объемом диуреза, а также оценивать функцию почек и уровень электролитов крови. Если необходимо, следует без стеснений проконсультироваться с детским нефрологом.

По данным исследований, у детей, которым проводились операции не на органах брюшной полости, моторика желудка восстанавливается до нормального уровня через один час после окончания анестезии [1393]. После небольших операций или операций не на органах брюшной полости настоятельно рекомендуется ранний прием жидкости, поскольку он позволяет снизить частоту рвоты в послеоперационном периоде и потребление опиатов [1394].

После подтверждения эффективности протокола ускоренного восстановления (ERAS) у взрослых он внедряется в педиатрическую практику после операций на органах брюшной полости [1389, 1395]. Протокол ERAS является мультимодальным подходом для профилактики послеоперационного ответа на хирургическую травму. Он включает пред- и интраоперационные элементы, такие как минимальное голодание перед операцией и тщательное проведение интраоперационной инфузионной терапии, а также особенности послеоперационного ведения, например начало приема чистой жидкости вечером в день операции и возвращение к нормальной диете на следующий день с ранней отменой инфузионной терапии. Кроме того, уделяется внимание ранней мобилизации, отказу от эпидуральной анестезии и дренажей или их раннему удалению [1389, 1395]. Применение протокола ERAS позволяет уменьшить длительность госпитализации, ускорить восстановление функции кишечника и в более ранние сроки отказаться от опиатов [1389, 1395, 1396]. При использовании протокола ERAS у детей с неврологическими нарушениями необходимо уделять особое внимание предоперационному устранению запоров и раннему восстановлению стандартной терапии, проводимой для коррекции функции кишечника.

3.21.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по инфузионной терапии в послеоперационном периоде

Резюме по данным литературы	УД
Дети – это не просто физиологическая маленькая копия взрослых. У них есть собственные уникальные свойства метаболизма, которые необходимо учитывать при хирургическом лечении	2
Интраоперационно для поддержания внеклеточного объема жидкости необходимо использовать сбалансированные изотонические растворы	1
Для уменьшения времени восстановления и частоты осложнений после операций на органах брюшной полости можно применять протокол ERAS	1

Рекомендации	СР
Перед плановыми операциями следует сократить время голодания (до 1 часа для прозрачной жидкости)	Сильная
При операциях на органах брюшной полости у детей с нормальной функцией кишечника необходимо использовать протокол ERAS	Сильная
Из-за высокого риска развития гипонатриемии у детей следует применять изотонические растворы	Сильная
После операций у детей повышен риск электролитных расстройств, поэтому необходимо исходно оценить и ежедневно контролировать уровень электролитов, глюкозы, мочевины и/или креатинина у каждого ребенка, особенно после вмешательств с использованием кишечника (аугментация мочевого пузыря сегментом подвздошной кишки), вне зависимости от типа используемых растворов	Сильная
Если пациенту проводится небольшая операция, рекомендуется раннее возобновление приема жидкости внутрь	Сильная

3.22. Купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде у детей: общая информация

3.22.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Обеспечение адекватного контроля над болью требует точной оценки боли, правильного выбора препаратов и способа введения с учетом возраста, физического состояния, типа операции и анестезии [1397].

Традиционная медицинская позиция о том, что новорожденные не способны испытывать боль, опровергнута в связи с более глубоким пониманием созревания болевой системы у человека, улучшением методов оценки боли и знанием клинических последствий боли у новорожденных [1398, 1399]. Во многих исследованиях показано, что недостаточная или неполная анальгезия может стать причиной изменений поведения и иметь соматические последствия [1400, 1401]. Современное понимание купирования боли у детей полностью зависит от позиции, что все дети, вне зависимости от возраста, заслуживают адекватного обезболивания.

3.22.2. Оценка боли

Первым шагом в купировании боли является оценка ее выраженности. С этой целью необходимо использовать валидированные инструменты для оценки боли в соответствии с возрастом ребенка, культурными особенностями, психическим статусом, коммуникационными навыками и физиологическими реакциями [1402]. В зависимости от возраста ребенка можно использовать цифровую шкалу от 1 до 10, шкалу с рисунками лиц или цветовую аналоговую шкалу [1403]. Одной из наиболее важных проблем в лечении болевого синдрома в педиатрии является информирование и вовлечение в процесс ребенка и родителей. Родители и дети могут принимать активное участие в купировании боли в рамках анальгезии, контролируемой пациентом/семьей в домашних условиях или больнице, если им предоставить необходимую информацию [1403, 1404].

3.22.3. Лечение болевого синдрома

3.22.3.1. Препараты и способы введения

Превентивная анальгезия представляет собой важную стратегию, целью которой является подавление боли до развития гиперчувствительности нервов [1405]. Регионарная анестезия проводится интраоперационно и включает регионарную блокаду нерва, каудальный блок или инфильтрацию раны местными анестетиками. Она позволяет снизить потребность в обезболивании в послеоперационном периоде [1406]. Всемирная организация здравоохранения разработала «лестницу боли», которая полезна для выработки стратегии купирования боли [1407]. Трехуровневая стратегия выглядит практичной для клинического применения. Послеоперационное обезболивание основано на адекватной интраоперационной превентивной анальгезии с региональным или каудальным блоком с последующей сбалансированной анальгезией. Препаратами выбора на первом уровне являются парацетамол и НПВС. При их неэффективности в профилактике боли для достижения сбалансированной анальгезии добавляются слабые и сильные опиаты. В каждом институте необходимо разработать собственную стратегию послеоперационной анальгезии. Возможная стратегия включает следующие шаги:

- 1) интраоперационный региональный или каудальный блок;
- 2) парацетамол + НПВС;
- 3) парацетамол + НПВС + слабые опиаты (трамадол или кодеин);
- 4) парацетамол + НПВС + сильные опиаты (морфин, фентанил, оксикодон или петидин).

В течение длительного времени опиаты были стандартом послеоперационного обезболивания у детей. Данные о нежелательном влиянии опиатов и длительной зависимости требуют сбалансированного подхода к их интраоперационному применению [1403, 1408]. Адекватные дозы парацетамола и НПВС, вводимые интраоперационно, позволяют снизить потребность в опиатах у детей [1409, 1410]. Кроме того, важное значение имеет правильное информирование врачей. Использование низких доз опиатов после амбулаторных урологических операций не сопровождается увеличением показателей шкал боли [1411]. При назначении НПВС необходимо тщательно оценивать функцию почек. В данной публикации [1412] приведены рекомендуемые дозы для большинства часто используемых обезболивающих препаратов у детей.

3.22.3.2. Обрезание

Обрезание требует анестезии и адекватного купирования боли [1413]. Возможные методы анальгезии включают дорсальный пенильный блок или кольцевой блок, местные анестетики (крем с лидокаином-прилокаином или 4%-ный крем с липосомальным лидокаином) и сахарозу, предпочтительно в комбинации [1406, 1412]. Каудальный блок имеет эквивалентную эффективность с дорсальным пенильным блоком, однако необходимо информировать родителей о более частом развитии двигательной слабости и нарушений мочеиспускания [1414]. При проведении анестезии можно использовать ультразвуковое наведение [1412].

3.22.3.2.1. Операции на половом члене, паховой области и мошонке

При операциях по поводу гипоспадии чаще всего применяются каудальный блок и блокада периферических нервов (дорсального пенильного или срамного). В настоящее время используется несколько препаратов с различными дозами, концентрацией и методами введения, которые обладают сопоставимой эффективностью. Блокада срамного нерва позволяет уменьшить показатели боли в послеоперационном периоде. Данный тип блокады не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений [1406, 1415, 1416]. При выраженных спазмах мочевого пузыря на фоне катетера, которые вызывают больше проблем, чем сама боль, применяют холиноблокаторы. При пахово-мошоночных операциях достаточным анальгетическим эффектом в послеоперационном периоде обладают различные методы, включая блок поперечной мышцы живота, подвздошно-пахового/подвздошно-подчревного нерва и каудальный блок. Все описанные варианты обеспечивают адекватное послеоперационное обезболивание. Для повышения эффективности анальгезии можно дополнительно вводить местные анестетики, например клонидин или дексметомидин [1406].

3.22.3.3. Операции на мочевом пузыре и почках

Непрерывное эпидуральное введение местных анестетиков позволяет снизить потребность в опиатах [1417–1419], а также системном (в/в) введении анальгетиков [1420]. Кеторолак – эффективный препарат, который используется недостаточно широко. Он снижает частоту и выраженность спазмов мочевого пузыря, длительность госпитализации и расходы на лечение [1421, 1422]. Открытые операции на почках вызывают сильный болевой синдром, поскольку при классическом боковом разрезе пересекаются все три мышечных слоя. Дорсальная люмботомия представляется хорошей альтернативой, позволяя уменьшить длительность госпитализации и быстрее перейти на пероральный прием препаратов без ограничений повседневной активности [1423]. Каудальный и паравертебральный блок в сочетании с непрерывной эпидуральной анальгезией, а также блокада влагалища прямой мышцы живота и поперечной мышцы живота позволяют уменьшить потребность во введении морфина после операций на органах брюшной полости и почке [1424–1426]. При лапароскопическом доступе эффективно введение местных анестетиков в брюшину перед разрезом периренальной фасции [1427].

3.22.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению послеоперационной боли

Резюме по данным литературы	УД
Адекватные дозы парацетамола и НПВС позволяют снизить потребность в опиатах в послеоперационном периоде	3
Боль может влиять на поведение или иметь соматические последствия	3
В каждом учреждении необходимо разработать хорошо структурированную стратегию послеоперационной анальгезии	4

Рекомендации	СР
У детей любого возраста необходимо профилактировать/лечить боль	Сильная
Необходимо проводить оценку болевого синдрома с помощью инструментов, подходящих для конкретного возраста	Сильная
Необходимо правильно информировать родителей и пациентов	Сильная
Превентивная и сбалансированная анальгезия имеет важное значение для снижения побочных эффектов опиатов	Сильная

3.23. Базовые принципы лапароскопических операций у детей

3.23.1. Эпидемиология, этиология и патофизиология

Лапароскопические и робот-ассистированные операции быстро набирают популярность и получили широкое признание у многих детских урологов. Некоторые из общепринятых показаний включают диагностическую лапароскопию при неопущении яичка, нефрэктомии, геминефрэктомии, варикоцелектомии, пиелопластику и реимплантацию мочеточника. Расширение показаний, связанное с технологическими инновациями, позволяет хирургам выполнять более сложные операции малоинвазивным доступом у детей грудного и младшего возраста. К общим преимуществам лапароскопических операций по сравнению с открытыми относят снижение болевого синдрома, быстрое восстановление и косметический эффект [861]. Другие преимущества робот-ассистированных операций перед лапароскопическими включают эргономичность, трехмерное изображение, маневренность инструментов, снижение тремора и короткую кривую обучения. При этом необхо-

димо учитывать длительность операции, стоимость, ограниченность рабочего пространства у детей младшего возраста, опыт хирурга и анестезиолога. Хотя эффективность и частота осложнений для нефрэктомии и пиелопластики сопоставимы (см. раздел 3.12.3.2), преимущество лапароскопических и робот-ассистированных операций при реимплантации мочеточника не доказано и их можно рекомендовать только в специализированных центрах (см. раздел 3.14.3.2.3).

С накоплением опыта по всему миру появляется все больше данных о физиологических последствиях инсуффляции углекислого газа (CO_2) в брюшную полость и забрюшинное пространство у детей. В отличие от стандартных открытых операций пневмоперитонеум может вызывать физиологический ответ, который требует тщательной оценки во время операции и к которому следует относиться максимально серьезно.

3.23.2. Технические особенности и физиологические последствия

3.23.2.1. Предоперационная оценка

Выполнение лапароскопических операций у детей требует особых мер предосторожности со стороны анестезиолога, учитывая физиологическое влияние пневмоперитонеума, создаваемого за счет инсуффляции CO_2 , положение пациента и более длительное время операции. В этой связи перед операциями необходимо проводить тщательное обследование и оценку риска. Особое внимание следует уделять функции сердца и дыхательной системы, поскольку повышение внутрибрюшного давления может привести к снижению преднагрузки для желудочков [1428].

3.23.2.2. Инсуффляция брюшной полости

Инсуффляция брюшной полости для создания рабочего пространства является основным принципом лапароскопии. В различных лапароскопических центрах по всему миру для инсуффляции чаще всего используют CO_2 . Альтернативные варианты включают оксид азота, гелий, аргон и атмосферный воздух, однако CO_2 считается оптимальным вариантом, поскольку он бесцветный, дешевый, имеет хорошую растворимость в сосудистом русле [1429] и выводится через легкие, что делает его наиболее безопасным. У грудных детей и детей младшего возраста всасывается больше CO_2 , чем у старших детей [1430], и им необходимо уделять больше внимания во время и после лапароскопических операций.

Большинство осложнений лапароскопии связано с осуществлением доступа в брюшную полость. По данным исследования, в котором описаны осложнения более чем 5400 лапароскопических операций у детей, общая частота осложнений составила 5,3%, из которых 4,2% были связаны с инсуффляцией (подкожная эмфизема, газовая эмболия, повреждение смежных органов и сосудов, инсуффляция в другом слое и т.д.) [1431]. Два основных способа осуществления доступа в брюшную полость или забрюшинное пространство включают открытую технику по Хассону и установку иглы Вереша. В сравнительных исследованиях у детей показана сопоставимая частота осложнений [1432], подавляющее большинство из которых имели низкую степень и были связаны с отсутствием достаточного опыта. Рабочая группа рекомендует с целью снижения частоты осложнений устанавливать первый троакар открытым способом, особенно у детей грудного и младшего возраста. Эластичность брюшной стенки зависит от возраста, и она выше у детей грудного и младшего возраста по сравнению с более старшими детьми [1433].

Давление пневмоперитонеума (в мм рт. ст.) является одним из важнейших показателей, который необходимо тщательно мониторировать во время лапароскопических операций. В РККИ сравнивали два диапазона давления (6–8 и 9–10 мм рт. ст.) у детей с массой до 10 кг [1434]. Согласно результатам, высокое давление сопровождается более выраженными дыхательными и гемодинамическими изменениями, а также приводит к увеличению показателей шкалы боли и времени до восстановления нормального питания.

3.23.2.3. Влияние на дыхательную систему

После инсуффляции под действием повышенного внутрибрюшного давления диафрагма смещается вверх, что приводит к снижению общего легочного сопротивления. Вместе с абсорбцией CO_2 это вызывает гиперкапнию и ацидоз, особенно при длительной операции или низком легочном резерве, например у детей грудного возраста.

Положение Тренделенбурга при операциях на органах таза, например при антирефлюксных вмешательствах или операциях на шейке мочевого пузыря, может дополнительно усугублять ситуацию. В ряде исследований показано повышение конечной тидальной концентрации CO_2 (ET CO_2) по отношению к абсорбции CO_2 [1430, 1435, 1436]. Во время большинства неонатальных лапароскопических или торакокопических операций ET CO_2 повышается на 33% [1244]. Короткое время опе-

рации и низкое внутрибрюшное давление снижают риск увеличения ЕТ CO_2 . При этом гипоксемия у детей наблюдается редко, даже в неонатальном периоде, и ее можно легко скорректировать, увеличив минутный объем вентиляции. Эти данные подчеркивают важность тщательного мониторинга во время операции.

3.23.2.4. Влияние на сердечно-сосудистую систему

Внутрибрюшное давление, абсорбция CO_2 и положение тела могут оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему. В исследованиях у взрослых показано, что после создания пневмоперитонеума снижаются сердечный выброс и кровоснабжение головного мозга, наряду с увеличением среднего артериального давления, центрального венозного давления и системного сосудистого сопротивления [1437]. Аналогичные изменения описаны и во время лапароскопических операций у детей, но с небольшими нюансами. Во время лапароскопической орхипексии у детей в возрасте 6–30 месяцев при давлении пневмоперитонеума 10 мм рт. ст. сердечный выброс снижается на 30%, а артериальное давление остается стабильным [1438]. При снижении внутрибрюшного давления с 12 до 6 мм рт. ст. сердечный индекс и другие сосудистые параметры нормализуются [1439]. Высокое внутрибрюшное давление у грудных детей с врожденными аномалиями сердца может привести к повторному открытию сердечных шунтов, например овального окна и артериального протока [1440]. Хотя клинически можно оценить влияние высокого внутрибрюшного давления на сердечно-сосудистую систему, у здоровых детей, по всей видимости, оно незначительно. При этом очевидно, что низкое внутрибрюшное давление безопаснее, особенно у детей младшего возраста.

3.23.2.5. Влияние на функцию почек

Хотя не проводилось исследований у детей, пневмоперитонеум может отрицательно влиять на почечный кровоток [1441]. Высокое внутрибрюшное давление и обратное положение Тренделенбурга приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации и объема диуреза. У 88% детей грудного возраста и 14% детей старше 1 года в течение 45 минут после создания пневмоперитонеума с давлением 8 мм рт. ст. развивается анурия [1442]. После операции объем диуреза восстанавливается с развитием временной полиурии. Хотя снижение диуреза выглядит клинически незначимым, важно мониторировать водно-электролитный баланс во время и после лапароскопических операций у детей.

3.23.2.6. Влияние на нервную систему

Другим эффектом пневмоперитонеума является повышение внутричерепного давления, которое нормализуется после десуффляции брюшной полости [1443]. Положение Тренделенбурга, высокое давление пневмоперитонеума и гиповентиляция являются дополнительными факторами риска увеличения внутричерепного давления. По этой причине лапароскопические операции противопоказаны детям с объемными внутричерепными образованиями [1444]. При наличии вентрикуло-перитонеальных шунтов необходимо соблюдать меры предосторожности в отношении шунта, однако в целом лапароскопические операции не противопоказаны [1445].

3.23.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопическим операциям у детей

Резюме по данным литературы	УД
Лапароскопические и робот-ассистированные операции у детей безопасны	1
К общим преимуществам лапароскопических операций по сравнению с открытыми относятся снижение болевого синдрома, быстрое восстановление и косметический эффект	1
Необходимо учитывать длительность операции, стоимость, ограниченность рабочего пространства у детей младшего возраста, опыт хирурга и анестезиолога	1
Пневмоперитонеум оказывает физиологическое влияние, которое требует тщательной оценки во время операции и к которому следует относиться максимально серьезно	2

Рекомендации	СР
Во время лапароскопических операций у грудных детей и детей младшего возраста необходимо использовать низкое внутрибрюшное давление (6–8 мм рт. ст.)	Сильная
У грудных детей и детей младшего возраста первый троакар необходимо устанавливать открытым способом	Сильная
Во время лапароскопических операций необходимо оценивать в динамике функцию сердечно-сосудистой, дыхательной систем и объем диуреза	Сильная

4. Литература

1. Bogaert, G., et al. Practical recommendations of the EAU-ESPU guidelines committee for monosymptomatic enuresis-Bedwetting. *Neurourol Urodyn*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31793066/>
2. Dogan, H.S., et al. Are EAU/ESPU paediatric urology guideline recommendations on neurogenic bladder well received by the patients? Results of a survey on awareness in spina bifida patients and caregivers. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 1625.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102557/>
3. Radmayr, C., et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687532/>
4. Stein, R., et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn*, 2019. 39: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31724222/>
5. Stein, R., et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part II operative management. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794087/>
6. Stein, R., et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*, 2015. 67: 546.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477258/>
7. Tekgul, S., et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*, 2012. 62: 534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698573/>
8. Riedmiller, H., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. *Eur Urol*, 2001. Nov; 40 (5): 589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11752871/>
9. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
10. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
11. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. 2014.
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
12. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
13. Morris, B.J., et al. Estimation of country-specific and global prevalence of male circumcision. *Popul Health Metr*, 2016. 14: 4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26933388/> 114 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
14. Gairdner, D. The fate of the foreskin, a study of circumcision. *Br Med J*, 1949. 2: 1433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15408299/>
15. Kuehhas, F.E., et al. Incidence of balanitis xerotica obliterans in boys younger than 10 years presenting with phimosis. *Urol Int*, 2013. 90: 439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23296396/>
16. Celis, S., et al. Balanitis xerotica obliterans in children and adolescents: a literature review and clinical series. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24295833/>
17. Oster, J. Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. *Arch Dis Child*, 1968. 43: 200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5689532/>
18. Palmer, L.S., et al., Management of abnormalities of the external genitalia in boys. In: Campbell-Walsh Urology. 11th ed. Vol. 4. 2016, Philadelphia.
19. Liu, J., et al. Is steroids therapy effective in treating phimosis? A meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725071/>
20. ter Meulen, P.H., et al. A conservative treatment of phimosis in boys. *Eur Urol*, 2001. 40: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528198/>
21. Elmore, J.M., et al. Topical steroid therapy as an alternative to circumcision for phimosis in boys younger than 3 years. *J Urol*, 2002. 168: 1746.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352350/>

22. Zavras, N., et al. Conservative treatment of phimosis with fluticasone propionate 0.05%: a clinical study in 1185 boys. *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097823/>
23. Moreno, G., et al. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: CD008973.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180668/>
24. Reddy, S., et al. Local steroid therapy as the first-line treatment for boys with symptomatic phimosis – a long-term prospective study. *Acta Paediatr*, 2012. 101: e130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22103624/>
25. Golubovic, Z., et al. The conservative treatment of phimosis in boys. *Br J Urol*, 1996. 78: 786.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976781/>
26. Pileggi, F.O., et al. Is suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis significant during clinical treatment of phimosis? *J Urol*, 2010. 183: 2327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400146/>
27. Wu, X., et al. A report of 918 cases of circumcision with the Shang Ring: comparison between children and adults. *Urology*, 2013. 81: 1058.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465168/>
28. Pedersini, P., et al. “Trident” preputial plasty for phimosis in childhood. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 278.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359779/>
29. Benson, M., et al. Prepuce sparing: Use of Z-plasty for treatment of phimosis and scarred foreskin. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 545.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909192/>
30. Miernik, A., et al. Complete removal of the foreskin--why? *Urol Int*, 2011. 86: 383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474914/>
31. Wiswell, T.E. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. *Pediatrics*, 2000. 105: 860.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10742334/>
32. Hiraoka, M., et al. Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. *Pediatr Int*, 2002. 44: 658.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12421265/>
33. To, T., et al. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *Lancet*, 1998. 352: 1813.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9851381/>
34. Ellison, J.S., et al. Neonatal Circumcision and Urinary Tract Infections in Infants With Hydronephrosis. *Pediatrics*, 2018. 142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880703/>
35. Ladenhauf, H.N., et al. Reduced bacterial colonisation of the glans penis after male circumcision in children--a prospective study. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 1137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23685114/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 115
36. Larke, N.L., et al. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2011. 22: 1097.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21695385/>
37. Thompson, H.C., et al. Report of the ad hoc task force on circumcision. *Pediatrics*, 1975. 56: 610.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1174384/>
38. American Academy of Pediatrics: Report of the Task Force on Circumcision. *Pediatrics*, 1989. 84: 388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2664697/>
39. Elalfy, M.S., et al. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012. 29: 485.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22866674/>
40. Karaman, M.I., et al. Circumcision in bleeding disorders: improvement of our cost effective method with diathermic knife. *Urol J*, 2014. 11: 1406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807751/>
41. Christakis, D.A., et al. A trade-off analysis of routine newborn circumcision. *Pediatrics*, 2000. 105: 246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10617731/>
42. Griffiths, D.M., et al. A prospective survey of the indications and morbidity of circumcision in children. *Eur Urol*, 1985. 11: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4029234/>
43. Morris, B.J., et al. A ‘snip’ in time: what is the best age to circumcise? *BMC Pediatr*, 2012. 12: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22373281/>

44. Ross, J.H., Circumcision: Pro and con., In: Pediatric urology for the general urologist. J.S. Elder, Editor. 1996, Igaku-Shoin: New York.
45. Weiss, H.A., et al. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: a systematic review. *BMC Urol*, 2010. 10: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20158883/>
46. Homer, L., et al. Meatal stenosis in boys following circumcision for lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *J Urol*, 2014. 192: 1784.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24992332/>
47. Anand, A., et al. Mannitol for paraphimosis reduction. *Urol Int*, 2013. 90: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257575/>
48. DeVries, C.R., et al. Reduction of paraphimosis with hyaluronidase. *Urology*, 1996. 48: 464.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804504/>
49. Hung, Y.C., et al. A Longitudinal Population Analysis of Cumulative Risks of Circumcision. *J Surg Res*, 2019. 233: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502236/>
50. Sijstermans, K., et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*, 2008. 31: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488243/>
51. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics*, 1993. 92: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100060/>
52. Kaefer, M., et al. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J Urol*, 1999. 162: 1003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458421/>
53. Kollin, C., et al. Cryptorchidism: a clinical perspective. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2014. 11 Suppl 2: 240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24683948/>
54. Caesar, R.E., et al. The incidence of the cremasteric reflex in normal boys. *J Urol*, 1994. 152: 779.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7912745/>
55. Barthold, J.S., et al. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol*, 2003. 170: 2396.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634436/>
56. Turek, P.J., et al. The absent cryptorchid testis: surgical findings and their implications for diagnosis and etiology. *J Urol*, 1994. 151: 718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7905931/>
57. Rabinowitz, R., et al. Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent. *J Urol*, 1997. 157: 1892.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112557/>
58. Cendron, M., et al. Anatomical, morphological and volumetric analysis: a review of 759 cases of testicular maldescent. *J Urol*, 1993. 149: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8094761/> 116 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
59. Braga, L.H., et al. Is there an optimal contralateral testicular cut-off size that predicts monorchism in boys with nonpalpable testicles? *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25008806/>
60. Hurwitz, R.S., et al. How well does contralateral testis hypertrophy predict the absence of the nonpalpable testis? *J Urol*, 2001. 165: 588.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176443/>
61. Hodhod, A., et al. Testicular hypertrophy as a predictor for contralateral monorchism: Retrospective review of prospectively recorded data. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 34.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279100/>
62. Elert, A., et al. Population-based investigation of familial undescended testis and its association with other urogenital anomalies. *J Pediatr Urol*, 2005. 1: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947580/>
63. Hrebinko, R.L., et al. The limited role of imaging techniques in managing children with undescended testes. *J Urol*, 1993. 150: 458.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100860/>
64. Tasian, G.E., et al. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 2011. 127: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149435/>

65. Elder, J.S. Ultrasonography is unnecessary in evaluating boys with a nonpalpable testis. *Pediatrics*, 2002. 110: 748.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359789/>
66. Wenzler, D.L., et al. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? *J Urol*, 2004. 171: 849.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713841/>
67. Park, K.H., et al. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol*, 2007. 14: 616.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17645605/>
68. Engeler, D.S., et al. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. *Urology*, 2000. 56: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10869645/>
69. Forest, M.G., et al. Undescended testis: comparison of two protocols of treatment with human chorionic gonadotropin. Effect on testicular descent and hormonal response. *Horm Res*, 1988. 30: 198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2907898/>
70. Rajfer, J., et al. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*, 1986. 314: 466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2868413/>
71. Pyorala, S., et al. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80: 2795.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7673426/>
72. Rajfer, J., et al. The incidence of intersexuality in patients with hypospadias and cryptorchidism. *J Urol*, 1976. 116: 769.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377/>
73. Lala, R., et al. Combined therapy with LHRH and HCG in cryptorchid infants. *Eur J Pediatr*, 1993. 152 Suppl 2: S31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8101810/>
74. Forest, M.G., et al. Effects of human chorionic gonadotropin, androgens, adrenocorticotropin hormone, dexamethasone and hyperprolactinemia on plasma sex steroid-binding protein. *Ann N Y Acad Sci*, 1988. 538: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2847619/>
75. Aycan, Z., et al. Evaluation of low-dose hCG treatment for cryptorchidism. *Turk J Pediatr*, 2006. 48: 228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172066/>
76. Hesse, V., et al. Three injections of human chorionic gonadotropin are as effective as ten injections in the treatment of cryptorchidism. *Horm Res*, 1988. 30: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2907897/>
77. Hagberg, S., et al. Treatment of undescended testes with intranasal application of synthetic LH-RH. *Eur J Pediatr*, 1982. 139: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6133757/>
78. Hadziselimovic, F., et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol*, 1997. 158: 1193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258170/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 117
79. Kollin, C., et al. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol*, 2007. 178: 1589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707045/>
80. Cortes, D., et al. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol*, 2000. 163: 1290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737531/>
81. Ritzen, E.M. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol*, 2008. 159 Suppl 1: S87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728121/>
82. Hildorf, S., et al. Fertility Potential is Compromised in 20% to 25% of Boys with Nonsyndromic Cryptorchidism despite Orchiopexy within the First Year of Life. *J Urol*, 2020. 203: 832.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31642739/>
83. Novaes, H.F., et al. Single scrotal incision orchiopexy – a systematic review. *Int Braz J Urol*, 2013. 39: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849581/>
84. Docimo, S.G. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol*, 1995. 154: 1148.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7637073/>

85. Ziylan, O., et al. Failed orchiopexy. *Urol Int*, 2004. 73: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15604574/>
86. Prentiss, R.J., et al. Undescended testis: surgical anatomy of spermatic vessels, spermatic surgical triangles and lateral spermatic ligament. *J Urol*, 1960. 83: 686.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14434738/>
87. Kozminski, D.J., et al. Orchiopexy without Transparenchymal Fixation Suturing: A 29-Year Experience. *J Urol*, 2015. 194: 1743.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26141850/>
88. Martin, J.M., et al. Is radiotherapy a good adjuvant strategy for men with a history of cryptorchism and stage I seminoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 76: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19362785/>
89. Na, S.W., et al. Single scrotal incision orchiopexy for children with palpable low-lying undescended testis: early outcome of a prospective randomized controlled study. *Korean J Urol*, 2011. 52: 637.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22025961/>
90. Parsons, J.K., et al. The low scrotal approach to the ectopic or ascended testicle: prevalence of a patent processus vaginalis. *J Urol*, 2003. 169: 1832.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686856/>
91. Feng, S., et al. Single scrotal incision orchiopexy versus the inguinal approach in children with palpable undescended testis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*, 2016. 32: 989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510940/>
92. Wayne, C., et al. What is the ideal surgical approach for intra-abdominal testes? A systematic review. *Pediatr Surg Int*, 2015. 31: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663531/>
93. Cortesi, N., et al. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscopy*, 1976. 8: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16743/>
94. Jordan, G.H., et al. Laparoscopic single stage and staged orchiopexy. *J Urol*, 1994. 152: 1249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7915336/>
95. Chandrasekharam, V.V. Laparoscopy vs inguinal exploration for nonpalpable undescended testis. *Indian J Pediatr*, 2005. 72: 1021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388149/>
96. Snodgrass, W.T., et al. Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. *J Urol*, 2007. 178: 1718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707015/>
97. Cisek, L.J., et al. Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. *J Urol*, 1998. 160: 1145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719296/>
98. Patil, K.K., et al. Laparoscopy for impalpable testes. *BJU Int*, 2005. 95: 704.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784081/>
99. Elderwy, A.A., et al. Laparoscopic versus open orchiopexy in the management of peeping testis: a multi-institutional prospective randomized study. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 605.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042877/> 118 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
100. Kirsch, A.J., et al. Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. *J Urol*, 1998. 159: 1340.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9507881/>
101. Fowler, R., et al. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust N Z J Surg*, 1959. 29: 92.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13849840/>
102. Koff, S.A., et al. Treatment of high undescended testes by low spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler-Stephens technique. *J Urol*, 1996. 156: 799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683787/>
103. Esposito, C., et al. Exploration of inguinal canal is mandatory in cases of non palpable testis if laparoscopy shows elements entering a closed inguinal ring. *Eur J Pediatr Surg*, 2010. 20: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19746341/>
104. Wu, C.Q., et al. Revisiting the success rate of one-stage Fowler-Stephens orchiopexy with postoperative Doppler ultrasound and long-term follow-up: a 15-year single-surgeon experience. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31784377/>
105. Radmayr, C., et al. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. *J Urol*, 2003. 170: 2409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634439/>

106. Baker, L.A., et al. A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. *BJU Int*, 2001. 87: 484.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298039/>
107. Dave, S., et al. Open versus laparoscopic staged Fowler-Stephens orchiopexy: impact of long loop vas. *J Urol*, 2009. 182: 2435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19765743/>
108. Wacksman, J., et al. Laparoscopically assisted testicular autotransplantation for management of the intraabdominal undescended testis. *J Urol*, 1996. 156: 772.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683780/>
109. Penson, D., et al. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *Pediatrics*, 2013. 131: e1897.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690511/>
110. Koni, A., et al. Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. *J Urol*, 2014. 192: 1183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840535/>
111. Trussell, J.C., et al. The relationship of cryptorchidism to fertility. *Curr Urol Rep*, 2004. 5: 142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028208/>
112. Hadziselimovic, F., et al. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet*, 2001. 358: 1156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11597673/>
113. Lee, P.A. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology*, 2005. 66: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16098371/>
114. Chua, M.E., et al. Hormonal therapy using gonadotropin releasing hormone for improvement of fertility index among children with cryptorchidism: a meta-analysis and systematic review. *J Pediatr Surg*, 2014. 49: 1659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475814/>
115. Coughlin, M.T., et al. Age at unilateral orchiopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. *J Urol*, 1999. 162: 986.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458417/>
116. Tasian, G.E., et al. Age at orchiopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features of cryptorchidism. *J Urol*, 2009. 182: 704.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539332/>
117. Dieckmann, K.P., et al. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol*, 2004. 22: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15034740/>
118. Pettersson, A., et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*, 2007. 356: 1835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476009/>
119. Walsh, T.J., et al. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol*, 2007. 178: 1440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706709/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 119
120. Pohl, H.G., et al. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *J Urol*, 2004. 172: 2370.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538270/>
121. Kusler, K.A., et al. International testicular cancer incidence rates in children, adolescents and young adults. *Cancer Epidemiol*, 2018. 56: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130682/>
122. Schneider, D.T., et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer*, 2004. 42: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14752882/>
123. Taskinen, S., et al. Testicular tumors in children and adolescents. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631909/>
124. Metcalfe, P.D., et al. Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. *J Urol*, 2003. 170: 2412.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634440/>
125. Shukla, A.R., et al. Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. *J Urol*, 2004. 171: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665867/>
126. Nerli, R.B., et al. Prepubertal testicular tumors: Our 10 years experience. *Indian J Cancer*, 2010. 47: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20587905/>

127. Wu, D., et al. Prepubertal testicular tumors in China: a 10-year experience with 67 cases. *Pediatric Surgery International*, 2018. 34: 1339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324570/>
128. Hawkins, E., et al. The prepubertal testis (prenatal and postnatal): its relationship to intratubular germ cell neoplasia: a combined Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Study Group. *Hum Pathol*, 1997. 28: 404.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9104938/>
129. Manivel, J.C., et al. Intratubular germ cell neoplasia in testicular teratomas and epidermoid cysts. Correlation with prognosis and possible biologic significance. *Cancer*, 1989. 64: 715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2663131/>
130. Renedo, D.E., et al. Intratubular germ cell neoplasia (ITGCN) with p53 and PCNA expression and adjacent mature teratoma in an infant testis. An immunohistochemical and morphologic study with a review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 1994. 18: 947.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7741838/>
131. Rushton, H.G., et al. Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol*, 1990. 144: 726.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2388338/>
132. Roth, L.M., et al. Gonadoblastoma: origin and outcome. *Hum Pathol*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805291/>
133. Ahmed, H.U., et al. Testicular and paratesticular tumours in the prepubertal population. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 476.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434716/>
134. Henderson, C.G., et al. Enucleation for prepubertal leydig cell tumor. *J Urol*, 2006. 176: 703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813923/>
135. Soles, B.S., et al. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy. *Arch Pathol Lab Med*, 2018. 142: 1358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407852/>
136. Yada, K., et al. Intrascrotal lipoblastoma: report of a case and the review of literature. *Surg Case Rep*, 2016. 2: 34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059472/>
137. Marulaiah, M., et al. Testicular and Paratesticular Pathology in Children: a 12-Year Histopathological Review. *World J Surg*, 2010: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20151127/>
138. Walterhouse, D.O., et al. Demographic and Treatment Variables Influencing Outcome for Localized Paratesticular Rhabdomyosarcoma: Results From a Pooled Analysis of North American and European Cooperative Groups. *J Clin Oncol*, 2018: JCO2018789388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30351998/>
139. Akbar, S.A., et al. Multimodality imaging of paratesticular neoplasms and their rare mimics. *Radiographics*, 2003. 23: 1461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615558/> 120 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
140. Esen, B., et al. Should we rely on Doppler ultrasound for evaluation of testicular solid lesions? *World J Urol*, 2018. 36: 1263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572727/>
141. Lock, G. [Contrast-enhanced ultrasonography of testicular tumours]. *Urologe A*, 2019. 58: 1410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712858/>
142. Tallen, G., et al. High reliability of scrotal ultrasonography in the management of childhood primary testicular neoplasms. *Klin Padiatr*, 2011. 223: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21462100/>
143. Yu, C.J., et al. Incidence characteristics of testicular microlithiasis and its association with risk of primary testicular tumors in children: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31853884/>
144. Ludwikowski, B., et al. (2016) S2kHodenhochstand – Maldescensus testis.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-022l_S2k_Hodenhochstand_Maldescensus testis_2018-08-abgelaufen.pdf 145. Barbonetti, A., et al. Testicular Cancer in Infertile Men With and Without Testicular Microlithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019. 10: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949131/>
146. Schneider, D.T., et al. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol*, 2001. 18: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11205836/>

147. Ross, J.H., et al. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol*, 2002. 168: 1675.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352332/>
148. Radford, A., et al. Testicular-sparing surgery in the pediatric population: multicenter review of practice with review of the literature. *Curr Opin Urol*, 2019. 29: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205272/>
149. Friend, J., et al. Benign scrotal masses in children – some new lessons learned. *J Pediatr Surg*, 2016. 51: 1737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558482/>
150. Hisamatsu, E., et al. Prepubertal testicular tumors: A 20-year experience with 40 cases. *Int J Urol*, 2010. 17: 956.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21046693/>
151. Fankhauser, C.D., et al. Risk Factors and Treatment Outcomes of 1,375 Patients with Testicular Leydig Cell Tumors: Analysis of Published Case Series Data. *J Urol*, 2020. 203: 949.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845841/>
152. Grogg, J., et al. Sertoli Cell Tumors of the Testes: Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Outcomes in 435 Patients. *Oncologist*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043680/>
153. Albers, P., et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol*, 2015. 68: 1054.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26297604/>
154. Little, T., et al. Paediatric testicular tumours in a New Zealand centre. *New Zealand Med J*, 2017. 130: 68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240742/>
155. Williamson, S.R., et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*, 2017. 70: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747907/>
156. Hasegawa, T., et al. A case of immature teratoma originating in intra-abdominal undescended testis in a 3-month-old infant. *Pediatr Surg Int*, 2006. 22: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736229/>
157. Chang, M.Y., et al. Prepubertal Testicular Teratomas and Epidermoid Cysts: Comparison of Clinical and Sonographic Features. *J Ultrasound Med*, 2015. 34: 1745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324756/>
158. Kao, C.S., et al. Juvenile granulosa cell tumors of the testis: a clinicopathologic study of 70 cases with emphasis on its wide morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol*, 2015. 39: 1159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26076062/>
159. Shukla, A.R., et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: contemporary clinical management and pathological diagnosis. *J Urol*, 2004. 171: 1900.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076304/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 121
160. Luckie, T.M., et al. A Multicenter Retrospective Review of Pediatric Leydig Cell Tumor of the Testis. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 2019. 41: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29554024/>
161. Emre, S., et al. Testis sparing surgery for Leydig cell pathologies in children. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773621/>
162. Geminiani, J.J., et al. Testicular Leydig Cell Tumor with Metachronous Lesions: Outcomes after Metastasis Resection and Cryoablation. *Case Rep Urol*, 2015. 2015: 748495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26525589/>
163. Talon, I., et al. Sertoli cell tumor of the testis in children: reevaluation of a rarely encountered tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005. 27: 491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189443/>
164. Li, G., et al. Prepubertal Malignant Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor of the Testis. *Urology*, 2018. 117: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626571/>
165. Borer, J.G., et al. The spectrum of Sertoli cell tumors in children. *Urol Clin North Am*, 2000. 27: 529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985152/>
166. Wilson, D.M., et al. Testicular tumors with Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer*, 1986. 57: 2238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3697923/>
167. Alleemudder, A., et al. A case of Carney complex presenting as acute testicular pain. *Urol Ann*, 2016. 8: 360.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453662/>

168. Coppes, M.J., et al. Primary testicular and paratesticular tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*, 1994. 22: 329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8127257/>
169. Ye, Y.L., et al. Relapse in children with clinical stage I testicular yolk sac tumors after initial orchiectomy. *Pediatric Surgery International*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30539226/>
170. Grady, R.W. Current management of prepubertal yolk sac tumors of the testis. *Urol Clin North Am*, 2000. 27: 503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985149/>
171. Haas, R.J., et al. Testicular germ cell tumors, an update. Results of the German cooperative studies 1982-1997. *Klin Padiatr*, 1999. 211: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10472566/>
172. Rogers, P.C., et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study--Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 3563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337806/>
173. Schlatter, M., et al. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12632342/>
174. Alane, S.R., et al. Pelvic Lymph Node Dissection in Patients Treated for Testis Cancer: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. *Urology*, 2016. 95: 128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27235751/>
175. Claahsen-Van der Grinten, H.L., et al. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia. *Hormone Res Paediatr*, 2014. 82: 238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25195868/>
176. Merke, D.P., et al. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabet Endocrinol*, 2013. 1: 341.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622419/>
177. Claahsen-van der Grinten, H.L., et al. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009. 2009: 624823.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19956703/>
178. Chaudhari, M., et al. Testicular adrenal rest tumor screening and fertility counseling among males with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330018/>
179. Kapur, P., et al. Pediatric hernias and hydroceles. *Pediatr Clin North Am*, 1998. 45: 773.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728185/>
180. Barthold, J.S., Abnormalities of the testis and scrotum and their surgical management. In: Campbell-Walsh Urology, A.J. Wein & et al., Editors. 2012, Elsevier Saunders: Philadelphia. 122 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
181. Schneck, F.X., et al., Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In: Campbell's Urology, P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan & A.J. Wein, Editors. 2002, WB Saunders: Philadelphia.
182. Rubenstein, R.A., et al. Benign intrascrotal lesions. *J Urol*, 2004. 171: 1765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076274/>
183. Lin, H.C., et al. Testicular teratoma presenting as a transilluminating scrotal mass. *Urology*, 2006. 67: 1290.e3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750249/>
184. Skoog, S.J. Benign and malignant pediatric scrotal masses. *Pediatr Clin North Am*, 1997. 44: 1229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9326960/>
185. Koski, M.E., et al. Infant communicating hydroceles--do they need immediate repair or might some clinically resolve? *J Pediatr Surg*, 2010. 45: 590.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20223325/>
186. Stringer, M.D., et al., Patent processus vaginalis. In: Pediatric urology, J.P. Gearhart, R.C. Rink & P.D. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.
187. Stylianou, S., et al. Incarceration of inguinal hernia in infants prior to elective repair. *J Pediatr Surg*, 1993. 28: 582.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8483072/>
188. Hall, N.J., et al. Surgery for hydrocele in children-an avoidable excess? *J Pediatr Surg*, 2011. 46: 2401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152892/>

189. Saad, S., et al. Ten-year review of groin laparoscopy in 1001 pediatric patients with clinical unilateral inguinal hernia: an improved technique with transhernia multiple-channel scope. *J Pediatr Surg*, 2011. 46: 1011.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21616272/>
190. Christensen, T., et al. New onset of hydroceles in boys over 1 year of age. *Int J Urol*, 2006. 13: 1425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17083397/>
191. Alp, B.F., et al. Comparison of the inguinal and scrotal approaches for the treatment of communicating hydrocele in children. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014. 30: 200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656161/>
192. Oh, J.H., et al. Hydrocelectomy via scrotal incision is a valuable alternative to the traditional inguinal approach for hydrocele treatment in boys. *Investig Clin Urol*, 2018. 59: 416.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30402575/>
193. Grimsby, G.M., et al. Non-absorbable sutures are associated with lower recurrence rates in laparoscopic percutaneous inguinal hernia ligation. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 275.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233553/>
194. Saka, R., et al. Safety and efficacy of laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernias and hydroceles in children: a comparison with traditional open repair. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2014. 24: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24180356/>
195. Cavusoglu, Y.H., et al. Acute scrotum -- etiology and management. *Indian J Pediatr*, 2005. 72: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15812112/>
196. Klin, B., et al. Epididymitis in childhood: a clinical retrospective study over 5 years. *Isr Med Assoc J*, 2001. 3: 833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11729579/>
197. Makela, E., et al. A 19-year review of paediatric patients with acute scrotum. *Scand J Surg*, 2007. 96: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17461315/>
198. McAndrew, H.F., et al. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. *Pediatr Surg Int*, 2002. 18: 435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12415374/>
199. Sakellaris, G.S., et al. Acute epididymitis in Greek children: a 3-year retrospective study. *Eur J Pediatr*, 2008. 167: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17786475/>
200. Varga, J., et al. Acute scrotal pain in children--ten years' experience. *Urol Int*, 2007. 78: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192737/>
201. Bingol-Kologlu, M., et al. An exceptional complication following appendectomy: acute inguinal and scrotal suppuration. *Int Urol Nephrol*, 2006. 38: 663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160451/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 123
202. Dayanir, Y.O., et al. Epididymoorchitis mimicking testicular torsion in Henoch-Schonlein purpura. *Eur Radiol*, 2001. 11: 2267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11702171/>
203. Diamond, D.A., et al. Neonatal scrotal haematoma: mimicker of neonatal testicular torsion. *BJU Int*, 2003. 91: 675.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699483/>
204. Ha, T.S., et al. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schonlein purpura. *Acta Paediatr*, 2007. 96: 552.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17306010/>
205. Hara, Y., et al. Acute scrotum caused by Henoch-Schonlein purpura. *Int J Urol*, 2004. 11: 578.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15242376/>
206. Klin, B., et al. Acute idiopathic scrotal edema in children--revisited. *J Pediatr Surg*, 2002. 37: 1200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12149702/>
207. Krause, W. Is acute idiopathic scrotal edema in children a special feature of neutrophilic eccrine hidradenitis? *Dermatology*, 2004. 208: 86; author reply 86.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730248/>
208. Matsumoto, A., et al. Torsion of the hernia sac within a hydrocele of the scrotum in a child. *Int J Urol*, 2004. 11: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379947/>
209. Myers, J.B., et al. Torsion of an indirect hernia sac causing acute scrotum. *J Pediatr Surg*, 2004. 39: 122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694389/>

210. Ng, K.H., et al. An unusual presentation of acute scrotum after appendicitis. *Singapore Med J*, 2002. 43: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12437045/>
211. Singh, S., et al. Acute scrotum in children: a rare presentation of acute, non-perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int*, 2003. 19: 298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682749/>
212. van Langen, A.M., et al. Acute idiopathic scrotal oedema: four cases and a short review. *Eur J Pediatr*, 2001. 160: 455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11475590/>
213. Vlazakis, S., et al. Right acute hemiscrotum caused by insertion of an inflamed appendix. *BJU Int*, 2002. 89: 967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010250/>
214. D'Andrea, A., et al. US in the assessment of acute scrotum. *Crit Ultrasound J*, 2013. 5: S8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/doi:10.1186/2036-7902-5-S1-S8/>
215. Davis, J.E., et al. Scrotal emergencies. *Emerg Med Clin North Am*, 2011. 29: 469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782069/>
216. Jimoh, B.M., et al. Idiopathic scrotal hematoma in neonate: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol*, 2014. 2014: 212914.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982811/>
217. Matzek, B.A., et al. Traumatic testicular dislocation after minor trauma in a pediatric patient. *J Emerg Med*, 2013. 45: 537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899815/>
218. Wright, S., et al. Emergency ultrasound of acute scrotal pain. *Eur J Emerg Med*, 2015. 22: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910960/>
219. Yusuf, G.T., et al. A review of ultrasound imaging in scrotal emergencies. *J Ultrasound*, 2013. 16: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24432171/>
220. Remer, E.M., et al. ACR Appropriateness Criteria (R) acute onset of scrotal pain--without trauma, without antecedent mass. *Ultrasound Q*, 2012. 28: 47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357246/>
221. Tanaka, K., et al. Acute scrotum and testicular torsion in children: a retrospective study in a single institution. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874735/>
222. Kadish, H.A., et al. A retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion, and torsion of testicular appendages. *Pediatrics*, 1998. 102: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9651416/>
223. Sauvat, F., et al. [Age for testicular torsion?]. *Arch Pediatr*, 2002. 9: 1226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12536102/> 124 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
224. Somekh, E., et al. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. *J Urol*, 2004. 171: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665940/>
225. Yerkes, E.B., et al. Management of perinatal torsion: today, tomorrow or never? *J Urol*, 2005. 174: 1579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148656/>
226. Boettcher, M., et al. Clinical and sonographic features predict testicular torsion in children: a prospective study. *BJU Int*, 2013. 112: 1201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826981/>
227. Nelson, C.P., et al. The cremasteric reflex: a useful but imperfect sign in testicular torsion. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 1248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12891505/>
228. Goetz, J., et al. A comparison of clinical outcomes of acute testicular torsion between prepubertal and postpubertal males. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 610.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31690483/>
229. Mushtaq, I., et al. Retrospective review of paediatric patients with acute scrotum. *ANZ J Surg*, 2003. 73: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12534742/>
230. Murphy, F.L., et al. Early scrotal exploration in all cases is the investigation and intervention of choice in the acute paediatric scrotum. *Pediatr Surg Int*, 2006. 22: 413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16602024/>
231. Baker, L.A., et al. An analysis of clinical outcomes using color doppler testicular ultrasound for testicular torsion. *Pediatrics*, 2000. 105: 604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699116/>

232. Gunther, P., et al. Acute testicular torsion in children: the role of sonography in the diagnostic workup. *Eur Radiol*, 2006. 16: 2527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16724203/>
233. Kalfa, N., et al. Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. *J Urol*, 2007. 177: 297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17162068/>
234. Karmazyn, B., et al. Clinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys. *Pediatr Radiol*, 2005. 35: 302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15503003/>
235. Lam, W.W., et al. Colour Doppler ultrasonography replacing surgical exploration for acute scrotum: myth or reality? *Pediatr Radiol*, 2005. 35: 597.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15761770/>
236. Schalamon, J., et al. Management of acute scrotum in children--the impact of Doppler ultrasound. *J Pediatr Surg*, 2006. 41: 1377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863840/>
237. Pepe, P., et al. Does color Doppler sonography improve the clinical assessment of patients with acute scrotum? *Eur J Radiol*, 2006. 60: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16730939/>
238. Kalfa, N., et al. Ultrasonography of the spermatic cord in children with testicular torsion: impact on the surgical strategy. *J Urol*, 2004. 172: 1692.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371792/>
239. McDowall, J., et al. The ultrasonographic "whirlpool sign" in testicular torsion: valuable tool or waste of valuable time? A systematic review and meta-analysis. *Emerg Radiol*, 2018. 25: 281.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29335899/>
240. Nussbaum Blask, A.R., et al. Color Doppler sonography and scintigraphy of the testis: a prospective, comparative analysis in children with acute scrotal pain. *Pediatr Emerg Care*, 2002. 18: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11973493/>
241. Paltiel, H.J., et al. Acute scrotal symptoms in boys with an indeterminate clinical presentation: comparison of color Doppler sonography and scintigraphy. *Radiology*, 1998. 207: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9530319/>
242. Terai, A., et al. Dynamic contrast-enhanced subtraction magnetic resonance imaging in diagnostics of testicular torsion. *Urology*, 2006. 67: 1278.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765192/>
243. Yuan, Z., et al. Clinical study of scrotum scintigraphy in 49 patients with acute scrotal pain: a comparison with ultrasonography. *Ann Nucl Med*, 2001. 15: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545192/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 125
244. Karmazyn, B., et al. Duplex sonographic findings in children with torsion of the testicular appendages: overlap with epididymitis and epididymoorchitis. *J Pediatr Surg*, 2006. 41: 500.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16516624/>
245. Lau, P., et al. Acute epididymitis in boys: are antibiotics indicated? *Br J Urol*, 1997. 79: 797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9158522/>
246. Abul, F., et al. The acute scrotum: a review of 40 cases. *Med Princ Pract*, 2005. 14: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15863992/>
247. Dias Filho, A.C., et al. Improving Organ Salvage in Testicular Torsion: Comparative Study of Patients Undergoing vs Not Undergoing Preoperative Manual Detorsion. *J Urol*, 2017. 197: 811.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27697579/>
248. Cornel, E.B., et al. Manual derotation of the twisted spermatic cord. *BJU Int*, 1999. 83: 672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10233577/>
249. Garel, L., et al. Preoperative manual detorsion of the spermatic cord with Doppler ultrasound monitoring in patients with intravaginal acute testicular torsion. *Pediatr Radiol*, 2000. 30: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10663509/>
250. Sessions, A.E., et al. Testicular torsion: direction, degree, duration and disinformation. *J Urol*, 2003. 169: 663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544339/>
251. Haj, M., et al. Effect of external scrotal cooling on the viability of the testis with torsion in rats. *Eur Surg Res*, 2007. 39: 160.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17341878/>

252. Akcora, B., et al. The protective effect of darbepoetin alfa on experimental testicular torsion and detorsion injury. *Int J Urol*, 2007. 14: 846.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17760753/>
253. Aksoy, H., et al. Dehydroepiandrosterone treatment attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion in rats. *J Pediatr Surg*, 2007. 42: 1740.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17923206/>
254. Unal, D., et al. Protective effects of trimetazidine on testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Urol Int*, 2007. 78: 356.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495496/>
255. Yazihan, N., et al. Protective role of erythropoietin during testicular torsion of the rats. *World J Urol*, 2007. 25: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690891/>
256. Koh, Y.H., et al. Testicular Appendage Torsion-To Explore the Other Side or Not? *Urology*, 2020. 141: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283168/>
257. Visser, A.J., et al. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU Int*, 2003. 92: 200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887467/>
258. Tryfonas, G., et al. Late postoperative results in males treated for testicular torsion during childhood. *J Pediatr Surg*, 1994. 29: 553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8014814/>
259. Anderson, M.J., et al. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. *J Urol*, 1992. 147: 1545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593686/>
260. Arap, M.A., et al. Late hormonal levels, semen parameters, and presence of antisperm antibodies in patients treated for testicular torsion. *J Androl*, 2007. 28: 528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287456/>
261. Figueroa, V., et al. Comparative analysis of detorsion alone versus detorsion and tunica albuginea decompression (fasciotomy) with tunica vaginalis flap coverage in the surgical management of prolonged testicular ischemia. *J Urol*, 2012. 188: 1417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22906680/>
262. Monteilh, C., et al. Controversies in the management of neonatal testicular torsion: A meta-analysis. *J Pediatr Surg*, 2019. 54: 815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098810/>
263. Mor, Y., et al. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord--does it guarantee prevention of recurrent torsion events? *J Urol*, 2006. 175: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406900/>
264. Lian, B.S., et al. Factors Predicting Testicular Atrophy after Testicular Salvage following Torsion. *Eur J Pediatr Surg*, 2016. 26: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509312/> 126 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
265. MacDonald, C., et al. A systematic review and meta-analysis revealing realistic outcomes following paediatric torsion of testes. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30404723/>
266. Philip, J., et al. Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility? *BJU Int*, 2006. 97: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336344/>
267. Gielchinsky, I., et al. Pregnancy Rates after Testicular Torsion. *J Urol*, 2016. 196: 852.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117442/>
268. Bergman, J.E., et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol*, 2015. 33: 2159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712311/>
269. Morera, A.M., et al. A study of risk factors for hypospadias in the Rhone-Alpes region (France). *J Pediatr Urol*, 2006. 2: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947603/>
270. Springer, A., et al. Worldwide prevalence of hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 152 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810252/>
271. van der Zanden, L.F., et al. Exploration of gene-environment interactions, maternal effects and parent of origin effects in the etiology of hypospadias. *J Urol*, 2012. 188: 2354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23088992/>

272. Fredell, L., et al. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J Urol*, 2002. 167: 1423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832761/>
273. Lund, L., et al. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. *Eur Urol*, 2009. 55: 1022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19155122/>
274. Mouriquand, O.D., et al., Hypospadias., In: *Pediatric Urology*, J. Gearhart, R. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.
275. van Rooij, I.A., et al. Risk factors for different phenotypes of hypospadias: results from a Dutch case-control study. *BJU Int*, 2013. 112: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305310/>
276. Netto, J.M., et al. Hormone therapy in hypospadias surgery: a systematic review. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 971.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602841/>
277. Chariatte, V., et al. Uroradiological screening for upper and lower urinary tract anomalies in patients with hypospadias: a systematic literature review. *Evid Based Med*, 2013. 18: 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22815315/>
278. Belman, A.B., Hypospadias and chordee, In: *Clinical Pediatric Urology*. A.B. Belman, L.R. King & S.A. Kramer, Editors. 2002, Martin Dunitz: London.
279. Malik, R.D., et al. Survey of pediatric urologists on the preoperative use of testosterone in the surgical correction of hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2014.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726783/>
280. Wright, I., et al. Effect of preoperative hormonal stimulation on postoperative complication rates after proximal hypospadias repair: a systematic review. *J Urol*, 2013. 190: 652.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597451/>
281. Rynja, S.P., et al. Testosterone prior to hypospadias repair: Postoperative complication rates and long-term cosmetic results, penile length and body height. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 31.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174377/>
282. Paiva, K.C., et al. Biometry of the hypospadiac penis after hormone therapy (testosterone and estrogen): A randomized, double-blind controlled trial. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 200.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321554/>
283. Chua, M.E., et al. Preoperative hormonal stimulation effect on hypospadias repair complications: Meta-analysis of observational versus randomized controlled studies. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939350/>
284. Kaya, C., et al. The role of pre-operative androgen stimulation in hypospadias surgery. *Transl Androl Urol*, 2014. 3: 340.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816790/>
285. Menon, P., et al. Outcome of urethroplasty after parenteral testosterone in children with distal hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 292.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111208/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 127
286. Bush, N.C., et al. Age does not impact risk for urethroplasty complications after tubularized incised plate repair of hypospadias in prepubertal boys. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542204/>
287. Perlmutter, A.E., et al. Impact of patient age on distal hypospadias repair: a surgical perspective. *Urology*, 2006. 68: 648.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979730/>
288. Bhat, A., et al. Comparison of variables affecting the surgical outcomes of tubularized incised plate urethroplasty in adult and pediatric hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 108 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26778183/>
289. Castagnetti, M., et al. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. *J Urol*, 2010. 184: 1469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727541/>
290. Baskin, L.S., et al. Changing concepts of hypospadias curvature lead to more onlay island flap procedures. *J Urol*, 1994. 151: 191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8254812/>
291. Hollowell, J.G., et al. Preservation of the urethral plate in hypospadias repair: extended applications and further experience with the onlay island flap urethroplasty. *J Urol*, 1990. 143: 98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2294275/>
292. Snodgrass, W., et al. Straightening ventral curvature while preserving the urethral plate in proximal hypospadias repair. *J Urol*, 2009. 182: 1720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692004/>

293. Braga, L.H., et al. Ventral penile lengthening versus dorsal plication for severe ventral curvature in children with proximal hypospadias. *J Urol*, 2008. 180: 1743.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721961/>
294. el-Kassaby, A.W., et al. Modified tubularized incised plate urethroplasty for hypospadias repair: a long-term results of 764 patients. *Urology*, 2008. 71: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295308/>
295. El-Sherbiny, M.T., et al. Comprehensive analysis of tubularized incised-plate urethroplasty in primary and re-operative hypospadias. *BJU Int*, 2004. 93: 1057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142164/>
296. Orkiszewski, M., et al. Morphology and urodynamics after longitudinal urethral plate incision in proximal hypospadias repairs: long-term results. *Eur J Pediatr Surg*, 2004. 14: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15024677/>
297. Snodgrass, W.T., et al. Tubularized incised plate hypospadias repair for distal hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2010. 6: 408.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19837000/>
298. Schwentner, C., et al. Interim outcome of the single stage dorsal inlay skin graft for complex hypospadias reoperations. *J Urol*, 2006. 175: 1872.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600785/>
299. Ahmed, M., et al. Is combined inner preputial inlay graft with tubularized incised plate in hypospadias repair worth doing? *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 229 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26119452/>
300. Pippi Salle, J.L., et al. Proximal hypospadias: A persistent challenge. Single institution outcome analysis of three surgical techniques over a 10-year period. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 28 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279102/>
301. Meyer-Junghanel, L., et al. Experience with repair of 120 hypospadias using Mathieu's procedure. *Eur J Pediatr Surg*, 1995. 5: 355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8773227/>
302. Pfistermuller, K.L., et al. Meta-analysis of complication rates of the tubularized incised plate (TIP) repair. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819601/>
303. Snodgrass, W.T., et al. Urethral strictures following urethral plate and proximal urethral elevation during proximal TIP hypospadias repair. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 990.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707201/>
304. Cambareri, G.M., et al. Hypospadias repair with onlay preputial graft: a 25-year experience with long-term follow-up. *BJU Int*, 2016. 118: 451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780179/>
305. Castagnetti, M., et al. Primary severe hypospadias: comparison of reoperation rates and parental perception of urinary symptoms and cosmetic outcomes among 4 repairs. *J Urol*, 2013. 189: 1508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154207/> 128 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
306. Kocvara, R., et al. Inlay-onlay flap urethroplasty for hypospadias and urethral stricture repair. *J Urol*, 1997. 158: 2142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9366331/>
307. Perovic, S., et al. Onlay island flap urethroplasty for severe hypospadias: a variant of the technique. *J Urol*, 1994. 151: 711.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8308994/>
308. Catti, M., et al. Original Koyanagi urethroplasty versus modified Hayashi technique: outcome in 57 patients. *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19457720/>
309. DeFoor, W., et al. Results of single staged hypospadias surgery to repair penoscrotal hypospadias with bifid scrotum or penoscrotal transposition. *J Urol*, 2003. 170: 1585.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501667/>
310. Hayashi, Y., et al. Neo-modified Koyanagi technique for the single-stage repair of proximal hypospadias. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947743/>
311. Koyanagi, T., et al. One-stage repair of hypospadias: is there no simple method universally applicable to all types of hypospadias? *J Urol*, 1994. 152: 1232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8072111/>

312. Ahmed, S., et al. Buccal mucosal graft for secondary hypospadias repair and urethral replacement. *Br J Urol*, 1997. 80: 328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9284210/>
313. Bracka, A. Hypospadias repair: the two-stage alternative. *Br J Urol*, 1995. 76 Suppl 3: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8535768/>
314. Lam, P.N., et al. 2-stage repair in infancy for severe hypospadias with chordee: long-term results after puberty. *J Urol*, 2005. 174: 1567.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148653/>
315. Mokhless, I.A., et al. The multistage use of buccal mucosa grafts for complex hypospadias: histological changes. *J Urol*, 2007. 177: 1496.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382762/>
316. Stanasel, I., et al. Complications following Staged Hypospadias Repair Using Transposed Preputial Skin Flaps. *J Urol*, 2015. 194: 512.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25701546/>
317. Castagnetti, M., et al. Does Preputial Reconstruction Increase Complication Rate of Hypospadias Repair? 20-Year Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*, 2016. 4: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200322/>
318. Chalmers, D.J., et al. Distal hypospadias repair in infants without a postoperative stent. *Pediatr Surg Int*, 2015. 31: 287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475503/>
319. Hsieh, M.H., et al. Surgical antibiotic practices among pediatric urologists in the United States. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537590/>
320. Kanaroglou, N., et al. Is there a role for prophylactic antibiotics after stented hypospadias repair? *J Urol*, 2013. 190: 1535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23416639/>
321. Meir, D.B., et al. Is prophylactic antimicrobial treatment necessary after hypospadias repair? *J Urol*, 2004. 171: 2621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118434/>
322. Chua, M.E., et al. The use of postoperative prophylactic antibiotics in stented distal hypospadias repair: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527683/>
323. Bush, N.C., et al. Glans size is an independent risk factor for urethroplasty complications after hypospadias repair. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 355 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320396/>
324. Lee, O.T., et al. Predictors of secondary surgery after hypospadias repair: a population based analysis of 5,000 patients. *J Urol*, 2013. 190: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376710/>
325. Braga, L.H., et al. Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias: A literature review. *Indian J Urol*, 2008. 24: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19468401/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 129
326. Wang, F., et al. Systematic review and meta-analysis of studies comparing the perimeatal-based flap and tubularized incised-plate techniques for primary hypospadias repair. *Pediatr Surg Int*, 2013. 29: 811.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23793987/>
327. Wilkinson, D.J., et al. Outcomes in distal hypospadias: a systematic review of the Mathieu and tubularized incised plate repairs. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21159560/>
328. Winberg, H., et al. Postoperative outcomes in distal hypospadias: a meta-analysis of the Mathieu and tubularized incised plate repair methods for development of urethrocutaneous fistula and urethral stricture. *Pediatr Surg Int*, 2019. 35: 1301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31372729/>
329. Alshafei, A., et al. Comparing the outcomes of tubularized incised plate urethroplasty and dorsal inlay graft urethroplasty in children with hypospadias: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 154.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061491/>
330. Leslie, B., et al. Critical outcome analysis of staged buccal mucosa graft urethroplasty for prior failed hypospadias repair in children. *J Urol*, 2011. 185: 1077.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256520/>

331. Howe, A.S., et al. Management of 220 adolescents and adults with complications of hypospadias repair during childhood. *Asian J Urol*, 2017. 4: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29264201/>
332. Spinoit, A.F., et al. Hypospadias repair at a tertiary care center: long-term followup is mandatory to determine the real complication rate. *J Urol*, 2013. 189: 2276.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306089/>
333. Andersson, M., et al. Hypospadias repair with tubularized incised plate: Does the obstructive flow pattern resolve spontaneously? *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630805/>
334. Andersson, M., et al. Normalized Urinary Flow at Puberty after Tubularized Incised Plate Urethroplasty for Hypospadias in Childhood. *J Urol*, 2015. 194: 1407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26087380/>
335. Gonzalez, R., et al. Importance of urinary flow studies after hypospadias repair: a systematic review. *Int J Urol*, 2011. 18: 757.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883491/>
336. Hueber, P.A., et al. Long-term functional outcomes of distal hypospadias repair: a single center retrospective comparative study of TIPs, Mathieu and MAGPI. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 68 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824882/>
337. Perera, M., et al. Long-term urethral function measured by uroflowmetry after hypospadias surgery: comparison with an age matched control. *J Urol*, 2012. 188: 1457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22906660/>
338. Holland, A.J., et al. HOSE: an objective scoring system for evaluating the results of hypospadias surgery. *BJU Int*, 2001. 88: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488741/>
339. van der Toorn, F., et al. Introducing the HOPE (Hypospadias Objective Penile Evaluation)-score: a validation study of an objective scoring system for evaluating cosmetic appearance in hypospadias patients. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 1006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23491983/>
340. Weber, D.M., et al. The Penile Perception Score: an instrument enabling evaluation by surgeons and patient self-assessment after hypospadias repair. *J Urol*, 2013. 189: 189.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174225/>
341. Haid, B., et al. Penile appearance after hypospadias correction from a parent's point of view: Comparison of the hypospadias objective penile evaluation score and parents penile perception score. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 33.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26725130/>
342. Krull, S., et al. Outcome after Hypospadias Repair: Evaluation Using the Hypospadias Objective Penile Evaluation Score. *Eur J Pediatr Surg*, 2018. 28: 268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28505692/>
343. Moriya, K., et al. Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery: norm related study in adolescence. *J Urol*, 2006. 176: 1889.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945681/> 130 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
344. Rynja, S.P., et al. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 504.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21429804/>
345. Ortqvist, L., et al. Long-term followup of men born with hypospadias: urological and cosmetic results. *J Urol*, 2015. 193: 975.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25268894/>
346. Adams, J., et al. Reconstructive surgery for hypospadias: A systematic review of long-term patient satisfaction with cosmetic outcomes. *Indian J Urol*, 2016. 32: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27127350/>
347. Leunbach, T.L., et al. A Systematic Review of Core Outcomes for Hypospadias Surgery. *Sex Dev*, 2019. 13: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865321/>
348. Sullivan, K.J., et al. Assessing quality of life of patients with hypospadias: A systematic review of validated patient-reported outcome instruments. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089292/>
349. Nyirady, P., et al. Management of congenital penile curvature. *J Urol*, 2008. 179: 1495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295273/>

350. Baskin, L.S., et al. Neuroanatomical ontogeny of the human fetal penis. *Br J Urol*, 1997. 79: 628.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126098/>
351. Ebbehøj, J., et al. Congenital penile angulation. *Br J Urol*, 1987. 60: 264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3676675/>
352. Kelami, A. Congenital penile deviation and its treatment with the Nesbit-Kelami technique. *Br J Urol*, 1987. 60: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3676674/>
353. Yachia, D., et al. The incidence of congenital penile curvature. *J Urol*, 1993. 150: 1478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8411431/>
354. Mayer, M., et al. Patient satisfaction with correction of congenital penile curvature. *Actas Urol Esp*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292041/>
355. Hsieh, J.T., et al. Correction of congenital penile curvature using modified tunical plication with absorbable sutures: the long-term outcome and patient satisfaction. *Eur Urol*, 2007. 52: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17234333/>
356. Sasso, F., et al. Penile curvature: an update for management from 20 years experience in a high volume centre. *Urologia*, 2016. 83: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103093/>
357. Gittes, R.F., et al. Injection technique to induce penile erection. *Urology*, 1974. 4: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4418594/>
358. Schultheiss, D., et al. Congenital and acquired penile deviation treated with the essed plication method. *Eur Urol*, 2000. 38: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895008/>
359. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol*, 1990. 143: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2294269/>
360. Rehman, J., et al. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunica shaving and plication). *J Urol*, 1997. 157: 1288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9120923/>
361. Poulsen, J., et al. Treatment of penile curvature--a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure. *Br J Urol*, 1995. 75: 370.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7735803/>
362. Leonardo, C., et al. Plication corporoplasty versus Nesbit operation for the correction of congenital penile curvature. A long-term follow-up. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21559790/>
363. ayan, S., et al. Comparison of Patient's Satisfaction and Long-term Results of 2 Penile Plication Techniques: Lessons Learned From 387 Patients With Penile Curvature. *Urology*, 2019. 129: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954611/>
364. Cavallini, G., et al. Pilot study to determine improvements in subjective penile morphology and personal relationships following a Nesbit plication procedure for men with congenital penile curvature. *Asian J Androl*, 2008. 10: 512.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18097530/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 131
365. Vatne, V., et al. Functional results after operations of penile deviations: an institutional experience. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1996. 179: 151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908683/>
366. Ziegelmann, M.J., et al. Clinical characteristics and surgical outcomes in men undergoing tunica albuginea plication for congenital penile curvature who present with worsening penile deformity. *World J Urol*, 2020. 38: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079186/>
367. Shaeer, O., et al. Shaeer's Corporal Rotation III: Shortening-Free Correction of Congenital Penile Curvature- The Noncorporotomy Technique. *Eur Urol*, 2016. 69: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298209/>
368. Akbay, E., et al. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int*, 2000. 86: 490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971279/>
369. Kogan, S.J., The pediatric varicocele. In: *Pediatric urology*, J.P. Gearhart, R.C. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.
370. Oster, J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol*, 1971. 5: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5093090/>

371. Kass, E.J., et al. Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. *J Urol*, 1987. 137: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3820376/>
372. Paduch, D.A., et al. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol*, 1997. 158: 1128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258155/>
373. Li, F., et al. Effect of varicocelectomy on testicular volume in children and adolescents: a metaanalysis. *Urology*, 2012. 79: 1340.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516359/>
374. Kocvara, R., et al. Division of lymphatic vessels at varicocelectomy leads to testicular oedema and decline in testicular function according to the LH-RH analogue stimulation test. *Eur Urol*, 2003. 43: 430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12667726/>
375. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril*, 1992. 57: 1289.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1601152/>
376. Laven, J.S., et al. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril*, 1992. 58: 756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1426322/>
377. Nork, J.J., et al. Youth varicocele and varicocele treatment: a meta-analysis of semen outcomes. *Fertil Steril*, 2014. 102: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24907913/>
378. Okuyama, A., et al. Surgical repair of varicocele at puberty: preventive treatment for fertility improvement. *J Urol*, 1988. 139: 562.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3343743/>
379. Pinto, K.J., et al. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. *J Urol*, 1994. 152: 788.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8022015/>
380. Dubin, L., et al. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*, 1970. 21: 606.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5433164/>
381. Tasci, A.I., et al. Color doppler ultrasonography and spectral analysis of venous flow in diagnosis of varicocele. *Eur Urol*, 2001. 39: 316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11275726/>
382. Diamond, D.A., et al. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. *J Urol*, 2007. 178: 1584.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707046/>
383. Aragona, F., et al. Correlation of testicular volume, histology and LHRH test in adolescents with idiopathic varicocele. *Eur Urol*, 1994. 26: 61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7925532/>
384. Bogaert, G., et al. Pubertal screening and treatment for varicocele do not improve chance of paternity as adult. *J Urol*, 2013. 189: 2298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23261480/> 132 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
385. Chen, J.J., et al. Is the comparison of a left varicocele testis to its contralateral normal testis sufficient in determining its well-being? *Urology*, 2011. 78: 1167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782220/>
386. Goldstein, M., et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol*, 1992. 148: 1808.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433614/>
387. Hopps, C.V., et al. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J Urol*, 2003. 170: 2366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634418/>
388. Kocvara, R., et al. Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J Urol*, 2005. 173: 1751.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821575/>
389. Riccabona, M., et al. Optimizing the operative treatment of boys with varicocele: sequential comparison of 4 techniques. *J Urol*, 2003. 169: 666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544340/>
390. Marmar, J., et al. New scientific information related to varicoceles. *J Urol*, 2003. 170: 2371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634419/>

391. Minevich, E., et al. Inguinal microsurgical varicocelectomy in the adolescent: technique and preliminary results. *J Urol*, 1998. 159: 1022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474223/>
392. Mirilas, P., et al. Microsurgical subinguinal varicocelectomy in children, adolescents, and adults: surgical anatomy and anatomically justified technique. *J Androl*, 2012. 33: 338.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835913/>
393. Esposito, C., et al. Technical standardization of laparoscopic lymphatic sparing varicocelectomy in children using isosulfan blue. *J Pediatr Surg*, 2014. 49: 660.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726132/>
394. Oswald, J., et al. The use of isosulphan blue to identify lymphatic vessels in high retroperitoneal ligation of adolescent varicocele--avoiding postoperative hydrocele. *BJU Int*, 2001. 87: 502.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298043/>
395. Fast, A.M., et al. Adolescent varicocelectomy: does artery sparing influence recurrence rate and/or catch-up growth? *Andrology*, 2014. 2: 159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24339439/>
396. Kim, K.S., et al. Impact of internal spermatic artery preservation during laparoscopic varicocelectomy on recurrence and the catch-up growth rate in adolescents. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314819/>
397. Fayad, F., et al. Percutaneous retrograde endovascular occlusion for pediatric varicocele. *J Pediatr Surg*, 2011. 46: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376204/>
398. Thon, W.F., et al. Percutaneous sclerotherapy of idiopathic varicocele in childhood: a preliminary report. *J Urol*, 1989. 141: 913.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2926889/>
399. Locke, J.A., et al. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851509/>
400. Cayan, S., et al. Paternity Rates and Time to Conception in Adolescents with Varicocele Undergoing Microsurgical Varicocele Repair vs Observation Only: A Single Institution Experience with 408 Patients. *J Urol*, 2017. 198: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153511/>
401. Silay, M.S., et al. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316583/>
402. Hoberman, A., et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr*, 1993. 123: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8320616/>
403. Marild, S., et al. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr*, 1998. 87: 549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9641738/>
404. O'Brien, K., et al. Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: exploratory study. *Scand J Prim Health Care*, 2011. 29: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323495/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 133
405. Shaikh, N., et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. 27: 302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316994/>
406. Zorc, J.J., et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics*, 2005. 116: 644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140703/>
407. Ladomenou, F., et al. Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. *Acta Paediatr*, 2015. 104: e324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736706/>
408. Shaikh, N., et al. Predictors of Antimicrobial Resistance among Pathogens Causing Urinary Tract Infection in Children. *J Pediatr*, 2016. 171: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26794472/>
409. Zaffanello, M., et al. Management of constipation in preventing urinary tract infections in children: A concise review. *Eur Res J*, 2019. 5: 236.
<https://www.researchgate.net/publication/327723739>

410. Grier, W.R., et al. Obesity as a Risk Factor for Urinary Tract Infection in Children. *Clin Pediatr*, 2016. 55: 952.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810625/>
411. Hum Sw, S.N. Risk Factors for Delayed Antimicrobial Treatment in Febrile Children with Urinary Tract Infections. *J Pediatr*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30340935/>
412. Karavanaki, K.A., et al. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr*, 2017. 106: 149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27748543/>
413. Swerkersson, S., et al. Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time. *Pediatr Nephrol*, 2017. 32: 1907.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681079/>
414. Shaikh N, et al. Association of Renal Scarring with Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381021/>
415. Alberici, I., et al. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr*, 2015. 174: 783.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428232/>
416. Magin, E.C., et al. Efficacy of short-term intravenous antibiotic in neonates with urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care*, 2007. 23: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351406/>
417. Sastre, J.B., et al. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol*, 2007. 22: 1735.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665222/>
418. Williams, G., et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 2019: CD001534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30932167/>
419. Yiee, J.H., et al. Prospective blinded laboratory assessment of prophylactic antibiotic compliance in a pediatric outpatient setting. *J Urol*, 2012. 187: 2176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503029/>
420. Burns, M.W., et al. Pediatric urinary tract infection. Diagnosis, classification, and significance. *Pediatr Clin North Am*, 1987. 34: 1111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3658502/>
421. Beetz, R., et al. [Urinary tract infections in infants and children -- a consensus on diagnostic, therapy and prophylaxis]. *Urologe A*, 2007. 46: 112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17225140/>
422. Tebruegge, M., et al. The age-related risk of co-existing meningitis in children with urinary tract infection. *PLoS One*, 2011. 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22096488/>
423. Craig, J.C., et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ*, 2010. 340: c1594.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20406860/> 134 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
424. Lin, D.S., et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of Age. *Pediatrics*, 2000. 105: E20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654980/>
425. Tullus, K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. *Pediatr Nephrol*, 2011. 26: 1923.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21773821/>
426. Kauffman, J.D., et al. Risk Factors and Associated Morbidity of Urinary Tract Infections in Pediatric Surgical Patients: a NSQIP Pediatric Analysis. *J Pediatr Surg*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126686/>
427. Whiting, P., et al. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr*, 2005. 5: 4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811182/>
428. Ramage, I.J., et al. Accuracy of clean-catch urine collection in infancy. *J Pediatr*, 1999. 135: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10586183/>
429. Altuntas, N., et al. Midstream clean-catch urine culture obtained by stimulation technique versus catheter-specimen urine culture for urinary tract infections in newborns: a paired comparison of urine collection methods. *Med Princ Pract*, 2020. 29: 326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665720/>

430. Roberts, K.B., et al. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 2011. 128: 595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873693/>
431. Tosif, S., et al. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health*, 2012. 48: 659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537082/>
432. Labrosse, M., et al. Evaluation of a New Strategy for Clean-Catch Urine in Infants. *Pediatrics*, 2016. 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542848/>
433. Buys, H., et al. Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause. *BMJ*, 1994. 308: 690.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8142792/>
434. Kiernan, S.C., et al. Ultrasound guidance of suprapubic bladder aspiration in neonates. *J Pediatr*, 1993. 123: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8229492/>
435. Vaillancourt, S., et al. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics*, 2007. 119: e1288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502345/>
436. Powell, H.R., et al. Urinary nitrite in symptomatic and asymptomatic urinary infection. *Arch Dis Child*, 1987. 62: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548604/>
437. Coulthard, M.G. Using urine nitrite sticks to test for urinary tract infection in children aged < 2 years: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895368/>
438. Mori, R., et al. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr*, 2010. 99: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20055779/>
439. Herreros, M.L., et al. Performing a urine dipstick test with a clean-catch urine sample is an accurate screening method for urinary tract infections in young infants. *Acta Paediatr*, 2018. 107: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940750/>
440. Hildebrand, W.L., et al. Suprapubic bladder aspiration in infants. *Am Fam Physician*, 1981. 23: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7234629/>
441. Hoberman, A., et al. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J*, 1996. 15: 304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8866798/>
442. Herr, S.M., et al. Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 days and younger at low risk for serious bacterial illness. *Pediatrics*, 2001. 108: 866.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581437/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 135
443. Williams, G.J., et al. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2010. 10: 240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20334847/>
444. Mayo, S., et al. Clinical laboratory automated urinalysis: comparison among automated microscopy, flow cytometry, two test strips analyzers, and manual microscopic examination of the urine sediments. *J Clin Lab Anal*, 2008. 22: 262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18623125/>
445. Broeren, M., et al. Urine flow cytometry is an adequate screening tool for urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*, 2019. 178: 363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30569406/>
446. Akagawa, Y., et al. Optimal bacterial colony counts for the diagnosis of upper urinary tract infections in infants. *Clin Exp Nephrol*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712943/>
447. Broadis, E., et al. ‘Targeted top down’ approach for the investigation of UTI: A 10-year follow-up study in a cohort of 1000 children. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370630/>
448. Shaikh, N.A., et al. Is ultrasound detect renal infections? *Medical Forum Monthly*, 2016. 27: 16.
<https://www.researchgate.net/publication/316504667>
449. Chang, S.J., et al. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children. *Pediatr Nephrol*, 2015. 30: 1131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673516/>

450. Stoica, I., et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis in a paediatric cohort (1963-2016): Outcomes from a large single-center series. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233628/>
451. Shiraishi, K., et al. Risk factors for breakthrough infection in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2010. 183: 1527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172558/>
452. Quirino, I.G., et al. Combined use of late phase dimercapto-succinic acid renal scintigraphy and ultrasound as first line screening after urinary tract infection in children. *J Urol*, 2011. 185: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074813/>
453. Bosakova, A., et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is more sensitive than dimercaptosuccinic acid scintigraphy in detecting parenchymal lesions in children with acute pyelonephritis: A prospective study. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588142/>
454. Michaud, J.E., et al. Cost and radiation exposure in the workup of febrile pediatric urinary tract infections. *J Surg Res*, 2016. 203: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363638/>
455. Siomou, E., et al. Implications of 99mTc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. *Pediatrics*, 2009. 124: 881.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661052/>
456. Shaikh, N., et al. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 2016: CD010657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27378557/>
457. Mazzi, S., et al. Timing of voiding cystourethrography after febrile urinary tract infection in children: A systematic review. *Archives of Disease in Childhood*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466991/>
458. Spencer, J.D., et al. The accuracy and health risks of a voiding cystourethrogram after a febrile urinary tract infection. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126919/>
459. Ntoulia, A., et al. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial. *Pediatr Radiol*, 2018. 48: 216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181582/>
460. Lee, L.C., et al. The role of voiding cystourethrography in the investigation of children with urinary tract infections. *Can Urol Assoc J*, 2016. 10: 210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27713802/>
461. Pauchard, J.-Y., et al. Avoidance of voiding cystourethrography in infants younger than 3 months with *Escherichia coli* urinary tract infection and normal renal ultrasound. *Archives of disease in childhood*, 2017. 102: 804.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408468/> 136 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
462. Shaikh, N., et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*, 2014. 168: 893.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089634/>
463. Rianthavorn, P., et al. Probabilities of Dilating Vesicoureteral Reflux in Children with First Time Simple Febrile Urinary Tract Infection, and Normal Renal and Bladder Ultrasound. *J Urol*, 2016. 196: 1541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181502/>
464. Bahat, H., et al. Predictors of grade 3-5 vesicoureteral reflux in infants <= 2 months of age with pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*, 2019. 34: 907.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588547/>
465. Mola, G., et al. Selective imaging modalities after first pyelonephritis failed to identify significant urological anomalies, despite normal antenatal ultrasounds. *Acta Paediatr*, 2017. 106: 1176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437563/>
466. Nandagopal, R., et al. Transient Pseudohypoaldosteronism due to Urinary Tract Infection in Infancy: A Report of 4 Cases. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009. 2009: 195728.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19946403/>
467. Tutunculer, F., et al. Transient Pseudohypoaldosteronism in an infant with urinary tract anomaly. *Pediatr Int*, 2004. 46: 618.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15491397/>

468. Robinson, J.L., et al. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2016. 14: 809.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27348347/>
469. Contopoulos-Ioannidis, D.G., et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2004. 114: e111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231982/>
470. Dore-Bergeron, M.J., et al. Urinary tract infections in 1- to 3-month-old infants: ambulatory treatment with intravenous antibiotics. *Pediatrics*, 2009. 124: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19564278/>
471. Gauthier, M., et al. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. *Pediatrics*, 2004. 114: e469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15466073/>
472. Shaikh, N., et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr*, 2016. 170: 848.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27455161/>
473. Roman, H.K., et al. Diagnosis and management of bacteremic urinary tract infection in infants. *Hospital Pediatr*, 2015. 5: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25554753/>
474. Bouissou, F., et al. Prospective, randomized trial comparing short and long intravenous antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months. *Pediatrics*, 2008. 121: e553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18267977/>
475. Desai, S., et al. Parenteral antibiotic therapy duration in young infants with bacteremic urinary tract infections. *Pediatrics*, 2019. 144: e20183844.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431480/>
476. Hodson, E.M., et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD003772.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943796/>
477. Craig, J.C., et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*, 2009. 361: 1748.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864673/>
478. Neuhaus, T.J., et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *Eur J Pediatr*, 2008. 167: 1037.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18074149/>
479. Hoberman, A., et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*, 1999. 104: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10390264/>
480. Salomonsson, P., et al. Best oral empirical treatment for pyelonephritis in children: Do we need to differentiate between age and gender? *Infect Dis (Lond)*, 2016. 48: 721.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27300266/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 137
481. Mak, R.H., et al. Are oral antibiotics alone efficacious for the treatment of a first episode of acute pyelonephritis in children? *Nat Clin Pract Nephrol*, 2008. 4: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971799/>
482. Janett, S., et al. Pyuria and microbiology in acute bacterial focal nephritis: A systematic review. *Minerva Medica*, 2019. 110: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809996/>
483. Bryce, A., et al. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, 2016. 352: i939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980184/>
484. Flokas, M.E., et al. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2016. 73: 547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475789/>
485. Fostira, E., et al. Short-term antibiotic exposure affected the type and resistance of uropathogens similar to long-term antibiotic prophylaxis in children hospitalised for urinary tract infections. *Acta Paediatr*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31746494/>
486. Uyar Aksu, N., et al. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum betalactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. *Pediatr Int*, 2017. 59: 176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27501161/>

487. Kara, A., et al. The use of nitrofurantoin for children with acute cystitis caused by extended spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 378.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014984>
488. Alsubaie, S.S., et al. Current status of long-term antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children: An antibiotic stewardship challenge. *Kidney Res Clin Pract*, 2019. 38: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739385/>
489. Keren, R., et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection and renal scarring. *Pediatrics*, 2015. 136: e13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055855/>
490. Shaikh, N., et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics*, 2016. 137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647376/>
491. Dray, E.V., et al. Recurrent urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying: is there a role for intravesical therapy? *Translational andrology and urology*, 2017. 6: S163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791235/>
492. Naber, K.G., et al. EAU/International Consultation on Urological Infections 2010, European Association of Urology: The Netherlands.
493. Durham, S.H., et al. Cranberry Products for the Prophylaxis of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. *Ann Pharmacol*, 2015. 49: 1349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400007/>
494. Sadeghi-Bojd, S., et al. Efficacy of Probiotic Prophylaxis After The First Febrile Urinary Tract Infection in Children With Normal Urinary Tracts. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100124/>
495. Hosseini, M., et al. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29102297/>
496. Kahbazi, M., et al. Vitamin A supplementation is effective for improving the clinical symptoms of urinary tract infections and reducing renal scarring in girls with acute pyelonephritis: a randomized, double-blind placebo-controlled, clinical trial study. *Complement Ther Med*, 2019. 42: 429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670279/>
497. Zhang, G.Q., et al. The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol*, 2016. 31: 373.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980468/>
498. Yousefichaijan, P., et al. Vitamin E as adjuvant treatment for urinary tract infection in girls with acute pyelonephritis. *Iranian J Kidney Dis*, 2015. 9: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851287/>
499. Chen, C.J., et al. The use of steroid cream for physiologic phimosis in male infants with a history of UTI and normal renal ultrasound is associated with decreased risk of recurrent UTI. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345734/>
500. Kotoula, A., et al. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. *Urology*, 2009. 73: 782.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152962/>
501. Zhang, H., et al. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: an updated meta-analysis. *World J Urol*, 2016. 34: 431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26142087/>
502. Austin, P.F., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772695/>
503. Bakker, E., et al. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol*, 2002. 36: 354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12487740/>
504. Hellstrom, A.L., et al. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *Eur J Pediatr*, 1990. 149: 434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2332015/>
505. Soderstrom, U., et al. Urinary and faecal incontinence: a population-based study. *Acta Paediatr*, 2004. 93: 386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15124844/>

506. Sureshkumar, P., et al. A population based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence. *J Urol*, 2009. 181: 808.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110268/>
507. Bloom, D.A., et al. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. *J Urol*, 1993. 149: 1087.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8483218/>
508. Bower, W.F., et al. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *Br J Urol*, 1996. 78: 602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8944518/>
509. Mattsson, S. Urinary incontinence and nocturia in healthy schoolchildren. *Acta Paediatr*, 1994. 83: 950.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7819693/>
510. Sureshkumar, P., et al. Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. *J Pediatr*, 2000. 137: 814.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113838/>
511. Vaz, G.T., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. *Pediatr Nephrol*, 2012. 27: 597.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969094/>
512. Borch, L., et al. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. *Acta Paediatr*, 2013. 102: e215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23368903/>
513. Veiga, M.L., et al. Constipation in children with isolated overactive bladders. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 945.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23462384/>
514. Franco, I. Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology. *J Urol*, 2007. 178: 761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631323/>
515. Niemczyk, J., et al. Incontinence in children with treated attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 141.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863677/>
516. Chang, S.J., et al. Treatment of daytime urinary incontinence: A standardization document from the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26473630/>
517. Hoebeke, P., et al. Diagnostic evaluation of children with daytime incontinence. *J Urol*, 2010. 183: 699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022025/>
518. Hjalmas, K., et al. Lower urinary tract dysfunction and urodynamics in children. *Eur Urol*, 2000. 38: 655.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11096254/>
519. Ambartsumyan, L., et al. Simultaneous urodynamic and anorectal manometry studies in children: insights into the relationship between the lower gastrointestinal and lower urinary tracts. *Neurogastroenterol Motil*, 2016. 28: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27214097/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 139
520. van Summeren, J., et al. Bladder Symptoms in Children With Functional Constipation: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018. 67: 552.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212423/>
521. Chen, J.J., et al. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. *Urology*, 2003. 61: 442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12597964/>
522. Bauer, S.B., et al. International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 640.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25998310/>
523. Parekh, D.J., et al. The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction. *J Urol*, 2001. 165: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11125409/>
524. Pfister, C., et al. The usefulness of a minimal urodynamic evaluation and pelvic floor biofeedback in children with chronic voiding dysfunction. *BJU Int*, 1999. 84: 1054.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10571635/>
525. Schewe, J., et al. Voiding dysfunction in children: role of urodynamic studies. *Urol Int*, 2002. 69: 297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444287/>
526. Akbal, C., et al. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. *J Urol*, 2005. 173: 969.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711352/>

527. Farhat, W., et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol*, 2000. 164: 1011.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958730/>
528. Burgers, R.E., et al. Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*, 2013. 190: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313210/>
529. Chang, S.J., et al. Constipation is associated with incomplete bladder emptying in healthy children. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038844/>
530. Nev us, T., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*, 2006. 176: 314.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753432/>
531. Yang, S.S., et al. Home uroflowmetry for the evaluation of boys with urinary incontinence. *J Urol*, 2003. 169: 1505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629404/>
532. van Gool, J.D., et al. Multi-center randomized controlled trial of cognitive treatment, placebo, oxybutynin, bladder training, and pelvic floor training in children with functional urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775924/>
533. Campos, R.M., et al. Comparative, prospective, and randomized study between urotherapy and the pharmacological treatment of children with urinary incontinence. *Einstein (Sao Paulo)*, 2013. 11: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843062/>
534. Buckley, B.S., et al. Conservative interventions for treating functional daytime urinary incontinence in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 9: Cd012367.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532563/>
535. Hoebeke, P., et al. Assessment of lower urinary tract dysfunction in children with non-neuropathic bladder sphincter dysfunction. *Eur Urol*, 1999. 35: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933796/>
536. Barroso, U., Jr., et al. Electrical stimulation for lower urinary tract dysfunction in children: a systematic review of the literature. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 1429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21717502/>
537. Bower, W.F., et al. A review of non-invasive electro neuromodulation as an intervention for nonneurogenic bladder dysfunction in children. *Neurourol Urodyn*, 2004. 23: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694460/>
538. De Paepe, H., et al. Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding. *Br J Urol*, 1998. 81 Suppl 3: 109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9634033/> 140 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
539. Hellstrom, A.L. Urotherapy in children with dysfunctional bladder. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1992. 141: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1609245/>
540. Lordelo, P., et al. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results. *J Urol*, 2009. 182: 2900.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846164/>
541. Vijverberg, M.A., et al. Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. *Eur Urol*, 1997. 31: 68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9032538/>
542. Desantis, D.J., et al. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527216/>
543. Kajbafzadeh, A.M., et al. Transcutaneous interferential electrical stimulation for the management of non-neuropathic underactive bladder in children: a randomised clinical trial. *BJU Int*, 2016. 117: 793.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086897/>
544. Ladi-Seyedian, S., et al. Management of non-neuropathic underactive bladder in children with voiding dysfunction by animated biofeedback: a randomized clinical trial. *Urology*, 2015. 85: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444633/>

545. Featherstone, N., et al. Ephedrine hydrochloride: novel use in the management of resistant nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 915.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332206/>
546. Nijman, R.J., et al. Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials. *J Urol*, 2005. 173: 1334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758796/>
547. Marschall-Kehrel, D., et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol*, 2009. 55: 729.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502028/>
548. Newgreen, D., et al. Long-Term Safety and Efficacy of Solifenacin in Children and Adolescents with Overactive Bladder. *J Urol*, 2017. 198: 928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506854/>
549. Kramer, S.A., et al. Double-blind placebo controlled study of alpha-adrenergic receptor antagonists (doxazosin) for treatment of voiding dysfunction in the pediatric population. *J Urol*, 2005. 173: 2121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879863/>
550. Hoebeke, P., et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol*, 2006. 176: 328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753434/>
551. Fernandez, N., et al. Neurostimulation Therapy for Non-neurogenic Overactive Bladder in Children: A Meta-analysis. *Urology*, 2017. 110: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823638/>
552. Groen, L.A., et al. Sacral neuromodulation with an implantable pulse generator in children with lower urinary tract symptoms: 15-year experience. *J Urol*, 2012. 188: 1313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22902022/>
553. Beksac, A.T., et al. Postvoidal residual urine is the most significant non-invasive diagnostic test to predict the treatment outcome in children with non-neurogenic lower urinary tract dysfunction. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 215.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233211/>
554. Bower, W.F., et al. The transition of young adults with lifelong urological needs from pediatric to adult services: An international children's continence society position statement. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 811.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27177245/>
555. Butler, R.J., et al. Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. *BJU Int*, 2005. 96: 404.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042739/>
556. Lckgren, G., et al. Nocturnal enuresis: a suggestion for a European treatment strategy. *Acta Paediatr*, 1999. 88: 679.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419258/>
557. Nev us, T., et al. Enuresis--background and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2000: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11196246/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 141
558. Ma, Y., et al. Functional constipation and bladder capacity and severity of enuresis in children: A correlation study. *Int J Clin Exp Med* 2018. 11: 806.
<http://www.ijcem.com/files/ijcem0058710.pdf>
559. Rangel, R.A., et al. Quality of life in enuretic children. *Int Braz J Urol*, 2021. 47: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620999/>
560. Iscan, B., et al. Evaluation of health-related quality of life and affecting factors in child with enuresis. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 195.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008988/>
561. Collis, D., et al. The impact of bowel and bladder problems on children's quality of life and their parents: A scoping review. *Child Care Health Dev*, 2019. 45: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328126/>
562. Jnson Ring, I., et al. Nocturnal enuresis impaired children's quality of life and friendships. *Acta Paediatr*, 2017. 106: 806.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199734/>
563. Soster, L.A., et al. Non-REM Sleep Instability in Children With Primary Monosymptomatic Sleep Enuresis. *J Clin Sleep Med*, 2017. 13: 1163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859716/>

564. Negoro, H., et al. Chronobiology of micturition: putative role of the circadian clock. *J Urol*, 2013. 190: 843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429068/>
565. Ma, J., et al. Relationship between sleep patterns, sleep problems, and childhood enuresis. *Sleep Med*, 2018. 50: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966808/>
566. Wada, H., et al. Nocturnal enuresis and sleep disordered breathing in primary school children: Potential implications. *Pediatr Pulmonol*, 2018. 53: 1541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203928/>
567. Mart nez Cayuelas, L., et al. Evaluation of sleep hygiene and prevalence of sleep disorders in patients with monosymptomatic enuresis. Usefulness of the BEARS sleep screening tool. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*, 2020. 44: 477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600875/>
568. Lehmann, K.J., et al. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 53.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28986091/>
569. Ma, Y., et al. Association between enuresis and obesity in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Int Braz J Urol*, 2019. 45: 790.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184451/>
570. Yılmaz-Durmuş, S., et al. The association between monosymptomatic enuresis and allergic diseases in children. *Turk J Pediatr*, 2018. 60: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859766/>
571. Lai, P.H., et al. Allergic rhinitis and the associated risk of nocturnal enuresis in children: a populationbased cohort study. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018. 8: 1260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30281945/>
572. Tsai, J.D., et al. Association between allergic disease, sleep-disordered breathing, and childhood nocturnal enuresis: a population-based case-control study. *Pediatr Nephrol*, 2017. 32: 2293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735503/>
573. de Sena Oliveira, A.C., et al. Attention deficit and hyperactivity disorder and nocturnal enuresis co-occurrence in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*, 2021. 36: 3547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009466/>
574. Kessel, E.M., et al. Predictors and Outcomes of Childhood Primary Enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017. 56: 250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219491/>
575. Kovacevic, L., et al. Children with nocturnal enuresis and attention deficit hyperactivity disorder: A separate entity? *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 47.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867160/>
576. Ma, Y., et al. Constipation in nocturnal enuresis may interfere desmopressin management success. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 177.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594475/>
577. Jansson, E., et al. Rectal diameter assessment in enuretic children-exploring the association between constipation and bladder function. *Ups J Med Sci*, 2018. 123: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176757/>
578. Hjalmas, K., et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol*, 2004. 171: 2545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15118418/>
579. Dang, J., et al. Pathogenesis and brain functional imaging in nocturnal enuresis: A review. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021. 246: 1483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33715529/>
580. Wang, M., et al. Morphometric Magnetic Resonance Imaging Study in Children With Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis. *Front Pediatr*, 2018. 6: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707531/>
581. Yilmaz, E., et al. Effect of education given to children with enuresis on quality of life. *J Pediatr Urol*, 2021. 17: 648.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34518125/>
582. Smith, E., et al. Telemedicine Versus Traditional for Follow-Up Evaluation of Enuresis. *Telemed J E Health*, 2021. 27: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539570/>

583. Caldwell, P.H., et al. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 7: CD003637.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881652/>
584. Sürmeli D ven, S. The effect of using entertainment and communication devices before sleep on nocturnal enuresis. *Pediatr Int*, 2020. 62: 492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860151/>
585. Roccella, M., et al. Parental Stress and Parental Ratings of Behavioral Problems of Enuretic Children. *Front Neurol*, 2019. 10: 1054.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31681143/>
586. Tai, T.T., et al. Parental perception and factors associated with treatment strategies for primary nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 272.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190701/>
587. Durmaz, O., et al. Psychiatric dimensions in mothers of children with primary nocturnal enuresis: A controlled study. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 62.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27665376/>
588. S , C.A., et al. Psychological Intervention with Parents Improves Treatment Results and Reduces Punishment in Children with Enuresis: A Randomized Clinical Trial. *J Urol*, 2021. 205: 570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924749/>
589. Caldwell, P.H., et al. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 5: CD002911.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32364251/>
590. Apos, E., et al. Enuresis Management in Children: Retrospective Clinical Audit of 2861 Cases Treated with Practitioner-Assisted Bell-and-Pad Alarm. *J Pediatr*, 2018. 193: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246468/>
591. Kosilov, K.V., et al. The optimal duration of alarm therapy use in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 447.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773463/>
592. Ferrara, P., et al. Desmopressin 120 mcg, 180 mcg, 240 mcg: The right treatment for the right patient. *Arch Ital Urol Androl*, 2018. 90: 127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974730/>
593. Ferrara P, et al. Oral Desmopressin Lyophilisate Formulation (MELT): Efficacy and Safety in Children and Adults. *Biomed Pharmacol J*, 2018. 11.
<https://www.researchgate.net/publication/324119711>
594. Nev us, T., et al. Management and treatment of nocturnal enuresis-an updated standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278657/>
595. Van Herzeele, C., et al. Predictive parameters of response to desmopressin in primary nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 200.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26059526/>
596. Liu, J., et al. Exploration of the Optimal Desmopressin Treatment in Children With Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: Evidence From a Chinese Cohort. *Front Pediatr*, 2020. 8: 626083.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569362/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 143
597. Radojicic, Z., et al. Low compliance contribute to insufficient Desmopressin response of primary monosymptomatic nocturnal enuresis and the role of voiding school. *BMC Pediatr*, 2021. 21: 244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016082/>
598. Chua, M.E., et al. Desmopressin Withdrawal Strategy for Pediatric Enuresis: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 2016. 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343233/>
599. Issi, Y., et al. Does desmopressin withdrawal strategy affect relapse rates in monosymptomatic enuresis treatment? *Eur J Pediatr*, 2021. 180: 1453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389072/>
600. Dehoorne, J.L., et al. Desmopressin toxicity due to prolonged half-life in 18 patients with nocturnal enuresis. *J Urol*, 2006. 176: 754.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813936/>
601. Shim, M., et al. Effect of desmopressin lyophilisate (MELT) plus anticholinergics combination on functional bladder capacity and therapeutic outcome as the first-line treatment for primary monosymptomatic nocturnal enuresis: A randomized clinical trial. *Investig Clin Urol*, 2021. 62: 331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33834643/>

602. Ghanavati, P.M., et al. A comparison of the efficacy and tolerability of treating primary nocturnal enuresis with Solifenacin Plus Desmopressin, Tolterodine Plus Desmopressin, and Desmopressin alone: a randomized controlled clinical trial. *Int Braz J Urol*, 2021. 47: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840337/>
603. Kazi, A., et al. Comparative response of Desmopressin versus Combination Therapy (Desmopressin + Oxybutynin) in Children with Nocturnal Enuresis. *Pak J Med Sci*, 2020. 36: 1263.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32968391/>
604. Song, P., et al. Comparison of desmopressin, alarm, desmopressin plus alarm, and desmopressin plus anticholinergic agents in the management of paediatric monosymptomatic nocturnal enuresis: a network meta-analysis. *BJU Int*, 2019. 123: 388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216627/>
605. Borg, B., et al. Evidence of reduced bladder capacity during nighttime in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 160.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174376/>
606. Yucel, S., et al. Anticholinergics do not improve cure rate of alarm treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis. *Urology*, 2011. 77: 721.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21215431/>
607. Peng, C.C., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Alarm versus Desmopressin Therapy for Pediatric Monosymptomatic Enuresis. *Sci Rep*, 2018. 8: 16755.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425276/>
608. Meyer, S.I.R., et al. Efficacy and safety of multimodal treatment in nocturnal enuresis – A retrospective cohort study. *J Pediatr Urol*, 2021. 17: 447.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33820712/>
609. Souza, T.M.P., et al. Electrical nerve stimulation therapy in refractory primary monosymptomatic enuresis – A systematic review. *J Pediatr Urol*, 2021. 17: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33712372/>
610. Abdelhalim, N.M., et al. A comparative study of transcutaneous interferential electrical stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation on children with primary nocturnal enuresis: a randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol*, 2020. 52: 409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758382/>
611. Cui, H., et al. The efficacy of electrical stimulation in treating children with nocturnal enuresis: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*, 2019. 38: 2288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31397008/>
612. Chua, M.E., et al. Neurostimulation Therapy for Pediatric Primary Enuresis: A Meta-analysis. *Urology*, 2017. 106: 183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28476683/>
613. Jrgensen, C.S., et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Children with Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *J Urol*, 2017. 198: 687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747281/>
614. Huang, T., et al. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD005230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22161390/>
615. Kushnir, J., et al. Night diapers use and sleep in children with enuresis. *Sleep Med*, 2013. 14: 1013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890954/> 144 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
616. Johnston, A.W., et al. Pediatric Neurogenic Bladder and Bowel Dysfunction: Will My Child Ever Be out of Diapers? *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 838.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982364/>
617. Rendeli, C., et al. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst*, 2005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703967/>
618. Bauer, S.B. Neurogenic bladder: Etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*, 2008. 23: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50062986/>
619. Tarcan, T., et al. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: Is followup necessary? *J Urol*, 2001. 165: 564.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176436/>
620. McGuire, E.J., et al. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. *J Urol*, 1983. 129: 823.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6842712/>

621. Hopps, C.V., et al. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol*, 2003. 169: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478177/>
622. Bauer, S.B. The argument for early assessment and treatment of infants with spina bifida. *Dial Pediatr Urol*, 2000. 23: 2. [No abstract available].
623. Sillen, U., et al. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. *Br J Urol*, 1996. 78: 596.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8944517/>
624. Thorup, J., et al. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. *BJU International*, 2011. 107: 994.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860652/>
625. Veenboer, P.W., et al. Upper and Lower Urinary Tract Outcomes in Adult Myelomeningocele Patients: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 2012. 7: e48399.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23119003/>
626. Lloyd, J.C., et al. Reviewing definitions of urinary continence in the contemporary spina bifida literature: A call for clarity. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 567.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52491875/>
627. Wiener, J.S., et al. Bladder Management and Continence Outcomes in Adults with Spina Bifida: Results from the National Spina Bifida Patient Registry, 2009 to 2015. *J Urol*, 2018. 200: 187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588216/>
628. Khoshnood, B., et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*, 2015. 351: h5949.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601850/>
629. Adzick, N.S., et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*, 2011. 364: 993.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21306277/>
630. Brock, J.W., 3rd, et al. Bladder Function After Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Pediatrics*, 2015. 136: e906.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416930/>
631. Torre, M., et al. Long-term urologic outcome in patients with caudal regression syndrome, compared with meningomyelocele and spinal cord lipoma. *J Pediatr Surg*, 2008. 43: 530.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358295/>
632. Maerzheuser, S., et al. German network for congenital uro-rectal malformations: first evaluation and interpretation of postoperative urological complications in anorectal malformations. *Pediatric Surgery International*, 2011. 27: 1085.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792651/>
633. Hinman, F., et al. Vesical and Ureteral Damage from Voiding Dysfunction in Boys Without Neurologic or Obstructive Disease. *J Urol*, 2017. 197: S127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4695119/>
634. Ochoa, B. Can a congenital dysfunctional bladder be diagnosed from a smile? The Ochoa syndrome updated. *Pediatr Nephrol*, 2004. 19: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14648341/>
635. Drzewiecki, B.A., et al. Urodynamic testing in children: Indications, technique, interpretation and significance. *J Urol*, 2011. 186: 1190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51573934/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 145
636. Bauer, S.B., et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *Jama*, 1984. 252: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6737668/>
637. Madersbacher, H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia*, 1990. 28: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2235029/>
638. Wide, P., et al. Renal preservation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction followed in a national program. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411372/>
639. Stein, R., et al. Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Meningomyelocele. *AWMF online*, 2013.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00120-013-3403-2>

640. Joseph, D.B., et al. Urologic guidelines for the care and management of people with spina bifida. *J Pediatr Rehab Med*, 2020. 13: 479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33252091/>
641. Fox, J.A., et al. Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. *J Urol*, 2014. 191: 1602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53070137/>
642. Dangle, P.P., et al. Cystatin C-calculated Glomerular Filtration Rate-A Marker of Early Renal Dysfunction in Patients With Neuropathic Bladder. *Urology*, 2017. 100: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542858/>
643. Millner, R.O., et al. Albuminuria in Pediatric Neurogenic Bladder: Identifying an Earlier Marker of Renal Disease. *Urology*, 2019. 133: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454657/>
644. Fernbach, S.K., et al. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*, 1993. 23: 478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8255658/>
645. Kim, W.J., et al. Can Bladder Wall Thickness Predict Videourodynamic Findings in Children with Spina Bifida? *J Urol*, 2015. 194: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25776909/>
646. Bauer, S.B., et al. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourology and Urodynamics*, 2012. 31: 610.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22532312/>
647. Almodhen, F., et al. Postpubertal Urodynamic and Upper Urinary Tract Changes in Children With Conservatively Treated Myelomeningocele. *J Urol*, 2007. 178: 1479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47368429/>
648. Foon, R., et al. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: CD008224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076941/>
649. Shekarriz, B., et al. Lack of morbidity from urodynamic studies in children with asymptomatic bacteriuria. *Urology*, 1999. 54: 359.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10443739/>
650. Aoki, H., et al. [Evaluation of neurogenic bladder in patients with spinal cord injury using a CMG. EMG study and CMG.UFM.EMG study]. *Hinyokika Kyo*, 1985. 31: 937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4061211/>
651. Bradley, C.S., et al. Urodynamic evaluation of the bladder and pelvic floor. *Gastroenterol Clin North Am*, 2008. 37: 539.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793995/>
652. Casado, J.S., et al. [Urodynamic assessment of the voiding phase in childhood]. *Arch Esp Urol*, 2002. 55: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12014050/>
653. Wen, J.G., et al. Cystometry techniques in female infants and children. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2000. 11: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10805268/>
654. Zermann, D.H., et al. Diagnostic value of natural fill cystometry in neurogenic bladder in children. *Eur Urol*, 1997. 32: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9286658/> 146 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
655. Jorgensen, B., et al. Natural fill urodynamics and conventional cystometrogram in infants with neurogenic bladder. *J Urol*, 2009. 181: 1862.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233391/>
656. Shiroyanagi, Y., et al. The Significance of ^{99m}Tc-Dimerkapto-Succinic Acid Renal Scan in Children With Spina Bifida During Long-Term Followup. *J Urol*, 2009. 181: 2262.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50456257/>
657. Leonardo, C.R., et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol*, 2007. 22: 1891.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47506229/>
658. Veenboer, P.W., et al. Behavioral effects of long-term antimuscarinic use in patients with spinal dysraphism: a case control study. *J Urol*, 2013. 190: 2228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792150/>

659. Snow-Lisy, D.C., et al. Update on Urological Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood. *J Urol*, 2015. 194: 288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25839383/>
660. Lee, B., et al. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the neuropathic bladder. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946946/>
661. Kessler, T.M., et al. Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn*, 2006. 25: 758.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16986135/>
662. Jorgensen, B., et al. Long-term follow-up in spinal dysraphism: Outcome of renal function and urinary and faecal continence. *Scandinavian J Urol and Nephrology*, 2010. 44: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20187759/>
663. Olesen, J.D., et al. The association between urinary continence and quality of life in paediatric patients with spina bifida and tethered cord. *Paediatr Child Health (Canada)*, 2013. 18: e32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24421717/>
664. Araujo, E.J., et al. Outcomes of infants followed-up at least 12 months after fetal open and endoscopic surgery for meningomyelocele: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305320/>
665. Leal da Cruz, M., et al. A 4-year prospective urological assessment of in utero Myelomeningocele repair: Does gestational age at birth play a role at later neurogenic bladder pattern? *J Urol*, 2016. 14: 14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988193/>
666. Mazzone, L., et al. Urological Outcome after Fetal Spina Bifida Repair: Data from the Zurich Cohort. *Fetal Diagn Ther*, 2020. 47: 882.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894833/>
667. Pastuszka, A., et al. Prenatal myelomeningocele repair improves urinary continence and reduces the risk of constipation. *Neurourology and Urodynamics*, 2018. 37: 2792.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058735/>
668. Carr, M.C. Urological results after fetal myelomeningocele repair in pre-MOMS trial patients at the children's hospital of Philadelphia. *Fetal Diagn Ther*, 2015. 37: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53238520/>
669. Danzer, E., et al. Long-term neurofunctional outcome, executive functioning, and behavioral adaptive skills following fetal myelomeningocele surgery. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 214: 269.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26440692/>
670. Horst, M., et al. Prenatal myelomeningocele repair: Do bladders better? *Neurourol Urodyn*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862250/>
671. Macedo, A., Jr., et al. In utero myelomeningocele repair and urological outcomes: the first 100 cases of a prospective analysis. Is there an improvement in bladder function? *BJU Int*, 2019. 123: 676.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30548158/>
672. Kaefer, M., et al. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol*, 1999. 162: 1068.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458433/>
673. Dik, P., et al. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol*, 2006. 49: 908.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458416/>
674. Li, Y., et al. Application of clean intermittent catheterization for neurogenic bladder in infants less than 1 year old. *NeuroRehabilitation*, 2018. 42: 377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660959/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 147
675. Elzeneini, W., et al. Early start of clean intermittent catheterization versus expectant management in children with spina bifida. *J Pediatr Surg*, 2019. 54: 322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558962/>
676. Joseph, D.B., et al. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics*, 1989. 84: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2740179/>
677. Lindehall, B., et al. Long-term intermittent catheterization: the experience of teenagers and young adults with myelomeningocele. *J Urol*, 1994. 152: 187.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8201663/>
678. Traff, H., et al. Patient-Reported Outcomes of Bladder and Bowel Control in Children with Spina Bifida. *Children (Basel, Switzerland)*, 2021. 8: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802114/>

679. Prieto, J., et al. Intermittent catheterisation for long-term bladder management [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 9: 9. CD006008.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208303/>
680. Madero-Morales, P.A., et al. Randomized clinical trial using sterile single use and reused polyvinylchloride catheters for intermittent catheterization with a clean technique in spina bifida cases: Short-term urinary tract infection outcomes. *J Urol*, 2019. 202: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916625/>
681. Kiddoo, D., et al. Randomized Crossover Trial of Single Use Hydrophilic Coated vs Multiple Use Polyvinylchloride Catheters for Intermittent Catheterization to Determine Incidence of Urinary Infection. *J Urol.*, 2015. 194: 174.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584995/>
682. Moore, K.N., et al. Long-term bladder management by intermittent catheterisation in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD006008.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943874/>
683. Lindehall, B., et al. Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelomeningocele: 10 to 19 years of followup. *J Urol*, 2007. 178: 1053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17632181/>
684. Lucas, E.J., et al. Comparison of the microbiological milieu of patients randomized to either hydrophilic or conventional PVC catheters for clean intermittent catheterization. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 172.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951923/>
685. Andersson, K.E., et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol*, 2009. 19: 380.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19448545/>
686. Rawashdeh, Y.F., et al. International children's continence society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourology and Urodynamics*, 2012. 31: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51980169/>
687. Abrams, P., et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol*, 2006. 148: 565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16751797/>
688. Hegde, S.S., et al. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci*, 1999. 64: 419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069505/>
689. Goessl, C., et al. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology*, 1998. 51: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9457296/>
690. Lee, J.H., et al. Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: A retrospective, multicenter, observational study. *Korean J Urol*, 2014. 55: 828.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512818/>
691. Krause, P., et al. Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open label, randomized, prospective clinical study. *J Urol*, 2013. 190: 1791.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669567/>
692. Van Meel, T.D., et al. The effect of intravesical oxybutynin on the ice water test and on electrical perception thresholds in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19787712/> 148 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
693. Humblet, M., et al. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: With special reference to age-dependent parameters. *Neurourology and Urodynamics*, 2015. 34: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52968069/>
694. Guerra, L.A., et al. Intravesical Oxybutynin for Children With Poorly Compliant Neurogenic Bladder: A Systematic Review. *J Urol*, 2008. 180: 1091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50210499/>
695. Cartwright, P.C., et al. Efficacy and Safety of Transdermal and Oral Oxybutynin in Children With Neurogenic Detrusor Overactivity. *J Urol*, 2009. 182: 1548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50612864/>
696. Gish, P., et al. Spectrum of Central Anticholinergic Adverse Effects Associated with Oxybutynin: Comparison of Pediatric and Adult Cases. *J Pediatr*, 2009. 155: 432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19732583/>

697. Todorova, A., et al. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol*, 2001. 41: 636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402632/>
698. Giramonti, K.M., et al. The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17828786/>
699. Reddy, P.P., et al. Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50195955/>
700. Mahanta, K., et al. Comparative efficacy and safety of extended-release and instant-release tolterodine in children with neural tube defects having cystometric abnormalities. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631906/>
701. Bolduc, S., et al. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. *The J Urol*, 2009. 182: 2033.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695628/>
702. Bolduc, S., et al. Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. *J Urol*, 2010. 184: 1668.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51040341/>
703. Christoph, F., et al. Long-term efficacy of tolterodine and patient compliance in pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urologia Internationalis*, 2007. 79: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47051820/>
704. Schulte-Baukloh, H., et al. Urodynamic effects of propiverine in children and adolescents with neurogenic bladder: Results of a prospective long-term study. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51611912/>
705. Franco, I., et al. Long-term efficacy and safety of solifenacin in pediatric patients aged 6 months to 18 years with neurogenic detrusor overactivity: results from two phase 3 prospective open-label studies. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007426/>
706. Nadeau, G., et al. Double anticholinergic therapy for refractory neurogenic and nonneurogenic detrusor overactivity in children: Long-term results of a prospective open-label study. *Can Urol Assoc J*, 2014. 8: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024786/>
707. Ramsay, S., et al. A randomized, crossover trial comparing the efficacy and safety of fesoterodine and extended-release oxybutynin in children with overactive bladder with 12-month extension on fesoterodine: The FOXY study. *Can Urol Assoc J*, 2020. 14: 192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977308/>
708. Lee, A.S., et al. How early is early? Effect of oxybutynin on bladder dynamics within the first year of life in patients with spina bifida. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115375/>
709. Sager, C., et al. Efficacy and safety of Mirabegron as adjuvant treatment in children with refractory neurogenic bladder dysfunction. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 655.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800710/>
710. Park, J.S., et al. Efficacy and safety of mirabegron, a beta3-adrenoceptor agonist, for treating neurogenic bladder in pediatric patients with spina bifida: a retrospective pilot study. *World J Urol*, 2019. 37: 1665.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511212/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 149
711. Rittig, S., et al. The pharmacokinetics, safety, and tolerability of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity or idiopathic overactive bladder and development of a population pharmacokinetic model-based pediatric dose estimation. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31787582/>
712. Baka-Ostrowska, M., et al. Efficacy and safety of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity: An open-label, phase 3, dose-titration study. *Neurourol Urodyn*, 2021. 40: 1490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058027/>
713. Austin, P.F., et al. alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol*, 1999. 162: 1064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458432/>
714. Homsey, Y., et al. Phase IIb/III dose ranging study of tamsulosin as treatment for children with neuropathic bladder. *J Urol*, 2011. 186: 2033.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51634187/>

715. Tsuda, Y., et al. Population pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride in paediatric patients with neuropathic and non-neuropathic bladder. *Brit J Clin Pharmacol*, 2010. 70: 88.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20642551/>
716. Horst, M., et al. Repeated Botulinum-A toxin injection in the treatment of neuropathic bladder dysfunction and poor bladder compliance in children with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 1546.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51478950/>
717. Danacioglu, Y.O., et al. Factors predicting the success of intradetrusor onabotulinum toxin-A treatment in children with neurogenic bladders due to myelomeningocele: The outcomes of a large cohort. *J Pediatr Urol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33712371/>
718. Toia, B., et al. The efficacy of onabotulinumtoxinA in patients with previous failed augmentation cystoplasty: Cohort series and literature review. *Neurourology and Urodynamics*, 2020. 39: 1831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572987/>
719. Hascoet, J., et al. Outcomes of intra-detrusor injections of botulinum toxin in patients with spina bifida: A systematic review. *Neurourology and Urodynamics.*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27187872/>
720. Austin P.F., et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in children. *Neurourology and urodynamics*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305474/>
721. Sager, C., et al. Repeated injections of intradetrusor onabotulinumtoxinA as adjunctive treatment of children with neurogenic bladder. *Pediatric Surgery International*, 2014. 30: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52736614/>
722. Tiriyaki, S., et al. Botulinum injection is useless on fibrotic neuropathic bladders. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 27.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448589/>
723. Greer, T., et al. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 94.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472538/>
724. Franco, I., et al. The Use of Botulinum Toxin A Injection for the Management of External Sphincter Dyssynergia in Neurologically Normal Children. *J Urol*, 2007. 178: 1775.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47368508/>
725. Mokhless, I., et al. Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol*, 2006. 176: 1767.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945643/>
726. Hagerty, J.A., et al. Intravesical Electrotherapy for Neurogenic Bladder Dysfunction: A 22-Year Experience. *J Urol*, 2007. 178: 1680.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47368511/>
727. Boone, T.B., et al. Transurethral intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction in children with myelodysplasia: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 1992. 148: 550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1640520/>
728. Cheng, E.Y., et al. Bladder stimulation therapy improves bladder compliance: results from a multiinstitutional trial. *J Urol*, 1996. 156: 761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683778/>
729. Guys, J.M., et al. Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction in children. *J Urol*, 2004. 172: 1673.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371787/>
730. Lansen-Koch, S.M.P., et al. Sacral nerve modulation for defaecation and micturition disorders in patients with spina bifida. *Colorectal Dis*, 2012. 14: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689346/>
731. Xiao, C.G., et al. An artificial somatic-central nervous system-autonomic reflex pathway for controllable micturition after spinal cord injury: preliminary results in 15 patients. *J Urol*, 2003. 170: 1237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501733/>
732. Tuite, G.F., et al. Urological Outcome of the Xiao Procedure in Children with Myelomeningocele and Lipomyelomeningocele Undergoing Spinal Cord Detethering. *J Urol*, 2016. 196: 1735.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27288694/>
733. Wan, J. The role of urethral dilation in managing pediatric neurogenic bladder dysfunction. *Current Urology Reports*, 2009. 10: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239821/>

734. Park, J.M., et al. External urethral sphincter dilation for the management of high risk myelomeningocele: 15-year experience. *J Urol*, 2001. 165: 2383.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371982/>
735. Bloom, D.A., et al. Urethral dilation improves bladder compliance in children with myelomeningocele and high leak point pressures. *J Urol*, 1990. 144: 430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2374216/>
736. Blocksom, B.H., Jr. Bladder pouch for prolonged tubeless cystostomy. *J Urol*, 1957. 78: 398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13476506/>
737. Lee, M.W., et al. Intractable high-pressure bladder in female infants with spina bifida: clinical characteristics and use of vesicostomy. *Urology*, 2005. 65: 568.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15780378/>
738. Fischer, K.M., et al. Follow-up and Outcomes of Patients With Long-term Cutaneous Vesicostomies at a Single Institution. *Urology*, 2020. 144: 255.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580017/>
739. Mosiello, G., et al. Button Cystostomy: Is it really a Safe and Effective Therapeutic Option in Paediatric Patients with Neurogenic Bladder? *Urology*, 2016. 29: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693876/>
740. Alhazmi, H., et al. Long-term results using a transanal irrigation system (Peristeen) for treatment of stool incontinence in children with myelomeningocele. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245057/>
741. Malone, P.S., et al. Preliminary report: the antegrade continence enema. *Lancet*, 1990. 336: 1217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1978072/>
742. Anselmo, C.B., et al. Left-colon antegrade enema (LACE): Long-term experience with the Macedo- Malone approach. *Neurourology and Urodynamics*, 2017. 36: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26417710/>
743. Siddiqui, A.A., et al. Long-term follow-up of patients after antegrade continence enema procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011. 52: 574.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502828/>
744. Zegers, B.S., et al. Urinary tract infections in children with spina bifida: an inventory of 41 European centers. *Pediatr Nephrol*, 2009. 24: 783.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066975/>
745. Hansson, S., et al. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I--Stability of urinary isolates. *BMJ*, 1989. 298: 853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2497822/>
746. Hansson, S., et al. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics*, 1989. 84: 964.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2587151/>
747. Zegers, S.H., et al. The influence of antibiotic prophylaxis on bacterial resistance in urinary tract infections in children with spina bifida. *BMC Infect Dis*, 2017. 17: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28081719/>
748. Akil, I., et al. Do patients with neurogenic bladder treated with clean intermittent catheterization need antibacterial prophylaxis? *Turkish J Med Sci*, 2016. 46: 1151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27513418/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 151
749. Mutlu, H., et al. Urinary tract infection prophylaxis in children with neurogenic bladder with cranberry capsules: randomized controlled trial. *Isrn Pediatrics Print*, 2012. 2012: 317280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811926/>
750. Johnson, H.W., et al. A short-term study of nitrofurantoin prophylaxis in children managed with clean intermittent catheterization. *Pediatrics*, 1994. 93: 752.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8165073/>
751. Schlager, T.A., et al. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *J Pediatr*, 1998. 132: 704.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9580774/>
752. Schlager, T.A., et al. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. *Pediatrics*, 2001. 108: E71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11581479/>
753. Kanaheswari, Y., et al. Urinary tract infection and bacteriuria in children performing clean intermittent catheterization with reused catheters. *Spinal Cord*, 2014. 25: 25.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420498/>

754. Huen, K.H., et al. Neomycin-polymyxin or gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on clean intermittent catheterization. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611650/>
755. Marei, M.M., et al. Intravesical gentamicin instillation for the treatment and prevention of urinary tract infections in complex paediatric urology patients: evidence for safety and efficacy. *J Pediatr Urol*, 2021. 17: 65 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309610/>
756. Misseri, R., et al. Reflux in cystoplasties. *Archivos Espanoles de Urologia*, 2008. 61: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18491737/>
757. Soygur, T., et al. The need for ureteric re-implantation during augmentation cystoplasty: videourodynamic evaluation. *BJU Int*, 2010. 105: 530.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19583716/>
758. Helmy, T.E., et al. Vesicouretral reflux with neuropathic bladder: Studying the resolution rate after ileocystoplasty. *Urology*, 2013. 82: 425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/252558103/>
759. Polackwich, A.S., et al. Long-term followup after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer in patients with neurogenic bladder. *J Urol*, 2012. 188: 1511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22167584/>
760. Engel, J.D., et al. Surgical versus endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*, 1997. 157: 2291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146655/>
761. Verhoef, M., et al. Sex education, relationships, and sexuality in young adults with spina bifida. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005. 86: 979.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15895345/>
762. Elias, E.R., et al. Precocious puberty in girls with myelodysplasia. *Pediatrics*, 1994. 93: 521.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8115222/>
763. Cardenas, D.D., et al. Sexual Functioning in Adolescents and Young Adults With Spina Bifida. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2008. 89: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164327/>
764. Gatti, C., et al. Predictors of successful sexual partnering of adults with spina bifida. *The J Urol*, 2009. 182: 1911.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695634/>
765. Lassmann, J., et al. Sexual function in adult patients with spina bifida and its impact on quality of life. *J Urol*, 2007. 178: 1611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707040/>
766. Palmer, J.S., et al. Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition. *J Urol*, 2000. 164: 958.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958716/>
767. Bong, G.W., et al. Sexual health in adult men with spina bifida. *SciWorldJ*, 2007. 7: 1466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17767363/>
768. Overgoor, M.L.E., et al. Increased sexual health after restored genital sensation in male patients with spina bifida or a spinal cord injury: The TOMAX procedure. *J Urol*, 2013. 189: 626.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2359089152> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
769. Motta, G.L., et al. The impact of neurogenic bladder bowel dysfunction in the sexuality of female spina bifida patients. *J Pediatr Urol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546979/>
770. Stein, R., et al. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: surgical considerations. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22264521/>
771. Castellan, M., et al. Complications after use of gastric segments for lower urinary tract reconstruction. *J Urol*, 2012. 187: 1823.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21915753/>
772. Nguyen, D.H., et al. The syndrome of dysuria and hematuria in pediatric urinary reconstruction with stomach. *J. Urol.*, 1993. 150: 707
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8326629/>
773. Boissier, R., et al. What is the outcome of paediatric gastrocystoplasty when the patients reach adulthood? *BJU International*, 2016. 118: 980.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27322857/>

774. Bogaert, G.A., et al. The physiology of gastrocystoplasty: once a stomach, always a stomach. *J Urol*, 1995. 153: 1977.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7752376/>
775. Herschorn, S., et al. Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder. *Urology*, 1998. 52: 672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9763092/>
776. Medel, R., et al. Urinary continence outcome after augmentation ileocystoplasty as a single surgical procedure in patients with myelodysplasia. *J Urol*, 2002. 168: 1849.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352374/>
777. Roth, J.D., et al. Epidural analgesia decreases narcotic requirements in patients with low level spina bifida undergoing urological laparotomy for neurogenic bladder and bowel. *J Urol*, 2019. 201: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577407/>
778. McNamara, E.R., et al. 30-Day morbidity after augmentation enterocystoplasty and appendicovesicostomy: A NSQIP pediatric analysis. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 209.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26049255/>
779. Du, K., et al. Enterocystoplasty 30-day outcomes from National Surgical Quality Improvement Program Pediatric 2012. *J Pediatr Surg*, 2015. 50: 1535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957024/>
780. Szymanski, K.M., et al. Additional Surgeries after Bladder Augmentation in Patients with Spina Bifida in the 21st Century. *The J Urol*, 2020. 203: 1207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951496/>
781. Schlomer, B.J., et al. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 1043.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53106110/>
782. Frainey, B.T., et al. Complications of Pediatric Bladder Reconstruction in the Adult Patient. *Curr Bladder Dysf Rep*, 2020. 15: 173.
<https://www.researchgate.net/publication/342005069>
783. Casperson, K.J., et al. Ventriculoperitoneal shunt infections after bladder surgery: is mechanical bowel preparation necessary? *J Urol*, 2011. 186: 1571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855924/>
784. Stein, R., et al. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: non-surgical considerations. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21493159/>
785. Biarreau, X., et al. Risk of malignancy after augmentation cystoplasty: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 675.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867054/>
786. Higuchi, T.T., et al. Augmentation cystoplasty and risk of neoplasia: fact, fiction and controversy. *J Urol*, 2010. 184: 2492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961577/>
787. Higuchi, T.T., et al. Annual endoscopy and urine cytology for the surveillance of bladder tumors after enterocystoplasty for congenital bladder anomalies. *J Urol*, 2011. 186: 1791.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944100/>
788. Kokorowski, P.J., et al. Screening for malignancy after augmentation cystoplasty in children with spina bifida: A decision analysis. *J Urol*, 2011. 186: 1437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51577929/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 153
789. Hamid, R., et al. Routine surveillance cystoscopy for patients with augmentation and substitution cystoplasty for benign urological conditions: is it necessary? *BJU Int*, 2009. 104: 392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239457/>
790. Lopez Pereira, P., et al. Are urodynamic studies really needed during bladder augmentation followup? *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 30.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50262453/>
791. Eckstein, H.B., et al. Uretero-Cystoplastik. *Akt. Urol*, 1973. 4: 255. [No abstract available].
792. Youssif, M., et al. Augmentation ureterocystoplasty in boys with valve bladder syndrome. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947790/>
793. Husmann, D.A., et al. Ureterocystoplasty: indications for a successful augmentation. *J Urol*, 2004. 171: 376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665935/>

794. Marte, A., et al. A long-term follow-up of autoaugmentation in myelodysplastic children. *BJU Int*, 2002. 89: 928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010242/>
795. Cartwright, P.C. Bladder autoaugmentation (partial detrusor myectomy)--where does it stand after 2 decades? *J Urol*, 2013. 190: 1643.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954194/>
796. Chrzan, R., et al. Detrusorectomy reduces the need for augmentation and use of antimuscarinics in children with neuropathic bladders. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51877943/>
797. Hansen, E.L., et al. Promising long-term outcome of bladder autoaugmentation in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol*, 2013. 190: 1869.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52789294/>
798. Dik, P., et al. Detrusorectomy for neuropathic bladder in patients with spinal dysraphism. *J Urol*, 2003. 170: 1351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501768/>
799. Bandi, G., et al. Comparison of traditional enterocystoplasty and seromuscular colocolocystoplasty lined with urothelium. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 484.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947800/>
800. Joseph, D.B., et al. Autologous cell seeded biodegradable scaffold for augmentation cystoplasty: Phase II study in children and adolescents with spina bifida. *J Urol*, 2014. 191: 1389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/53074764/>
801. Atala, A., et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet*, 2006. 367: 1241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631879/>
802. Austin, P.F., et al. Advantages of rectus fascial slings for urinary incontinence in children with neuropathic bladders. *J Urol*, 2001. 165: 2369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11398778/>
803. Guys, J.M., et al. Endoscopic treatment of urinary incontinence: long-term evaluation of the results. *J Urol*, 2001. 165: 2389.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371983/>
804. Holmes, N.M., et al. Placement of artificial urinary sphincter in children and simultaneous gastrocystoplasty. *J Urol*, 2001. 165: 2366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371944/>
805. Kassouf, W., et al. Collagen injection for treatment of urinary incontinence in children. *J Urol*, 2001. 165: 1666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342951/>
806. Kryger, J.V., et al. Surgical management of urinary incontinence in children with neurogenic sphincteric incompetence. *J Urol*, 2000. 163: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604371/>
807. Kryger, J.V., et al. Long-term results of artificial urinary sphincters in children are independent of age at implantation. *J Urol*, 2001. 165: 2377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371981/>
808. Pannek, J., et al. Clinical usefulness of the transobturator sub-urethral tape in the treatment of stress urinary incontinence in female patients with spinal cord lesion. *J Spinal Cord Med*, 2012. 35: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22525323/> 154 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
809. Groen, L.A., et al. The advance male sling as a minimally invasive treatment for intrinsic sphincter deficiency in patients with neurogenic bladder sphincter dysfunction: A pilot study. *Neurourology and Urodynamics*, 2012. 31: 1284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52138240/>
810. Scott, F.B., et al. Treatment of incontinence secondary to myelodysplasia by an implantable prosthetic urinary sphincter. *South Med J*, 1973. 66: 987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4582131/>
811. Gonzalez, R., et al. Artificial sphincters in children with neurogenic bladders: long-term results. *J Urol*, 1982. 128: 1270
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7154183/>
812. Khene, Z.-E., et al. Artificial Urinary Sphincter in Male Patients with Spina Bifida: Comparison of Perioperative and Functional Outcomes between Bulbar Urethra and Bladder Neck Cuff Placement. *The J Urol*, 2018. 199: 791.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037862/>
813. Grimsby, G.M., et al. Long-Term Outcomes of Bladder Neck Reconstruction without Augmentation Cystoplasty in Children. *J Urol*, 2016. 195: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26173106/>
 814. Weaver, J.K., et al. Clinical outcomes after increasing bladder outlet resistance without augmentation cystoplasty in neurogenic bladder. *J Pediatr Urol*, 2021. 17: 235.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342678/>
 815. Smith, M.C., et al. Need for botulinum toxin injection and bladder augmentation after isolated bladder outlet procedure in pediatric patients with myelomeningocele. *J Pediatr Urol*, 2020. 16: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839471/>
 816. Hayes, M.C., et al. The Pippi Salle urethral lengthening procedure; experience and outcome from three United Kingdom centres. *BJU Int*, 1999. 84: 701.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510119/>
 817. Szymanski, K.M., et al. Long-term outcomes of the Kropp and Salle urethral lengthening bladder neck reconstruction procedures. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 403.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687531/>
 818. Churchill, B.M., et al. Improved continence in patients with neurogenic sphincteric incompetence with combination tubularized posterior urethroplasty and fascial wrap: The lengthening, narrowing and tightening procedure. *J Urol*, 2010. 184: 1763.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51040323/>
 819. Alovera, I., et al. Long-term effects of endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid based implants for treatment of urinary incontinence in children with neurogenic bladder. *J Urol*, 2012. 188: 1905.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52218046/>
 820. Guys, J.M., et al. Endoscopic injection with polydimethylsiloxane for the treatment of pediatric urinary incontinence in the neurogenic bladder: long-term results. *J Urol*, 2006. 175: 1106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469633/>
 821. De Vocht, T.F., et al. Long-Term Results of Bulking Agent Injection for Persistent Incontinence in Cases of Neurogenic Bladder Dysfunction. *J Urol*, 2010. 183: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50737549/>
 822. De Troyer, B., et al. A comparative study between continent diversion and bladder neck closure versus continent diversion and bladder neck reconstruction in children. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50916701/>
 823. Kavanagh, A., et al. Bladder neck closure in conjunction with enterocystoplasty and mitrofanoff diversion for complex incontinence: Closing the door for good. *J Urol*, 2012. 188: 1561.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/52167570/>
 824. Shpall, A.I., et al. Bladder neck closure with lower urinary tract reconstruction: technique and longterm followup. *J Urol*, 2004. 172: 2296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538252/>
 825. Landau, E.H., et al. Bladder neck closure in children: a decade of followup. *The J Urol*, 2009. 182: 1797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692069/>
 826. Deuker, M., et al. Long-term outcome after urinary diversion using the ileocecal segment in children and adolescents: Complications of the efferent segment. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 247.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27282550/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 155
 827. Faure, A., et al. Bladder continent catheterizable conduit (the Mitrofanoff procedure): Long-term issues that should not be underestimated. *J Pediatr Surg*, 2016. 11.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707652/>
 828. Landau, E.H., et al. Superiority of the VQZ over the tubularized skin flap and the umbilicus for continent abdominal stoma in children. *J Urol*, 2008. 180: 1761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721990/>
 829. Stein, R., et al. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience Part III: Colonic conduit. *Pediatr Nephrol*, 2005.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864655/>
 830. Cass, A.S., et al. A 22-year followup of ileal conduits in children with a neurogenic bladder. *J Urol*, 1984. 132: 529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6471190/>
 831. Dunn, M., et al. The long-term results of ileal conduit urinary diversion in children. *Br J Urol*, 1979. 51: 458.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/534825/>

832. Middleton, A.W., Jr., et al. Ileal conduits in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. *J Urol*, 1976. 115: 591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1271557/>
833. Mitchell, M.E., et al. Intestinocystoplasty and total bladder replacement in children and young adults: followup in 129 cases. *J Urol*, 1987. 138: 579.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3625861/>
834. Shekarraz, B., et al. Surgical complications of bladder augmentation: comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. *Urology*, 2000. 55: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654908/>
835. Garnier, S., et al. Malignancy after Augmentation Enterocystoplasty: A Nationwide Study of Natural History, Prognosis and Oncogene Panel Analysis. *The J Urol*, 2020. 204: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957550/>
836. Husmann, D.A., et al. Long-term follow up of enteric bladder augmentations: The risk for malignancy. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/50215681/>
837. Muhlbauer, J., et al. Bladder cancer in patients with spina bifida: a serious risk. *World J Urol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32632554/>
838. Austin, J.C., et al. Patients With Spina Bifida and Bladder Cancer: Atypical Presentation, Advanced Stage and Poor Survival. *J Urol*, 2007. 178: 798.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/47211088/>
839. Sammer, U., et al. Do we need surveillance urethro-cystoscopy in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction? *PLoS ONE*, 2015. 10: e0140970.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26513149/>
840. Lebowitz, R.L., et al. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. *Radiol Clin North Am*, 1977. 15: 49.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/139634/>
841. Brown, T., et al. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 1987. 148: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3034009/>
842. Koff, S.A. Problematic ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, 1987. 138: 390.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3599261/>
843. Gunn, T.R., et al. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 172: 479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7856673/>
844. Grignon, A., et al. Ureteropelvic junction stenosis: antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation, and follow-up. *Radiology*, 1986. 160: 649.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3526403/>
845. Flashner, S.C., et al., Ureteropelvic junction, In: *Clinical Pediatric Urology*. 1976, WB Saunders: Philadelphia.
846. Thomas, D.F. Prenatally detected uropathy: epidemiological considerations. *Br J Urol*, 1998. 81 Suppl 2: 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9602790/>
847. Ebel, K.D. Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. *Pediatr Radiol*, 1998. 28: 630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9716640/> 156 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
848. O'Reilly, P., et al. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. *J Nucl Med*, 1996. 37: 1872.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8917195/>
849. Choong, K.K., et al. Volume expanded diuretic renography in the postnatal assessment of suspected ureteropelvic junction obstruction. *J Nucl Med*, 1992. 33: 2094.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1460498/>
850. Reddy, P.P., et al. Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. *Urol Clin North Am*, 1998. 25: 171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9633572/>
851. Braga, L.H., et al. Pilot randomized, placebo controlled trial to investigate the effect of antibiotic prophylaxis on the rate of urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol*, 2014. 191: 1501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679865/>
852. Craig, J., et al., Long-term antibiotics to prevent urinary tract infection in children with isolated vesicoureteric reflux: a placebo-controlled randomized trial. , In: *Australian and New Zeland Society of Nephrology 38th Annual Scientific Meeting 2002*: Sydney.

853. Silay, M.S., et al. The role of antibiotic prophylaxis in antenatal hydronephrosis: A systematic review. *J Ped Urol*, 2017. 13: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28462806/>
854. Weitz, M., et al. Surgery versus non-surgical management for unilateral ureteric-pelvic junction obstruction in newborns and infants less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 7: Cd010716.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27416073/>
855. Novick, A.C., et al. Surgery of the kidney, In: *Campell's Urology*. 1998, WB Saunders: Philadelphia.
856. Nasser, F.M., et al. Dismembered Pyeloplasty in Infants 6 Months Old or Younger With and Without External Trans-anastomotic Nephrostent: A Prospective Randomized Study. *Urology*, 2017. 101: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693478/>
857. Reddy, M.N., et al. The laparoscopic pyeloplasty: is there a role in the age of robotics? *Urol Clin North Am*, 2015. 42: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455171/>
858. Tasian, G.E., et al. The robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty: gateway to advanced reconstruction. *Urol Clin North Am*, 2015. 42: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455175/>
859. Huang, Y., et al. An updated meta-analysis of laparoscopic versus open pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8: 4922.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131065/>
860. Alhazmi, H.H. Redo laparoscopic pyeloplasty among children: A systematic review and metaanalysis. *Urol Ann*, 2018. 10: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386084/>
861. Cundy, T.P., et al. Meta-analysis of robot-assisted vs conventional laparoscopic and open pyeloplasty in children. *BJU Int*, 2014. 114: 582.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25383399/>
862. Trevisani, L.F., et al. Current controversies in pediatric urologic robotic surgery. *Curr Opin Urol*, 2013. 23: 72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169150/>
863. Silay, M.S., et al. Laparoscopy versus robotic-assisted pyeloplasty in children: preliminary results of a pilot prospective randomized controlled trial. *World J Urol*, 2020. 38: 1841.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435732/>
864. Arena, F., et al. Conservative treatment in primary neonatal megaureter. *Eur J Pediatr Surg*, 1998. 8: 347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9926303/>
865. Peters, C.A., et al. Congenital obstructed megaureters in early infancy: diagnosis and treatment. *J Urol*, 1989. 142: 641.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746792/>
866. Onen, A., et al. Long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. *J Urol*, 2002. 168: 1118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187248/>
867. Shukla, A.R., et al. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup. *J Urol*, 2005. 173: 1353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758800/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 157
868. Sripathi, V., et al. Primary obstructive megaureter. *J Pediatr Surg*, 1991. 26: 826.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1895193/>
869. Doudt, A.D., et al. Endoscopic Management of Primary Obstructive Megaureter: A Systematic Review. *J Endourol*, 2018. 32: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676162/>
870. Lee, T., et al. Impact of Clinical Guidelines on Voiding Cystourethrogram Use and Vesicoureteral Reflux Incidence. *J Urol*, 2018. 199: 831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866466/>
871. Fanos, V., et al. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet*, 2004. 364: 1720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15530633/>
872. Sargent, M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*, 2000. 30: 587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11009294/>
873. Skoog, S.J., et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/ Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol*, 2010. 184: 1145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650494/>

874. Estrada, C.R., Jr., et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *J Urol*, 2009. 182: 1535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19683762/>
875. Pirker, M.E., et al. Renal scarring in familial vesicoureteral reflux: is prevention possible? *J Urol*, 2006. 176: 1842.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945668/>
876. Alsaywid, B.S., et al. High grade primary vesicoureteral reflux in boys: long-term results of a prospective cohort study. *J Urol*, 2010. 184: 1598.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728178/>
877. Hannula, A., et al. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25: 1463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20467791/>
878. Menezes, M., et al. Familial vesicoureteral reflux--is screening beneficial? *J Urol*, 2009. 182: 1673.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692047/>
879. Noe, H.N. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol*, 1992. 148: 1739.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433599/>
880. Koff, S.A., et al. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol*, 1998. 160: 1019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719268/>
881. Ural, Z., et al. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol*, 2008. 179: 1564.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295262/>
882. Sillen, U., et al. The Swedish reflux trial in children: v. Bladder dysfunction. *J Urol*, 2010. 184: 298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488486/>
883. Esbjorner, E., et al. Management of children with dilating vesico-ureteric reflux in Sweden. *Acta Paediatr*, 2004. 93: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14989437/>
884. Sjostrom, S., et al. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2004. 172: 694.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247764/>
885. Knudson, M.J., et al. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2007. 178: 1684.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707023/>
886. Sjostrom, S., et al. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. *J Urol*, 2010. 183: 1177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096864/>
887. Yeung, C.K., et al. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 2006. 176: 1152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890714/>
888. Mohanan, N., et al. Renal parenchymal damage in intermediate and high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2008. 180: 1635.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708232/> 158 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
889. Olbing, H., et al. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol*, 2003. 18: 1128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523634/>
890. Peters, C., et al. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol*, 2010. 184: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483150/>
891. Coplen, D.E., et al. Correlation of prenatal and postnatal ultrasound findings with the incidence of vesicoureteral reflux in children with fetal renal pelvic dilatation. *J Urol*, 2008. 180: 1631.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18718617/>
892. Estrada, C.R., et al. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis--should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? *J Urol*, 2009. 181: 801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095265/>
893. Lee, R.S., et al. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2006. 118: 586.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882811/>

894. Mallik, M., et al. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol*, 2008. 23: 897.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18278521/>
895. Phan, V., et al. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol*, 2003. 18: 1224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14586679/>
896. Ylinen, E., et al. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urology*, 2003. 61: 1238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12809909/>
897. Naseer, S.R., et al. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol*, 1997. 158: 566.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224361/>
898. Blumenthal, I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J*, 2006. 82: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16397077/>
899. Darge, K., et al. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol*, 2004. 22: 88.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173954/>
900. Lebowitz, R.L., et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol*, 1985. 15: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3975102/>
901. Westwood, M.E., et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr*, 2005. 5: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15769296/>
902. Snow, B.W., et al. Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. *J Pediatr Urol*, 2010. 6: 543.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488755/>
903. Darge, K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol*, 2008. 38: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17639371/>
904. Papadopoulou, F., et al. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol*, 2009. 39: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19096835/>
905. Takazakura, R., et al. Magnetic resonance voiding cystourethrography for vesicoureteral reflux. *J Magn Reson Imaging*, 2007. 25: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17154372/>
906. Duran, C., et al. Contrast-enhanced Voiding Urosonography for Vesicoureteral Reflux Diagnosis in Children. *Radiographics*, 2017. 37: 1854.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29019761/>
907. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*, 1981. 67: 392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7017578/>
908. Scherz, H.C., et al. The selective use of dimercaptosuccinic acid renal scans in children with vesicoureteral reflux. *J Urol*, 1994. 152: 628.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8021985/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 159
909. Hoberman, A., et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*, 2003. 348: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529459/>
910. Hong, I.K., et al. Prediction of vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infection using relative uptake and cortical defect in DMSA scan. *Pediatr Neonatol*, 2018. 59: 618.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576374/>
911. Grazioli, S., et al. Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25: 1687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20524012/>
912. Lidelfelt, K.J., et al. Antenatal hydronephrosis: infants with minor postnatal dilatation do not need prophylaxis. *Pediatr Nephrol*, 2008. 23: 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560902/>
913. Hafez, A.T., et al. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. *J Urol*, 2002. 168: 1518.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352447/>

914. Lee, J.H., et al. Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection. *J Urol*, 2008. 179: 1524.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295269/>
915. Sidhu, G., et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Nephrol*, 2006. 21: 218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16362721/>
916. Visuri, S., et al. Postnatal imaging of prenatally detected hydronephrosis-when is voiding cystourethrogram necessary? *Pediatr Nephrol*, 2018. 33: 1751.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626243/>
917. Houle, A.M., et al. Impact of early screening for reflux in siblings on the detection of renal damage. *BJU Int*, 2004. 94: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217445/>
918. Puri, P., et al. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. *J Urol*, 1998. 160: 1028.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719271/>
919. Hansson, S., et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol*, 2004. 172: 1071.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311040/>
920. Herz, D., et al. 5-year prospective results of dimercapto-succinic acid imaging in children with febrile urinary tract infection: proof that the top-down approach works. *J Urol*, 2010. 184: 1703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728131/>
921. Preda, I., et al. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr*, 2007. 151: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18035134/>
922. Colen, J., et al. Dysfunctional elimination syndrome is a negative predictor for vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol*, 2006. 2: 312.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947628/>
923. Elder, J.S., et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 1997. 157: 1846.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112544/>
924. Dias, C.S., et al. Risk factors for recurrent urinary tract infections in a cohort of patients with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Infect Dis J*, 2010. 29: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20135833/>
925. Wheeler, D.M., et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD001532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266449/>
926. Williams, G.J., et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: CD001534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855971/>
927. Singh-Grewal, D., et al. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*, 2005. 90: 853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15890696/>
928. Greenfield, S.P. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update. *Curr Urol Rep*, 2011. 12: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21229337/> 160 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
929. Greenfield, S.P., et al. Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward. *J Urol*, 2008. 179: 405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076937/>
930. Brandstrom, P., et al. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol*, 2010. 184: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494369/>
931. Garin, E.H., et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*, 2006. 117: 626.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510640/>
932. Montini, G., et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*, 2008. 122: 1064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18977988/>
933. Pennesi, M., et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2008. 121: e1489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490378/>

934. Roussey-Kesler, G., et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*, 2008. 179: 674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082208/>
935. Hoberman, A., et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*, 2014. 370: 2367.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795142/>
936. Wang, H.H., et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2015. 193: 963.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196653/>
937. de Bessa, J., Jr., et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2015. 193: 1772.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817142/>
938. Hidas, G., et al. Predicting the Risk of Breakthrough Urinary Tract Infections: Primary Vesicoureteral Reflux. *J Urol*, 2015. 194: 1396.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066405/>
939. Mathews, R., et al. The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux--the RIVUR study outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015. 22: 325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088078/>
940. Wang, Z.T., et al. A Reanalysis of the RIVUR Trial Using a Risk Classification System. *J Urol*, 2018. 199: 1608.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198997/>
941. Dogan, H.S., et al. Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter? *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 90.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25791422/>
942. Kocherov, S., et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polyacrylate-polyalcohol bulking copolymer (Vantris). *Urology*, 2014. 84: 689.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168553/>
943. Puri, P., et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. *J Urol*, 1998. 160: 1007.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719265/>
944. Steyaert, H., et al. Migration of PTFE paste particles to the kidney after treatment for vesico-ureteric reflux. *BJU Int*, 2000. 85: 168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619969/>
945. Lightner, D.J. Review of the available urethral bulking agents. *Curr Opin Urol*, 2002. 12: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12072655/>
946. Elder, J.S., et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol*, 2006. 175: 716.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407037/>
947. Ben-Meir, D., et al. Late-onset Uretero-vesical Junction Obstruction Following Endoscopic Injection of Bulking Material for the Treatment of Vesico-ureteral Reflux. *Urology*, 2017. 101: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993711/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 161
948. Warchol, S., et al. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylatepolyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of prospective follow-up. *Cent Eur J Urol*, 2017. 70: 314.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104797/>
949. Okawada, M., et al. Incidence of ureterovesical obstruction and Cohen antireflux surgery after Deflux(R) treatment for vesicoureteric reflux. *J Pediatr Surg*, 2018. 53: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217322/>
950. Holmdahl, G., et al. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol*, 2010. 184: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488469/>
951. Duckett, J.W., et al. Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. *J Urol*, 1992. 148: 1674.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433586/>
952. Lipski, B.A., et al. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *J Urol*, 1998. 159: 1019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474222/>

953. Kurtz, M.P., et al. Robotic versus open pediatric ureteral reimplantation: Costs and complications from a nationwide sample. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 408.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593917/>
954. Esposito, C., et al. Robot-assisted extravesical ureteral reimplantation (revur) for unilateral vesicoureteral reflux in children: results of a multicentric international survey. *World J Urol*, 2018. 36: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248949/>
955. Deng, T., et al. Robot-assisted laparoscopic versus open ureteral reimplantation for pediatric vesicoureteral reflux: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 2018. 36: 819.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29374841/>
956. Boysen, W.R., et al. Prospective multicenter study on robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (RALUR-EV): Outcomes and complications. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 262.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29503220/>
957. Austin, J.C., et al. Vesicoureteral reflux: who benefits from correction. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20569802/>
958. Canon, S.J., et al. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: a minimally invasive option for repair of vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2007. 178: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499791/>
959. Chung, P.H., et al. Comparing open and pneumovesical approach for ureteric reimplantation in pediatric patients--a preliminary review. *J Pediatr Surg*, 2008. 43: 2246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19040945/>
960. El-Ghoneimi, A. Paediatric laparoscopic surgery. *Curr Opin Urol*, 2003. 13: 329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12811298/>
961. Grimsby, G.M., et al. Multi-institutional review of outcomes of robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation. *J Urol*, 2015. 193: 1791.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301094/>
962. Janetschek, G., et al. Laparoscopic ureteral anti-reflux plasty reimplantation. First clinical experience. *Ann Urol (Paris)*, 1995. 29: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7645993/>
963. Jayanthi, V., et al. Vesicoscopic ureteral reimplantation: a minimally invasive technique for the definitive repair of vesicoureteral reflux. *Adv Urol*, 2008: 973616.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19009038/>
964. Marchini, G.S., et al. Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. *J Urol*, 2011. 185: 1870.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421223/>
965. Riquelme, M., et al. Laparoscopic extravesical transperitoneal approach for vesicoureteral reflux. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2006. 16: 312.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16796449/>
966. Straub, M., et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol*, 2005. 23: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16315051/>
967. Metcalfe, P.D., et al. What is the need for additional bladder surgery after bladder augmentation in childhood? *J Urol*, 2006. 176: 1801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945653/>
968. Bush, N.C., et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007. *J Urol*, 2010. 183: 1151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096871/>
969. Novak, T.E., et al. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology*, 2009. 74: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428065/>
970. Tasian, G.E., et al. Annual Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina from 1997 to 2012. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. 11: 488.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769765/>
971. Sas, D.J., et al. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr*, 2010. 157: 132.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20362300/>
972. Kirejczyk, J.K., et al. An association between kidney stone composition and urinary metabolic disturbances in children. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953243/>

973. Saitz, T.R., et al. 24 Hour urine metabolic differences between solitary and multiple stone formers: Results of the Collaboration on Urolithiasis in Pediatrics (CUP) working group. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 506.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526618/>
974. Kruse, K., et al. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 1984. 143: 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6510426/>
975. Sargent, J.D., et al. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr*, 1993. 123: 393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8355114/>
976. Stapleton, F.B., et al. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics*, 1982. 69: 594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7079015/>
977. Borghi, L., et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*, 2002. 346: 77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11784873/>
978. Curhan, G.C., et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med*, 1993. 328: 833. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8441427/>
979. Bartosh, S.M. Medical management of pediatric stone disease. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 575. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15313066/>
980. Choi, J.N., et al. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. *Acta Paediatr*, 2011. 100: e71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284722/>
981. Naseri, M., et al. Role of high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuric urolithiasis of childhood. *Iran J Kidney Dis*, 2011. 5: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525575/>
982. Preminger, G.M., et al. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. *J Urol*, 1987. 137: 1104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3586136/>
983. Tekin, A., et al. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitruria in children with calcium urolithiasis. *J Urol*, 2002. 168: 2572. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441986/>
984. Hoppe, B., et al. Urinary calcium oxalate saturation in healthy infants and children. *J Urol*, 1997. 158: 557. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224359/>
985. Neuhaus, T.J., et al. Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child*, 2000. 82: 322. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10735843/>
986. Turudic, D., et al. Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. *Eur J Pediatr*, 2016. 175: 1959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730307/>
987. Morgenstern, B.Z., et al. Urinary oxalate and glycolate excretion patterns in the first year of life: a longitudinal study. *J Pediatr*, 1993. 123: 248. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8345420/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 163
988. Defoor, W., et al. Results of a prospective trial to compare normal urine supersaturation in children and adults. *J Urol*, 2005. 174: 1708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148687/>
989. Kovacevic, L., et al. From hypercalciuria to hypocitraturia--a shifting trend in pediatric urolithiasis? *J Urol*, 2012. 188: 1623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910255/>
990. Tekin, A., et al. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol*, 2000. 164: 162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840454/>
991. Celiksoy, M.H., et al. Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. *Urology*, 2015. 85: 909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817115/>
992. DeFoor, W., et al. Calcium-to-Citrate Ratio Distinguishes Solitary and Recurrent Urinary Stone Forming Children. *J Urol*, 2017. 198: 416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365270/>

993. Zu'bi, F., et al. Stone growth patterns and risk for surgery among children presenting with hypercalciuria, hypocitraturia and cystinuria as underlying metabolic causes of urolithiasis. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 357.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865885/>
994. Tekin, A., et al. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. *J Urol*, 2001. 165: 2328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371943/>
995. Gabrielsen, J.S., et al. Pediatric urinary stone composition in the United States. *J Urol*, 2012. 187: 2182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503021/>
996. Rellum, D.M., et al. Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: a single center experience from The Netherlands. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981680/>
997. Bove, P., et al. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. *J Urol*, 1999. 162: 685. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458342/>
998. Sternberg, K., et al. Pediatric stone disease: an evolving experience. *J Urol*, 2005. 174: 1711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148688/>
999. Memarsadeghi, M., et al. Unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having urinary stone disease: effect of section width on diagnosis. *Radiology*, 2005. 235: 530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758192/>
1000. Oner, S., et al. Comparison of spiral CT and US in the evaluation of pediatric urolithiasis. *Jbr-btr*, 2004. 87: 219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15587558/>
1001. Strouse, P.J., et al. Non-contrast thin-section helical CT of urinary tract calculi in children. *Pediatr Radiol*, 2002. 32: 326. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956719/>
1002. Kwon, J.K., et al. Usefulness of low-dose nonenhanced computed tomography with iterative reconstruction for evaluation of urolithiasis: diagnostic performance and agreement between the urologist and the radiologist. *Urology*, 2015. 85: 531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733262/>
1003. Alpay, H., et al. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol*, 2009. 24: 2203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19603196/>
1004. Skolarikos, A., et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*, 2015. 67: 750. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454613/>
1005. Chan, K.H., et al. The ability of a limited metabolic assessment to identify pediatric stone formers with metabolic abnormalities. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 331.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177386/>
1006. Chan, K.H., et al. Initial collection of an inadequate 24-hour urine sample in children does not predict subsequent inadequate collections. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 74.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467015/>
1007. Raza, A., et al. Pediatric urolithiasis: 15 years of local experience with minimally invasive endourological management of pediatric calculi. *J Urol*, 2005. 174: 682. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006948/> 164 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
1008. Rizvi, S.A., et al. Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. *J Urol*, 2002. 168: 1522. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352448/>
1009. Shahat, A., et al. Is Tamsulosin Effective after Shock Wave Lithotripsy for Pediatric Renal Stones? A Randomized, Controlled Study. *J Urol*, 2016. 195: 1284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926538/>
1010. Velazquez, N., et al. Medical expulsive therapy for pediatric urolithiasis: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 321. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165192/>
1011. Dincel, N., et al. Are small residual stone fragments really insignificant in children? *J Pediatr Surg*, 2013. 48: 840. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583144/>
1012. El-Assmy, A., et al. Clinically Insignificant Residual Fragments: Is It an Appropriate Term in Children? *Urology*, 2015. 86: 593. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126693/>

1013. Akin, Y., et al. Long-term effects of pediatric extracorporeal shockwave lithotripsy on renal function. *Res Rep Urol*, 2014. 6: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24892029/>
1014. Aksoy, Y., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using a mpl-9000 lithotriptor. *World J Urol*, 2004. 22: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14740160/>
1015. Aldridge, R.D., et al. Anesthesia for pediatric lithotripsy. *Paediatr Anaesth*, 2006. 16: 236.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490086/>
1016. McLorie, G.A., et al. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in infants. *Can J Urol*, 2003. 10: 2051.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14704109/>
1017. Reisiger, K., et al. Pediatric nephrolithiasis: does treatment affect renal growth? *Urology*, 2007. 69: 1190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17572213/>
1018. Villanyi, K.K., et al. Short-term changes in renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol*, 2001. 166: 222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435873/>
1019. Vlajkovic, M., et al. Long-term functional outcome of kidneys in children with urolithiasis after ESWL treatment. *Eur J Pediatr Surg*, 2002. 12: 118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015657/>
1020. Willis, L.R., et al. Relationship between kidney size, renal injury, and renal impairment induced by shock wave lithotripsy. *J Am Soc Nephrol*, 1999. 10: 1753.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10446943/>
1021. Ather, M.H., et al. Does size and site matter for renal stones up to 30-mm in size in children treated by extracorporeal lithotripsy? *Urology*, 2003. 61: 212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559298/>
1022. Muslumanoglu, A.Y., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. *J Urol*, 2003. 170: 2405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634438/>
1023. Ugur, G., et al. Anaesthetic/analgesic management of extracorporeal shock wave lithotripsy in paediatric patients. *Paediatr Anaesth*, 2003. 13: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12535048/>
1024. Afshar, K., et al. Outcome of small residual stone fragments following shock wave lithotripsy in children. *J Urol*, 2004. 172: 1600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371769/>
1025. Al-Busaidy, S.S., et al. Pediatric staghorn calculi: the role of extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with special reference to ureteral stenting. *J Urol*, 2003. 169: 629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544330/>
1026. Lottmann, H.B., et al. Monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of staghorn calculi in children. *J Urol*, 2001. 165: 2324.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371942/>
1027. Rodrigues Netto, N., Jr., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. *J Urol*, 2002. 167: 2164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956471/>
1028. Tan, A.H., et al. Results of shockwave lithotripsy for pediatric urolithiasis. *J Endourol*, 2004. 18: 527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333214/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 165
1029. Demirkesen, O., et al. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower caliceal stones in children compared with stones in other renal locations. *Urology*, 2006. 67: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413356/>
1030. Onal, B., et al. The impact of caliceal pelvic anatomy on stone clearance after shock wave lithotripsy for pediatric lower pole stones. *J Urol*, 2004. 172: 1082.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311043/>
1031. Ozgur Tan, M., et al. The impact of radiological anatomy in clearance of lower calyceal stones after shock wave lithotripsy in paediatric patients. *Eur Urol*, 2003. 43: 188.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12565778/>
1032. Hochreiter, W.W., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: what a powerful machine can achieve. *J Urol*, 2003. 169: 878.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576804/>
1033. Landau, E.H., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy is highly effective for ureteral calculi in children. *J Urol*, 2001. 165: 2316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371970/>

1034. McAdams, S., et al. Preoperative Stone Attenuation Value Predicts Success After Shock Wave Lithotripsy in Children. *The J Urol*, 2010. 184: 1804.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728112/>
1035. Dogan, H.S., et al. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 84 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812469/>
1036. Onal, B., et al. Nomogram and scoring system for predicting stone-free status after extracorporeal shock wave lithotripsy in children with urolithiasis. *BJU Int*, 2013. 111: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672514/>
1037. Yanaral, F., et al. Shock-wave Lithotripsy for Pediatric Patients: Which Nomogram Can Better Predict Postoperative Outcomes? *Urology*, 2018. 117: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630952/>
1038. Ergin, G., et al. Shock wave lithotripsy or retrograde intrarenal surgery: which one is more effective for 10-20-mm renal stones in children. *Ir J Med Sci*, 2018. 187: 1121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502272/>
1039. Marchetti, K.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopy for management of pediatric nephrolithiasis in upper urinary tract stones: multi-institutional outcomes of efficacy and morbidity. *J Pediatr Urol*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326329/>
1040. Wu, H.Y., et al. Surgical management of children with urolithiasis. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15313067/>
1041. Bassiri, A., et al. Transureteral lithotripsy in pediatric practice. *J Endourol*, 2002. 16: 257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12042111/>
1042. Caione, P., et al. Endoscopic manipulation of ureteral calculi in children by rigid operative ureterorenoscopy. *J Urol*, 1990. 144: 484.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2374225/>
1043. De Dominicis, M., et al. Retrograde ureteroscopy for distal ureteric stone removal in children. *BJU Int*, 2005. 95: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15839930/>
1044. Desai, M.R., et al. Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. *J Endourol*, 2004. 18: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15006048/>
1045. Dogan, H.S., et al. Use of the holmium:YAG laser for ureterolithotripsy in children. *BJU Int*, 2004. 94: 131.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217447/>
1046. Raza, A., et al. Ureteroscopy in the management of pediatric urinary tract calculi. *J Endourol*, 2005. 19: 151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15798409/>
1047. Satar, N., et al. Rigid ureteroscopy for the treatment of ureteral calculi in children. *J Urol*, 2004. 172: 298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15201799/>
1048. Soygur, T., et al. Hydrodilation of the ureteral orifice in children renders ureteroscopic access possible without any further active dilation. *J Urol*, 2006. 176: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753421/> 166 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
1049. Thomas, J.C., et al. Pediatric ureteroscopic stone management. *J Urol*, 2005. 174: 1072.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094060/>
1050. Van Savage, J.G., et al. Treatment of distal ureteral stones in children: similarities to the american urological association guidelines in adults. *J Urol*, 2000. 164: 1089.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958749/>
1051. ElSheemy, M.S., et al. Lower calyceal and renal pelvic stones in preschool children: A comparative study of mini-percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy. *Int J Urol*, 2016. 23: 564.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27173126/>
1052. Jackman, S.V., et al. Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: experience with a new technique. *Urology*, 1998. 52: 697.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9763096/>
1053. Badawy, H., et al. Percutaneous management of renal calculi: experience with percutaneous nephrolithotomy in 60 children. *J Urol*, 1999. 162: 1710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524919/>
1054. Boormans, J.L., et al. Percutaneous nephrolithotomy for treating renal calculi in children. *BJU Int*, 2005. 95: 631.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705093/>

1055. Dawaba, M.S., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: early and late anatomical and functional results. *J Urol*, 2004. 172: 1078.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311042/>
1056. Sahin, A., et al. Percutaneous nephrolithotomy in older children. *J Pediatr Surg*, 2000. 35: 1336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10999692/>
1057. Shokeir, A.A., et al. Percutaneous nephrolithotomy in treatment of large stones within horseshoe kidneys. *Urology*, 2004. 64: 426.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351557/>
1058. Dogan, H.S., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: does age matter? *World J Urol*, 2011. 29: 725.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21590468/>
1059. Guven, S., et al. Successful percutaneous nephrolithotomy in children: multicenter study on current status of its use, efficacy and complications using Clavien classification. *J Urol*, 2011. 185: 1419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334653/>
1060. Khairy Salem, H., et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy in children. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 235.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947742/>
1061. Nouralizadeh, A., et al. Experience of percutaneous nephrolithotomy using adult-size instruments in children less than 5 years old. *J Pediatr Urol*, 2009. 5: 351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230776/>
1062. Ozden, E., et al. Modified Clavien classification in percutaneous nephrolithotomy: assessment of complications in children. *J Urol*, 2011. 185: 264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074805/>
1063. Unsal, A., et al. Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy in infants, preschool age, and older children with different sizes of instruments. *Urology*, 2010. 76: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022089/>
1064. Onal, B., et al. Factors affecting complication rates of percutaneous nephrolithotomy in children: results of a multi-institutional retrospective analysis by the Turkish pediatric urology society. *J Urol*, 2014. 191: 777.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24095906/>
1065. Ozden, E., et al. Percutaneous renal surgery in children with complex stones. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18644533/>
1066. Bilen, C.Y., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: lessons learned in 5 years at a single institution. *J Urol*, 2007. 177: 1867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437838/>
1067. Jackman, S.V., et al. The “mini-perc” technique: a less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol*, 1998. 16: 371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9870281/>
1068. Dede, O., et al. Ultra-mini-percutaneous nephrolithotomy in pediatric nephrolithiasis: Both low pressure and high efficiency. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 253 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964199/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 167
1069. Farouk, A., et al. Is mini-percutaneous nephrolithotomy a safe alternative to extracorporeal shockwave lithotripsy in pediatric age group in borderline stones? a randomized prospective study. *World J Urol*, 2018. 36: 1139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450731/>
1070. Sarica, K., et al. Super-mini percutaneous nephrolithotomy for renal stone less than 25mm in pediatric patients: Could it be an alternative to shockwave lithotripsy? *Actas Urol Esp*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273258/>
1071. Yuan, D., et al. Super-Mini Percutaneous Nephrolithotomy Reduces the Incidence of Postoperative Adverse Events in Pediatric Patients: A Retrospective Cohort Study. *Urol Int*, 2019. 103: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039558/>
1072. Liu, Y., et al. Comparison of super-mini PCNL (SMP) versus Miniperc for stones larger than 2 cm: a propensity score-matching study. *World J Urol*, 2018. 36: 955.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387932/>
1073. Desai, M.R., et al. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): the initial clinical report. *J Urol*, 2011. 186: 140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575966/>
1074. Hatipoglu, N.K., et al. Comparison of shockwave lithotripsy and microperc for treatment of kidney stones in children. *J Endourol*, 2013. 27: 1141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23713511/>

1075. Karatag, T., et al. A Comparison of 2 Percutaneous Nephrolithotomy Techniques for the Treatment of Pediatric Kidney Stones of Sizes 10-20 mm: Microperc vs Miniperc. *Urology*, 2015. 85: 1015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917724/>
1076. Wang, W., et al. Comparing micropercutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery in treating 1-2 cm solitary renal stones in pediatric patients younger than 3 years. *J Pediatr Urol*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301976/>
1077. Bilen, C.Y., et al. Tubeless mini percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool children: a preliminary report. *J Urol*, 2010. 184: 2498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961572/>
1078. Aghamir, S.M., et al. Feasibility of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy under the age of 14 years: a randomized clinical trial. *J Endourol*, 2012. 26: 621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192104/>
1079. Nouralizadeh, A., et al. Fluoroscopy-free ultrasonography-guided percutaneous nephrolithotomy in pediatric patients: a single-center experience. *World J Urol*, 2018. 36: 667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29349571/>
1080. Simayi, A., et al. Clinical application of super-mini PCNL (SMP) in the treatment of upper urinary tract stones under ultrasound guidance. *World J Urol*, 2019. 37: 943.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30167833/>
1081. Gamal, W., et al. Supine pediatric percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 78 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819602/>
1082. Bodakci, M.N., et al. Ultrasound-guided micropercutaneous nephrolithotomy in pediatric patients with kidney stones. *Int J Urol*, 2015. 22: 773.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25975519/>
1083. al Busaidy, S.S., et al. Paediatric ureteroscopy for ureteric calculi: a 4-year experience. *Br J Urol*, 1997. 80: 797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9393306/>
1084. Hill, D.E., et al. Ureteroscopy in children. *J Urol*, 1990. 144: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2374224/>
1085. Richter, S., et al. Early postureteroscopy vesicoureteral reflux--a temporary and infrequent complication: prospective study. *J Endourol*, 1999. 13: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10446797/>
1086. Schuster, T.G., et al. Ureteroscopy for the treatment of urolithiasis in children. *J Urol*, 2002. 167: 1813.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912438/>
1087. Gokce, M.I., et al. Evaluation of Postoperative Hydronephrosis Following Ureteroscopy in Pediatric Population: Incidence and Predictors. *Urology*, 2016. 93: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972147/>
1088. Dogan, H.S., et al. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multi-institutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turkish Pediatric Urology Society. *J Urol*, 2011. 186: 1035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784482/> 168 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
1089. Citamak, B., et al. Semi-Rigid Ureteroscopy Should Not Be the First Option for Proximal Ureteral Stones in Children. *J Endourol*, 2018. 32: 1028.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226405/>
1090. Abu Ghazaleh, L.A., et al. Retrograde intrarenal lithotripsy for small renal stones in prepubertal children. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011. 22: 492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21566306/>
1091. Corcoran, A.T., et al. When is prior ureteral stent placement necessary to access the upper urinary tract in prepubertal children? *J Urol*, 2008. 180: 1861.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721946/>
1092. Dave, S., et al. Single-institutional study on role of ureteroscopy and retrograde intrarenal surgery in treatment of pediatric renal calculi. *Urology*, 2008. 72: 1018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18585764/>
1093. Kim, S.S., et al. Pediatric flexible ureteroscopic lithotripsy: the children's hospital of Philadelphia experience. *J Urol*, 2008. 180: 2616.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18950810/>
1094. Tanaka, S.T., et al. Pediatric ureteroscopic management of intrarenal calculi. *J Urol*, 2008. 180: 2150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804225/>

1095. Li, J., et al. Application of flexible ureteroscopy combined with holmium laser lithotripsy and their therapeutic efficacy in the treatment of upper urinary stones in children and infants. *Urol J*, 2019. 16: 343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784036/>
1096. Erkurt, B., et al. Treatment of renal stones with flexible ureteroscopy in preschool age children. *Urolithiasis*, 2014. 42: 241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24374900/>
1097. Mokhless, I.A., et al. Retrograde intrarenal surgery monotherapy versus shock wave lithotripsy for stones 10 to 20 mm in preschool children: a prospective, randomized study. *J Urol*, 2014. 191: 1496. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679882/>
1098. Saad, K.S., et al. Percutaneous Nephrolithotomy vs Retrograde Intrarenal Surgery for Large Renal Stones in Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Urol*, 2015. 194: 1716. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26165587/>
1099. Bas, O., et al. Comparison of Retrograde Intrarenal Surgery and Micro-Percutaneous Nephrolithotomy in Moderately Sized Pediatric Kidney Stones. *J Endourol*, 2016. 30: 765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983791/>
1100. He, Q., et al. Which is the best treatment of pediatric upper urinary tract stones among extracorporeal shockwave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery: a systematic review. *BMC Urol*, 2019. 19: 98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640693/>
1101. Casale, P., et al. Transperitoneal laparoscopic pyelolithotomy after failed percutaneous access in the pediatric patient. *J Urol*, 2004. 172: 680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247760/>
1102. Ghani, K.R., et al. Robotic nephrolithotomy and pyelolithotomy with utilization of the robotic ultrasound probe. *Int Braz J Urol*, 2014. 40: 125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642160/>
1103. Lee, R.S., et al. Early results of robot assisted laparoscopic lithotomy in adolescents. *J Urol*, 2007. 177: 2306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509345/>
1104. Srivastava, A., et al. Laparoscopic Ureterolithotomy in Children: With and Without Stent – Initial Tertiary Care Center Experience with More Than 1-Year Follow-Up. *Eur J Pediatr Surg*, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878339/>
1105. Uson, A.C., et al. Ureterocele in infants and children: a report based on 44 cases. *Pediatrics*, 1961. 27: 971. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13779382/>
1106. Prewitt, L.H., Jr., et al. The single ectopic ureter. *AJR Am J Roentgenol*, 1976. 127: 941. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/998831/>
1107. Ahmed, S., et al. Single-system ectopic ureters: a review of 12 cases. *J Pediatr Surg*, 1992. 27: 491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1522464/>
1108. Hecht, S., et al. Ectopic ureters in anorectal malformations. *Pediatr Surg Int*, 2019. 35: 1005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278478/>
1109. Chwalla, R. The process of formation of cystic dilatation of the vesical end of the ureter and of diverticula at the ureteral ostium. *Urol Cutan Ren* 1927. 31: 499. [No abstract available]. *PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022* 169
1110. Stephens, D. Caecoureterocele and concepts on the embryology and aetiology of ureteroceles. *Aust N Z J Surg*, 1971. 40: 239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5279434/>
1111. Tokunaka, S., et al. Muscle dysplasia in megaureters. *J Urol*, 1984. 131: 383. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6699978/>
1112. Zerlin, J.M., et al. Single-system ureteroceles in infants and children: imaging features. *Pediatr Radiol*, 2000. 30: 139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10755749/>
1113. Monfort, G., et al. Surgical management of duplex ureteroceles. *J Pediatr Surg*, 1992. 27: 634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1625138/>
1114. Upadhyay, J., et al. Impact of prenatal diagnosis on the morbidity associated with ureterocele management. *J Urol*, 2002. 167: 2560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992089/>
1115. Ellerker, A.G. The extravesical ectopic ureter. *Br J Surg*, 1958. 45: 344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13536326/>
1116. Pfister, C., et al. The value of endoscopic treatment for ureteroceles during the neonatal period. *J Urol*, 1998. 159: 1006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474217/>

1117. Kwatra, N., et al. Scintigraphic features of duplex kidneys on DMSA renal cortical scans. *Pediatr Radiol*, 2013. 43: 1204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23385361/>
1118. Meneghesso, D., et al. Clinico-pathological correlation in duplex system ectopic ureters and ureterocele: can preoperative work-up predict renal histology? *Pediatr Surg Int*, 2012. 28: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22127487/>
1119. Kocyigit, A., et al. Efficacy of magnetic resonance urography in detecting renal scars in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 2014. 29: 1215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500707/>
1120. Khrichenko, D., et al. Intra- and inter-observer variability of functional MR urography (fMRU) assessment in children. *Pediatr Radiol*. 2016. 46: 666.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26795619/>
1121. Bellah, R.D., et al. Ureterocele eversion with vesicoureteral reflux in duplex kidneys: findings at voiding cystourethrography. *AJR Am J Roentgenol*, 1995. 165: 409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7618568/>
1122. Carrico, C., et al. Incontinence due to an infrasphincteric ectopic ureter: why the delay in diagnosis and what the radiologist can do about it. *Pediatr Radiol*, 1998. 28: 942.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9880638/>
1123. Ehammer, T., et al. High resolution MR for evaluation of lower urogenital tract malformations in infants and children: feasibility and preliminary experiences. *Eur J Radiol*, 2011. 78: 388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20138451/>
1124. Sumfest, J.M., et al. Pseudoureterocele: potential for misdiagnosis of an ectopic ureter as a ureterocele. *Br J Urol*, 1995. 75: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7735809/>
1125. Figueroa, V.H., et al. Utility of MR urography in children suspected of having ectopic ureter. *Pediatr Radiol*, 2014. 44: 956.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24535117/>
1126. Beganovic, A., et al. Ectopic ureterocele: long-term results of open surgical therapy in 54 patients. *J Urol*, 2007. 178: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499769/>
1127. Byun, E., et al. A meta-analysis of surgical practice patterns in the endoscopic management of ureteroceles. *J Urol*, 2006. 176: 1871.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945677/>
1128. Chertin, B., et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux associated with ureterocele. *J Urol*, 2007. 178: 1594.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707044/>
1129. Decter, R.M., et al. Individualized treatment of ureteroceles. *J Urol*, 1989. 142: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746775/>
1130. Husmann, D., et al. Management of ectopic ureterocele associated with renal duplication: a comparison of partial nephrectomy and endoscopic decompression. *J Urol*, 1999. 162: 1406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10492225/> 170 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
1131. Castagnetti, M., et al. Management of duplex system ureteroceles in neonates and infants. *Nat Rev Urol*, 2009. 6: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19498409/>
1132. Monfort, G., et al. [Simplified treatment of ureteroceles]. *Chir Pediatr*, 1985. 26: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3995671/>
1133. Sander, J.C., et al. Outcomes of endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children at a single institution. *J Urol*, 2015. 193: 662.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25167992/>
1134. Andrioli, V., et al. Active surveillance for antenatally detected ureteroceles: Predictors of success. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 243.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580731/>
1135. Han, M.Y., et al. Indications for nonoperative management of ureteroceles. *J Urol*, 2005. 174: 1652.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148674/>
1136. Mariyappa, B., et al. Management of duplex-system ureterocele. *J Paediatr Child Health*, 2014. 50: 96.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372828/>
1137. Adorisio, O., et al. Effectiveness of primary endoscopic incision in treatment of ectopic ureterocele associated with duplex system. *Urology*, 2011. 77: 191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168903/>

1138. DeFoor, W., et al. Ectopic ureterocele: clinical application of classification based on renal unit jeopardy. *J Urol*, 2003. 169: 1092.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576859/>
1139. Jesus, L.E., et al. Clinical evolution of vesicoureteral reflux following endoscopic puncture in children with duplex system ureteroceles. *J Urol*, 2011. 186: 1455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862045/>
1140. Husmann, D.A., et al. Ureterocele associated with ureteral duplication and a nonfunctioning upper pole segment: management by partial nephroureterectomy alone. *J Urol*, 1995. 154: 723.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7609163/>
1141. Gran, C.D., et al. Primary lower urinary tract reconstruction for nonfunctioning renal moieties associated with obstructing ureteroceles. *J Urol*, 2005. 173: 198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592074/>
1142. Gander, R., et al. Evaluation of the Initial Treatment of Ureteroceles. *Urology*, 2016. 89: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26674749/>
1143. Pohl, H.G. Recent advances in the management of ureteroceles in infants and children: Why less may be more. *Curr Opin Urol*, 2011. 21: 322.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51386473/>
1144. Villanueva, C.A. Open vs robotic infant ureteroureterostomy. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 390.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151858/>
1145. Herz, D., et al. Robot-assisted laparoscopic management of duplex renal anomaly: Comparison of surgical outcomes to traditional pure laparoscopic and open surgery. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 44.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443241/>
1146. Biles, M.J., et al. Innovation in Robotics and Pediatric Urology: Robotic Ureteroureterostomy for Duplex Systems with Ureteral Ectopia. *J Endourol*, 2016. 30: 1041.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542552/>
1147. Castagnetti, M., et al. Dismembered extravesical reimplantation of dilated upper pole ectopic ureters in duplex systems. *J Pediatr Surg*, 2013. 48: 459.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23414887/>
1148. Esposito, C., et al. A comparison between laparoscopic and retroperitoneoscopic approach for partial nephrectomy in children with duplex kidney: a multicentric survey. *World J Urol*, 2016. 34: 939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26577623/>
1149. Cohen, S.A., et al. Examining trends in the treatment of ureterocele yields no definitive solution. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 29.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459387/>
1150. Roy Choudhury, S., et al. Spectrum of ectopic ureters in children. *Pediatr Surg Int*, 2008. 24: 819.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18463883/>
1151. Lee, P.A., et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*, 2006. 118: e488.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882788/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 171
1152. Parliamentary Assembly, Council of Europe. Promoting the human rights of and eliminating discrimination against intersex people. 2017.
<http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=24232>
1153. Wolffenbuttel, K.P., et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27769830/>
1154. Maggi, M., et al. Standard operating procedures: pubertas tarda/delayed puberty--male. *J Sex Med*, 2013. 10: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22376050/>
1155. Wales, J.K. Disordered pubertal development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2012. 97: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21278425/>
1156. Lee, P.A., et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*, 2016. 85: 158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820577/>
1157. Feldman, K.W., et al. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr*, 1975. 86: 395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1113226/>
1158. Creighton, S., et al. Medical photography: ethics, consent and the intersex patient. *BJU Int*, 2002. 89: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11849163/>
1159. Biswas, K., et al. Imaging in intersex disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004. 17: 841.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15270401/>

1160. Wright, N.B., et al. Imaging children with ambiguous genitalia and intersex states. *Clin Radiol*, 1995. 50: 823.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8536391/>
1161. Chertin, B., et al. The use of laparoscopy in intersex patients. *Pediatr Surg Int*, 2006. 22: 405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521001/>
1162. Denes, F.T., et al. Laparoscopic management of intersexual states. *Urol Clin North Am*, 2001. 28: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11277066/>
1163. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*, 1996. 97: 590.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632952/>
1164. Mouriquand, P., et al. The ESPU/SPU standpoint on the surgical management of Disorders of Sex Development (DSD). *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24528671/>
1165. Wolffenbuttel K.P. et al. Open letter to the Council of Europe. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 4.
[https://www.jpuro.com/article/S1477-5131\(18\)30060-3/fulltext](https://www.jpuro.com/article/S1477-5131(18)30060-3/fulltext)
1166. van der Zwan, Y.G., et al. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol*, 2015. 67: 692.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240975/>
1167. Cools, M., et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev*, 2006. 27: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16735607/>
1168. Berte, N., et al. Long-term renal outcome in infants with congenital lower urinary tract obstruction. *Prog Urol*, 2018. 28: 596.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980359/>
1169. Malin, G., et al. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. *BJOG*, 2012. 119: 1455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925164/>
1170. Ruano, R., et al. Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatr Nephrol*, 2017. 32: 1871.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730376/>
1171. Johnson, M.P., et al. Natural History of Fetal Lower Urinary Tract Obstruction with Normal Amniotic Fluid Volume at Initial Diagnosis. *Fetal Diagn Ther*, 2017. 63: 821.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/224239/>
1172. Fontanella, F., et al. Fetal megacystis: a lot more than LUTO. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019. 53: 779.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043466/>
1173. Taghavi, K., et al. Fetal megacystis: A systematic review. *J Pediatr Urol*, 2017. 13: 7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889224/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
1174. Fontanella, F., et al. Antenatal staging of congenital lower urinary tract obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019. 53: 520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978555/>
1175. Chen, L., et al. Outcomes in fetuses diagnosed with megacystis: Systematic review and metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019. 233: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594021/>
1176. Hennis, P.M., et al. A systematic review on the accuracy of diagnostic procedures for infravesical obstruction in boys. *PLoS One*, 2014. 9: e85474.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586242/>
1177. Hodges, S.J., et al. Posterior urethral valves. *SciWorldJ*, 2009. 9: 1119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19838598/>
1178. Thakkar, D., et al. Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. *Pediatr Res*, 2014. 76: 560.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198372/>
1179. Young, H.H., et al. Congenital obstruction of the posterior urethra. *J Urol*, 3: 289-365, 1919. *J Urol*, 2002. 167: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743334/>
1180. Rosenfeld, B., et al. Type III posterior urethral valves: presentation and management. *J Pediatr Surg*, 1994. 29: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8120770/>

1181. Stephens, F.D., et al. Pathogenesis of the prune belly syndrome. *J Urol*, 1994. 152: 2328.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966734/>
1182. Roy, S., et al. [Contribution of ultrasound signs for the prenatal diagnosis of posterior urethral valves: Experience of 3years at the maternity of the Bicetre Hospital]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2016. 45: 478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980903/>
1183. Cheung, K.W., et al. Congenital urinary tract obstruction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019. 58: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819578/>
1184. Kajbafzadeh, A.M., et al. Comparison of magnetic resonance urography with ultrasound studies in detection of fetal urogenital anomalies. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631889/>
1185. Pico, H., et al. Contribution of the foetal uro-MRI in the prenatal diagnosis of uronephropathies. *Diagn Interv Imaging*, 2014. 95: 573.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637205/>
1186. Calvo-Garcia, M.A. Imaging Evaluation of Fetal Megacystis: How Can Magnetic Resonance Imaging Help? *Semin Ultrasound CT MR*, 2015. 36: 537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614135/>
1187. Churchill, B.M., et al. Emergency treatment and long-term follow-up of posterior urethral valves. *Urol Clin North Am*, 1990. 17: 343.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186540/>
1188. Hoover, D.L., et al. Posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia: a syndrome. *J Urol*, 1982. 128: 994.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7176067/>
1189. Rittenberg, M.H., et al. Protective factors in posterior urethral valves. *J Urol*, 1988. 140: 993.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3139895/>
1190. Cuckow, P.M., et al. Long-term renal function in the posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia syndrome. *J Urol*, 1997. 158: 1004.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258130/>
1191. Kleppe, S., et al. Impact of prenatal urinomas in patients with posterior urethral valves and postnatal renal function. *J Perinat Med*, 2006. 34: 425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16965232/>
1192. Heikkila, J., et al. Posterior Urethral Valves are Often Associated With Cryptorchidism and Inguinal Hernias. *J Urol*, 2008. 180: 715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554641/>
1193. Wong, J., et al. Why do undescended testes and posterior urethral valve occur together? *Pediatric Surgery International*, 2016. 32: 509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27072813/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 173
1194. Fontanella, F., et al. Fetal megacystis: prediction of spontaneous resolution and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017. 50: 458.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28133847/>
1195. Kagan, K.O., et al. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. 36: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564304/>
1196. Brennan, S., et al. Evaluation of fetal kidney growth using ultrasound: A systematic review. *Eur J Radiol*, 2017. 96: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103476/>
1197. Freedman, A.L., et al. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present, future? *Pediatr Nephrol*, 2000. 14: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10684370/>
1198. Abdennadher, W., et al. Fetal urine biochemistry at 13-23 weeks of gestation in lower urinary tract obstruction: criteria for in-utero treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 46: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412852/>
1199. Ibirogba, E.R., et al. Fetal lower urinary tract obstruction: What should we tell the prospective parents? *Prenat Diagn*, 2020. 40: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065667/>
1200. Dębska, M., et al. Early vesico-amniotic shunting – does it change the prognosis in fetal lower urinary tract obstruction diagnosed in the first trimester? *Ginekol Pol*, 2017. 88: 486.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057434/>

1201. Morris, R.K., et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. *Lancet*, 2013. 382: 1496.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953766/>
1202. Nassr, A.A., et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017. 49: 696.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270578/>
1203. Sananes, N., et al. Urological fistulas after fetal cystoscopic laser ablation of posterior urethral valves: surgical technical aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 45: 183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817027/>
1204. Dębska, M., et al. Balloon catheterization in fetal lower urinary tract obstruction: an observational study of 10 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31763721/>
1205. Babu, R., et al. Early outcome following diathermy versus cold knife ablation of posterior urethral valves. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417679/>
1206. Sarhan, O., et al. Surgical complications of posterior urethral valve ablation: 20 years experience. *J Pediatr Surg*, 2010. 45: 2222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034948/>
1207. Shirazi, M., et al. Which patients are at higher risk for residual valves after posterior urethral valve ablation? *Korean J Urol*, 2014. 55: 64.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24466400/>
1208. Nawaz, G., et al. Justification For Re-Look Cystoscopy After Posterior Urethral Valve Fulguration. *JAMC*, 2017. 29: 30.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712168/>
1209. Smeulders, N., et al. The predictive value of a repeat micturating cystourethrogram for remnant leaflets after primary endoscopic ablation of posterior urethral valves. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537589/>
1210. Krahn, C.G., et al. Cutaneous vesicostomy in the young child: indications and results. *Urology*, 1993. 41: 558.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8516992/>
1211. Sharifiaghdas, F., et al. Can transient resting of the bladder with vesicostomy reduce the need for a major surgery in some patients? *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 379.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060966/>
1212. Kim, Y.H., et al. Comparative urodynamic findings after primary valve ablation, vesicostomy or proximal diversion. *J Urol*, 1996. 156: 673.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8683757/> 174 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
1213. Podesta, M., et al. Bladder function associated with posterior urethral valves after primary valve ablation or proximal urinary diversion in children and adolescents. *J Urol*, 2002. 168: 1830.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352370/>
1214. Chua, M.E., et al. Impact of Adjuvant Urinary Diversion versus Valve Ablation Alone on Progression from Chronic to End Stage Renal Disease in Posterior Urethral Valves: A Single Institution 15-Year Time-to-Event Analysis. *J Urol*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061539/>
1215. Novak, M.E., et al. Single-stage reconstruction of urinary tract after loop cutaneous ureterostomy. *Urology*, 1978. 11: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/628990/>
1216. Sober, I. Pelvioureterostomy-en-Y. *J Urol*, 1972. 107: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5010719/>
1217. Williams, D.I., et al. Ring ureterostomy. *Br J Urol*, 1975. 47: 789.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1222345/>
1218. Ghanem, M.A., et al. Long-term followup of bilateral high (sober) urinary diversion in patients with posterior urethral valves and its effect on bladder function. *J Urol*, 2005. 173: 1721.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821568/>
1219. Scott, J.E. Management of congenital posterior urethral valves. *Br J Urol*, 1985. 57: 71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3971107/>
1220. Mukherjee, S., et al. What is the effect of circumcision on risk of urinary tract infection in boys with posterior urethral valves? *J Pediatr Surg*, 2009. 44: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231547/>

1221. Casey, J.T., et al. Early administration of oxybutynin improves bladder function and clinical outcomes in newborns with posterior urethral valves. *J Urol*, 2012. 188: 1516.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910256/>
1222. Cozzi, D.A., et al. Posterior urethral valves: relationship between vesicoureteral reflux and renal function. *Urology*, 2011. 77: 1209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109298/>
1223. Heikkila, J., et al. Long-term risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves. *J Urol*, 2011. 186: 2392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22014822/>
1224. Bellinger, M.F. Ureterocystoplasty: a unique method for vesical augmentation in children. *J Urol*, 1993. 149: 811.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8455246/>
1225. Koff, S.A., et al. The valve bladder syndrome: pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. *J Urol*, 2002. 167: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743343/>
1226. Nguyen, M.T., et al. Overnight catheter drainage in children with poorly compliant bladders improves post-obstructive diuresis and urinary incontinence. *J Urol*, 2005. 174: 1633.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148670/>
1227. Holmdahl, G. Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1997. 188: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9458522/>
1228. Neel, K.F. Feasibility and outcome of clean intermittent catheterization for children with sensate urethra. *Can Urol Assoc J*, 2010. 4: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191500/>
1229. King, T., et al. Mitrofanoff for valve bladder syndrome: Effect on urinary tract and renal function. *J Urol*, 2014. 191: 1517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679888>
1230. Coleman, R., et al. Nadir creatinine in posterior urethral valves: How high is low enough? *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 356.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26292912>
1231. Sarhan, O., et al. Prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves treated by primary valve ablation. *Urology*, 2009. 74: S267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581129>
1232. Akdogan, B., et al. Significance of age-specific creatinine levels at presentation in posterior urethral valve patients. *J Pediatr Urol*, 2006. 2: 446.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947654/PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 175>
1233. Lemmens, A.S., et al. Population-specific serum creatinine centiles in neonates with posterior urethral valves already predict long-term renal outcome. *J Mater-Fetal Neonatal Med*, 2015. 28: 1026.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000449/>
1234. Odeh, R., et al. Predicting Risk of Chronic Kidney Disease in Infants and Young Children at Diagnosis of Posterior Urethral Valves: Initial Ultrasound Kidney Characteristics and Validation of Parenchymal Area as Forecasters of Renal Reserve. *J Urol*, 2016. 196: 862.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27017936>
1235. Jalkanen, J., et al. Controlled Outcomes for Achievement of Urinary Continence among Boys Treated for Posterior Urethral Valves. *J Urol*, 2016. 196: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964916/>
1236. Smith, G.H., et al. The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. *J Urol*, 1996. 155: 1730.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627873/>
1237. Concodora, C.W., et al. The Role of Video Urodynamics in the Management of the Valve Bladder. *Current Urology Reports*, 2017. 18: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233231/>
1238. Capitanucci, M.L., et al. Long-term bladder function followup in boys with posterior urethral valves: Comparison of noninvasive vs invasive urodynamic studies. *J Urol*, 2012. 188: 953.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819111/>
1239. Kim, Y.H., et al. Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. *J Urol*, 1997. 158: 1011.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258132/>

1240. Misseri, R., et al. Myogenic failure in posterior urethral valve disease: real or imagined? *J Urol*, 2002. 168: 1844.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352373/>
1241. Abraham, M.K., et al. Role of alpha adrenergic blocker in the management of posterior urethral valves. *Pediatr Surg Int*, 2009. 25: 1113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19727771/>
1242. Skenazy, J., et al. 1618 Alpha adrenergic blockade in neonates with posterior urethral valves. *The J Urol*, 2012. 187: e654.
<https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2012.02.1413>
1243. DeFoor, W., et al. Risk Factors for End Stage Renal Disease in Children With Posterior Urethral Valves. *J Urol*, 2008. 180: 1705.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708224/>
1244. Ansari, M.S., et al. Risk factors for progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Pediatr Urol*, 2010. 6: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833558/>
1245. Fine, M.S., et al. Posterior urethral valve treatments and outcomes in children receiving kidney transplants. *J Urol*, 2011. 185: 2507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527196/>
1246. Kamal, M.M., et al. Impact of posterior urethral valves on pediatric renal transplantation: a singlecenter comparative study of 297 cases. *Pediatr Transplant*, 2011. 15: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21599816/>
1247. Lopez Pereira, P., et al. Long-term bladder function, fertility and sexual function in patients with posterior urethral valves treated in infancy. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154080/>
1248. Woodhouse, C.R., et al. Sexual function and fertility in patients treated for posterior urethral valves. *J Urol*, 1989. 142: 586.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2746783/>
1249. Taskinen, S., et al. Effects of posterior urethral valves on long-term bladder and sexual function. *Nar Rev Urol*, 2012. 9: 699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23147930/>
1250. Arena, S., et al. Anterior urethral valves in children: an uncommon multipathogenic cause of obstructive uropathy. *Pediatr Surg Int*, 2009. 25: 613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19517125/>
1251. Firlit, R.S., et al. Obstructing anterior urethral valves in children. *J Urol*, 1978. 119: 819.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/566334/>
1252. Zia-ul-Miraj, M. Anterior urethral valves: a rare cause of infravesical obstruction in children. *J Pediatr Surg*, 2000. 35: 556.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10770380/> 176 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
1253. Routh, J.C., et al. Predicting renal outcomes in children with anterior urethral valves: a systematic review. *J Urol*, 2010. 184: 1615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728183/>
1254. Adam, A., et al. Congenital anterior urethral diverticulum: antenatal diagnosis with subsequent neonatal endoscopic management. *Urology*, 2015. 85: 914.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704997/>
1255. Gupta, D.K., et al. Congenital anterior urethral diverticulum in children. *Pediatr Surg Int*, 2000. 16: 565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149395/>
1256. Rawat, J., et al. Congenital anterior urethral valves and diverticula: diagnosis and management in six cases. *Afr J Paediatr Surg*, 2009. 6: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661640/>
1257. Cruz-Diaz, O., et al. Anterior urethral valves: not such a benign condition. *Front Pediatr*, 2013. 1: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24400281/>
1258. Quoraishi, S.H., et al. Congenital anterior urethral diverticulum in a male teenager: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol*, 2011. 2011: 738638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22606624/>
1259. Maizels, M., et al. Cowper's syringocele: a classification of dilatations of Cowper's gland duct based upon clinical characteristics of 8 boys. *J Urol*, 1983. 129: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6827661/>

1260. Melquist, J., et al. Current diagnosis and management of syringocele: a review. *Int Braz J Urol*, 2010. 36: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20202229/>
1261. Campobasso, P., et al. Cowper's syringocele: an analysis of 15 consecutive cases. *Arch Dis Child*, 1996. 75: 71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8813875/>
1262. Bevers, R.F., et al. Cowper's syringocele: symptoms, classification and treatment of an unappreciated problem. *J Urol*, 2000. 163: 782.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687976/>
1263. Dewan, P.A., et al. Congenital urethral obstruction: Cobb's collar or prolapsed congenital obstructive posterior urethral membrane (COPUM). *Br J Urol*, 1994. 73: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8298906/>
1264. Nonomura, K., et al. Impact of congenital narrowing of the bulbar urethra (Cobb's collar) and its transurethral incision in children. *Eur Urol*, 1999. 36: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10420036/>
1265. Gonzalez, R., et al. Urethral atresia: long-term outcome in 6 children who survived the neonatal period. *J Urol*, 2001. 165: 2241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371953/>
1266. Passerini-Glazel, G., et al. The P.A.D.U.A. (progressive augmentation by dilating the urethra anterior) procedure for the treatment of severe urethral hypoplasia. *J Urol*, 1988. 140: 1247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2972844/>
1267. Freedman, A.L., et al. Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet*, 1999. 354: 374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10437866/>
1268. Downs, R.A. Congenital polyps of the prostatic urethra. A review of the literature and report of two cases. *Br J Urol*, 1970. 42: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5435705/>
1269. Natsheh, A., et al. Fibroepithelial polyp of the bladder neck in children. *Pediatr Surg Int*, 2008. 24: 613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18097674/>
1270. Akbarzadeh, A., et al. Congenital urethral polyps in children: report of 18 patients and review of literature. *J Pediatr Surg*, 2014. 49: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24851781/>
1271. Parrott, T.S., et al., The bladder and urethra, In: *Embryology for surgeons : the embryological basis for the treatment of congenital anomalies* 2nd ed., J.E. Skandalakis & S.W. Gray, Editors. 1994, Williams & Wilkins: Baltimore.
1272. Atala, A., et al. Patent urachus and urachal cysts. *Gellis & Kagan's current pediatric therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 386.
1273. Gearhart JP, J.R., Urachal abnormalities, In: *Campbell's urology* 7th edn., P.C. Walsh., A.B. Retik & E.D. Vaughan, Editors. 1998, WB Saunders: Philadelphia. PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 177
1274. Moore, K.L., The urogenital system, In: *The Developing Human* 3rd edn., K.L. Moore, Editor. 1982, Elsevier Health Sciences: Philadelphia.
1275. Berman, S.M., et al. Urachal remnants in adults. *Urology*, 1988. 31: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3122397/>
1276. Metwalli, Z.A., et al. Imaging features of intravesical urachal cysts in children. *Pediatr Radiol*, 2013. 43: 978.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370693/>
1277. Yohannes, P., et al. Laparoscopic radical excision of urachal sinus. *J Endourol*, 2003. 17: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14565877/>
1278. Robert, Y., et al. Urachal remnants: sonographic assessment. *J Clin Ultrasound*, 1996. 24: 339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8873855/>
1279. Stopak, J.K., et al. Trends in surgical management of urachal anomalies. *J Pediatr Surg*, 2015. 50: 1334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26227313/>
1280. Rubin., A.A., *Handbook of Congenital Malformations*. 1967, Philadelphia. PA.
1281. Nix, J.T., et al. Congenital patent urachus. *J Urol*, 1958. 79: 264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13514877/>
1282. Blichert-Toft, M., et al. Congenital patent urachus and acquired variants. Diagnosis and treatment. Review of the literature and report of five cases. *Acta Chir Scand*, 1971. 137: 807.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5148862/>
1283. Holten, I., et al. The ultrasonic diagnosis of urachal anomalies. *Australas Radiol*, 1996. 40: 2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8838878/>

1284. Copp, H.L., et al. Clinical presentation and urachal remnant pathology: implications for treatment. *J Urol*, 2009. 182: 1921.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19695622/>
1285. Galati, V., et al. Management of urachal remnants in early childhood. *J Urol*, 2008. 180: 1824.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721938/>
1286. Lipskar, A.M., et al. Nonoperative management of symptomatic urachal anomalies. *J Pediatr Surg*, 2010. 45: 1016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438945/>
1287. Dethlefs, C.R., et al. Conservative management of urachal anomalies. *J Pediatr Surg*, 2019. 54: 1054.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30867097/>
1288. McCollum, M.O., et al. Surgical implications of urachal remnants: Presentation and management. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 798.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720197/>
1289. Yiee, J.H., et al. A diagnostic algorithm for urachal anomalies. *J Pediatr Urol*, 2007. 3: 500.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947803/>
1290. Naiditch, J.A., et al. Current diagnosis and management of urachal remnants. *J Pediatr Surg*, 2013. 48: 2148.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094971/>
1291. Ward, T.T., et al. Infected urachal remnants in the adult: case report and review. *Clin Infect Dis*, 1993. 16: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8448315/>
1292. al-Hindawi, M.K., et al. Benign non-infected urachal cyst in an adult: review of the literature and a case report. *Br J Radiol*, 1992. 65: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1581788/>
1293. Choi, Y.J., et al. Urachal anomalies in children: a single center experience. *Yonsei Med J*, 2006. 47: 782.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17191305/>
1294. Ashley, R.A., et al. Urachal anomalies: a longitudinal study of urachal remnants in children and adults. *J Urol*, 2007. 178: 1615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707039/>
1295. Lane, V. Congenital patent urachus associated with complete (hypospadiac) duplication of the urethra and solitary crossed renal ectopia. *J Urol*, 1982. 127: 990.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7087008/>
1296. Suita, S., et al. Urachal remnants. *Semin Pediatr Surg*, 1996. 5: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9138709/> 178 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
1297. Newman, B.M., et al. Advances in the management of infected urachal cysts. *J Pediatr Surg*, 1986. 21: 1051.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3794969/>
1298. Little, D.C., et al. Urachal anomalies in children: the vanishing relevance of the preoperative voiding cystourethrogram. *J Pediatr Surg*, 2005. 40: 1874.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16338309/>
1299. Herr, H.W., et al. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. *J Urol*, 2007. 178: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499279/>
1300. Nogueras-Oca a, M., et al. Urachal anomalies in children: surgical or conservative treatment? *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 522.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321777/>
1301. Zieger, B., et al. Sonomorphology and involution of the normal urachus in asymptomatic newborns. *Pediatr Radiol*, 1998. 28: 156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9561533/>
1302. Sato, H., et al. The current strategy for urachal remnants. *Pediatr Surg Int*, 2015. 31: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25896294/>
1303. Gregory, G.C., et al. Laparoscopic management of urachal cyst associated with umbilical hernia. *Hernia*, 2011. 15: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069440/>
1304. Block, R.I., et al. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology*, 2012. 117: 494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801049/>
1305. DiMaggio, C., et al. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*, 2011. 113: 1143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415431/>
1306. Gleason, J.M., et al. A comprehensive review of pediatric urachal anomalies and predictive analysis for adult urachal adenocarcinoma. *J Urol*, 2015. 193: 632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25219697/>

1307. Sheldon, C.A., et al. Malignant urachal lesions. *J Urol*, 1984. 131: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6361280/>
1308. Ueno, T., et al. Urachal anomalies: ultrasonography and management. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 1203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12891493/>
1309. Molina, J.R., et al. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. *Cancer*, 2007. 110: 2434.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932892/>
1310. Ashley, R.A., et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer*, 2006. 107: 712.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16826585/>
1311. Arora, H., et al. Diagnosis and Management of Urachal Anomalies in Children. *Curr Bladder Dysf Rep*, 2015. 10: 256.
<https://www.researchgate.net/publication/282953559>
1312. Heuga, B., et al. [Management of urachal remnants in children: Is surgical excision mandatory?]. *Prog Urol*, 2015. 25: 603.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094100/>
1313. Saltsman, J.A., et al. Urothelial neoplasms in pediatric and young adult patients: A large singlecenter series. *J Pediatr Surg*, 2018. 53: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221636/>
1314. Chu, S., et al. Transitional Cell Carcinoma in the Pediatric Patient: A Review of the Literature. *Urology*, 2016. 91: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802795/>
1315. Caione, P., et al. Nonmuscular Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder in Pediatric and Young Adult Patients: Age-related Outcomes. *Urology*, 2017. 99: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450943/>
1316. Hoenig, D.M., et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in the pediatric patient. *J Urol*, 1996. 156: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648805/>
1317. Kutarski, P.W., et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults. *Br J Urol*, 1993. 72: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8281408/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 179
1318. Jaworski, D., et al. Diagnostic difficulties in cases of papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, urothelial proliferation of uncertain malignant potential, urothelial dysplasia and urothelial papilloma: A review of current literature. *Ann Diagn Pathol*, 2019. 40: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395466/>
1319. Song, D., et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of urinary bladder with severe hematuria: A Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 2019. 98: e13987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608442/>
1320. Teoh, J.Y., et al. Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary bladder: a systematic review. *Urology*, 2014. 84: 503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168523/>
1321. Collin, M., et al. Inflammatory myofibroblastic tumour of the bladder in children: a review. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982020/>
1322. Wang, X., et al. Malignant Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Urinary Bladder in a 14-Year- Old Boy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015. 37: e402.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26207771/>
1323. Houben, C.H., et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder in children: what can be expected? *Pediatr Surg Int*, 2007. 23: 815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443333/>
1324. Alezra, E., et al. [Complete resolution of inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder after antibiotic therapy]. *Arch Pediatr*, 2016. 23: 612.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102996/>
1325. Sparks, S., et al. Eosinophilic cystitis in the pediatric population: a case series and review of the literature. *J Pediatr Urol*, 2013. 9: 738.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391564/>
1326. Kopf, A., et al. [Eosinophilic cystitis of allergic origin]. *Presse Med*, 1984. 13: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6229734/>
1327. Tsakiri, A., et al. Eosinophilic cystitis induced by penicillin. *Int Urol Nephrol*, 2004. 36: 159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15368685/>

1328. Zhou, A.G., et al. Mass Forming Eosinophilic Cystitis in Pediatric Patients. *Urology*, 2017. 101: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840250/>
1329. Thompson, R.H., et al. Clinical manifestations and functional outcomes in children with eosinophilic cystitis. *J Urol*, 2005. 174: 2347.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280840/>
1330. Claps, A., et al. How should eosinophilic cystitis be treated in patients with chronic granulomatous disease? *Pediatr Nephrol*, 2014. 29: 2229.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037864/>
1331. Heidenreich, A., et al. Nephrogenic adenoma: A rare bladder tumor in children. *Eur Urol*, 1999. 36: 348.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10473997/>
1332. Kao, C.S., et al. Nephrogenic adenomas in pediatric patients: a morphologic and immunohistochemical study of 21 cases. *Pediatr Dev Pathol*, 2013. 16: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597251/>
1333. Franke, E.I., et al. Nephrogenic adenoma in the augmented bladder. *J Urol*, 2011. 186: 1586.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862049/>
1334. Papali, A.C., et al. A review of pediatric glans malformations: a handy clinical reference. *J Urol*, 2008. 180: 1737.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721953/>
1335. Eisner, B.H., et al. Pediatric penile tumors of mesenchymal origin. *Urology*, 2006. 68: 1327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17169655/>
1336. Ealai, P.A., et al. Penile epidermal inclusion cyst: a rare location. *BMJ Case Rep*, 2015. 2015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26290567/>
1337. De Mendon a, R.R., et al. Muroid cyst of the penis: Case report and literature review. *Can Urol Assoc J*, 2010. 4: E155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21749810/>
1338. Syed, M.M.A., et al. Median raphe cyst of the penis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*, 2019. 13: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301740/>
1339. Shao, I.H., et al. Male median raphe cysts: serial retrospective analysis and histopathological classification. *Diagn Pathol*, 2012. 7: 121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22978603/>
1340. Sonthalia, S., et al. Smegma Pearls in Young Uncircumcised Boys. *Pediatr Dermatol*, 2016. 33: e186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071486/>
1341. Ramos, L.M., et al. Venous malformation of the glans penis: efficacy of treatment with neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *Urology*, 1999. 53: 779.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10197856/>
1342. Shah, S.D., et al. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics*, 2016. 137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952504/>
1343. Dagur, G., et al. Unusual Glomus Tumor of the Penis. *Curr Urol*, 2016. 9: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27867327/>
1344. Saito, T. Glomus tumor of the penis. *Int J Urol*, 2000. 7: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10750892/>
1345. Dwosh, J., et al. Neurofibroma involving the penis in a child. *J Urol*, 1984. 132: 988.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6436512/>
1346. Taib, F., et al. Infantile fibrosarcoma of the penis in a 2-year-old boy. *Urology*, 2012. 80: 931.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22854139/>
1347. Hu, J., et al. Congenital primary penile teratoma in a child. *Urology*, 2014. 83: 1404.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24767514/>
1348. Smeltzer, D.M., et al. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics*, 1985. 76: 206.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4022694/>
1349. Brorson, H. Adipose tissue in lymphedema: the ignorance of adipose tissue in lymphedema. *Lymphology*, 2004. 37: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15693531/>
1350. Schook, C.C., et al. Male genital lymphedema: clinical features and management in 25 pediatric patients. *J Pediatr Surg*, 2014. 49: 1647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25475811/>

1351. Vricella, G.J., et al. Granulomatous lymphangitis. *J Urol*, 2013. 190: 1052.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773564/>
1352. Sackett, D.D., et al. Isolated penile lymphedema in an adolescent male: a case of metastatic Crohn's disease. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: e55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507210/>
1353. Bolt, R.J., et al. Congenital lymphoedema of the genitalia. *Eur J Pediatr*, 1998. 157: 943.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9835443/>
1354. Dandapat, M.C., et al. Elephantiasis of the penis and scrotum. A review of 350 cases. *Am J Surg*, 1985. 149: 686.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3993854/>
1355. McAninch, J.W., et al. Renal reconstruction after injury. *J Urol*, 1991. 145: 932.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2016804/>
1356. McAleer, I.M., et al. Genitourinary trauma in the pediatric patient. *Urology*, 1993. 42: 563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8236601/>
1357. Miller, R.C., et al. The incidental discovery of occult abdominal tumors in children following blunt abdominal trauma. *J Trauma*, 1966. 6: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5901856/>
1358. Moore, E.E., et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma*, 1989. 29: 1664.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2593197/>
1359. Stalker, H.P., et al. The significance of hematuria in children after blunt abdominal trauma. *AJR Am J Roentgenol*, 1990. 154: 569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2106223/>
1360. Mee, S.L., et al. Radiographic assessment of renal trauma: a 10-year prospective study of patient selection. *J Urol*, 1989. 141: 1095.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2709493/>
1361. Stein, J.P., et al. Blunt renal trauma in the pediatric population: indications for radiographic evaluation. *Urology*, 1994. 44: 406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8073555/>
1362. Gaither, T.W., et al. Missed Opportunities to Decrease Radiation Exposure in Children with Renal Trauma. *J Urol*, 2018. 199: 552.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28899768/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 181
1363. LeeVan, E., et al. Management of pediatric blunt renal trauma: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016. 80: 519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26713980/>
1364. Radmayr, C., et al. Blunt renal trauma in children: 26 years clinical experience in an alpine region. *Eur Urol*, 2002. 42: 297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234516/>
1365. Hagedorn, J.C., et al. Pediatric blunt renal trauma practice management guidelines: Collaboration between the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Pediatric Trauma Society. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019. 86: 916.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741880/>
1366. Presti, J.C., Jr., et al. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: diagnosis and management. *J Trauma*, 1989. 29: 370.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2926851/>
1367. Mulligan, J.M., et al. Ureteropelvic junction disruption secondary to blunt trauma: excretory phase imaging (delayed films) should help prevent a missed diagnosis. *J Urol*, 1998. 159: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400439/>
1368. al-Ali, M., et al. The late treatment of 63 overlooked or complicated ureteral missile injuries: the promise of nephrostomy and role of autotransplantation. *J Urol*, 1996. 156: 1918.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911355/>
1369. Fernandez Fernandez, A., et al. Blunt traumatic rupture of the high right ureter, repaired with appendix interposition. *Urol Int*, 1994. 53: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7801425/>
1370. Sivit, C.J., et al. CT diagnosis and localization of rupture of the bladder in children with blunt abdominal trauma: significance of contrast material extravasation in the pelvis. *AJR Am J Roentgenol*, 1995. 164: 1243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7717239/>
1371. Hochberg, E., et al. Bladder rupture associated with pelvic fracture due to blunt trauma. *Urology*, 1993. 41: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8516988/>

1372. Haas, C.A., et al. Limitations of routine spiral computerized tomography in the evaluation of bladder trauma. *J Urol*, 1999. 162: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10379738/>
1373. Volpe, M.A., et al. Is there a difference in outcome when treating traumatic intraperitoneal bladder rupture with or without a suprapubic tube? *J Urol*, 1999. 161: 1103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081847/>
1374. Richardson, J.R., Jr., et al. Non-operative treatment of the ruptured bladder. *J Urol*, 1975. 114: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1159910/>
1375. Cass, A.S., et al. Urethral injury due to external trauma. *Urology*, 1978. 11: 607.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/675928/>
1376. Pokorny, M., et al. Urological injuries associated with pelvic trauma. *J Urol*, 1979. 121: 455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/439217/>
1377. Elliott, D.S., et al. Long-term followup and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. *J Urol*, 1997. 157: 814.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072573/>
1378. Boone, T.B., et al. Postpubertal genitourinary function following posterior urethral disruptions in children. *J Urol*, 1992. 148: 1232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1404642/>
1379. Koraitim, M.M. Posttraumatic posterior urethral strictures in children: a 20-year experience. *J Urol*, 1997. 157: 641.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996388/>
1380. Baradaran, N., et al. Long-term follow-up of urethral reconstruction for blunt urethral injury at a young age: urinary and sexual quality of life outcomes. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 224.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967356/>
1381. Avanoğlu, A., et al. Posterior urethral injuries in children. *Br J Urol*, 1996. 77: 597.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8777627/>
1382. Nair, S.G., et al. Perioperative fluid and electrolyte management in pediatric patients. *Indian J Anaesth*, 2004. 48: 355.
https://www.researchgate.net/publication/228596506182_PAEDIATRIC_UROLOGY_-_LIMITED_UPDATE_MARCH_2022
1383. Imura, K., et al. Perioperative nutrition and metabolism in pediatric patients. *World J Surg*, 2000. 24: 1498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11193714/>
1384. Ward Platt, M.P., et al. The effects of anesthesia and surgery on metabolic homeostasis in infancy and childhood. *J Pediatr Surg*, 1990. 25: 472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2191106/>
1385. Andersson, H., et al. Introducing the 6-4-0 fasting regimen and the incidence of prolonged preoperative fasting in children. *Paediatr Anaesth*, 2018. 28: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168341/>
1386. Frykholm, P., et al. Preoperative fasting in children: review of existing guidelines and recent developments. *Br J Anaesth*, 2018. 120: 469.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29452803/>
1387. Andersson, H., et al. Low incidence of pulmonary aspiration in children allowed intake of clear fluids until called to the operating suite. *Paediatr Anaesth*, 2015. 25: 770.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940831/>
1388. Fawcett, W.J., et al. Pre-operative fasting in adults and children: clinical practice and guidelines. *Anaesthesia*, 2019. 74: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500064/>
1389. Rove, K.O., et al. Enhanced recovery after surgery in children: Promising, evidence-based multidisciplinary care. *Paediatr Anaesth*, 2018. 28: 482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752858/>
1390. Feld, L.G., et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*, 2018. 142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478247/>
1391. Sumpelmann, R., et al. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Paediatr Anaesth*, 2017. 27: 10.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747968/>
1392. Pedraza Bermeo, A.M., et al. Risk factors for postobstructive diuresis in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction, following open pyeloplasty in three high complexity institutions. *J Pediatr Urol*, 2018. 14: 260.e1.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501380/>
1393. Cheng, W., et al. Electrogastrographic changes in children who undergo day-surgery anesthesia. *J Pediatr Surg*, 1999. 34: 1336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10507424/>
 1394. Chauvin, C., et al. Early postoperative oral fluid intake in paediatric day case surgery influences the need for opioids and postoperative vomiting: a controlled randomized trial. *Br J Anaesth*, 2017. 118: 407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203729/>
 1395. Haid, B., et al. Enhanced Recovery after Surgery Protocol for Pediatric Urological Augmentation and Diversion Surgery Using Small Bowel. *J Urol*, 2018. 200: 1100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886091/>
 1396. Shinnick, J.K., et al. Enhancing recovery in pediatric surgery: a review of the literature. *J Surg Res*, 2016. 202: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27083963/>
 1397. Ivani, G., et al. Postoperative analgesia in infants and children: new developments. *Minerva Anestesiol*, 2004. 70: 399.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15181422/>
 1398. Prevention and management of pain and stress in the neonate. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on Surgery. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee. *Pediatrics*, 2000. 105: 454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654977/>
 1399. Anand, K.J. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001. 155: 173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11177093/>
 1400. Kain, Z.N., et al. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. *Pediatrics*, 2006. 118: 651.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882820/>
 1401. Taddio, A., et al. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*, 1997. 349: 599.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9057731/>
 1402. Stapelkamp, C., et al. Assessment of acute pain in children: development of evidence-based guidelines. *Int J Evid Based Healthc*, 2011. 9: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21332662/>
 1403. Cravero, J.P., et al. The Society for Pediatric Anesthesia recommendations for the use of opioids in children during the perioperative period. *Paediatr Anaesth*, 2019. 29: 547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929307/>
 1404. Jonas, D.A. Parent's management of their child's pain in the home following day surgery. *J Child Health Care*, 2003. 7: 150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14516009/>
 1405. Woolf, C.J., et al. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, 1993. 77: 362.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8346839/>
 1406. Kendall, M.C., et al. Regional anesthesia to ameliorate postoperative analgesia outcomes in pediatric surgical patients: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Local Reg Anesth*, 2018. 11: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30532585/>
 1407. WHO. Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. 1998, World Health Organization: Geneva.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42001/1/9241545127.pdf>
 1408. Harbaugh, C.M., et al. Pediatric postoperative opioid prescribing and the opioid crisis. *Curr Opin Pediatr*, 2019. 31: 378.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090580/>
 1409. Wong, I., et al. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatr Anaesth*, 2013. 23: 475.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570544/>
 1410. Martin, L.D., et al. A review of perioperative anesthesia and analgesia for infants: updates and trends to watch. *F1000Res*, 2017. 6: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232869/>
 1411. Cardona-Grau, D., et al. Reducing Opioid Prescriptions in Outpatient Pediatric Urological Surgery. *J Urol*, 2019. 201: 1012.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688774/>

1412. Vittinghoff, M., et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatr Anaesth*, 2018. 28: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635764/>
1413. Paix, B.R., et al. Circumcision of neonates and children without appropriate anaesthesia is unacceptable practice. *Anaesth Intensive Care*, 2012. 40: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577918/>
1414. Grunau, R.E., et al. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. *Pediatrics*, 2001. 107: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11134442/>
1415. Zhu, C., et al. Analgesic efficacy and impact of caudal block on surgical complications of hypospadias repair: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med*, 2019. 44: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700621/>
1416. Chan, K.H., et al. Comparison of Intraoperative and Early Postoperative Outcomes of Caudal vs Dorsal Penile Nerve Blocks for Outpatient Penile Surgeries. *Urology*, 2018. 118: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122625/>
1417. Hermansson, O., et al. Local delivery of bupivacaine in the wound reduces opioid requirements after intraabdominal surgery in children. *Pediatr Surg Int*, 2013. 29: 451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23483343/>
1418. Hidas, G., et al. Application of continuous incisional infusion of local anesthetic after major pediatric urological surgery: prospective randomized controlled trial. *J Pediatr Surg*, 2015. 50: 481.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25746712/>
1419. Chalmers, D.J., et al. Continuous local anesthetic infusion for children with spina bifida undergoing major reconstruction of the lower urinary tract. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 72.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819374/>
1420. Hong, J.Y., et al. Fentanyl-sparing effect of acetaminophen as a mixture of fentanyl in intravenous parent-/ nurse-controlled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy. *Anesthesiology*, 2010. 113: 672.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20693884/> 184 PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022
1421. Routh, J.C., et al. Ketorolac is underutilized after ureteral reimplantation despite reduced hospital cost and reduced length of stay. *Urology*, 2010. 76: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20138342/>
1422. Jo, Y.Y., et al. Ketorolac or fentanyl continuous infusion for post-operative analgesia in children undergoing ureteroneocystostomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011. 55: 54.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083540/>
1423. Kumar, R., et al. Dorsal lumbotomy incision for pediatric pyeloplasty--a good alternative. *Pediatr Surg Int*, 1999. 15: 562.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10631734/>
1424. Hamill, J.K., et al. Rectus sheath and transversus abdominis plane blocks in children: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Paediatr Anaesth*, 2016. 26: 363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846889/>
1425. Narasimhan, P., et al. Comparison of caudal epidural block with paravertebral block for renal surgeries in pediatric patients: A prospective randomised, blinded clinical trial. *J Clin Anesth*, 2019. 52: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243061/>
1426. Martin, L.D., et al. Comparison between epidural and opioid analgesia for infants undergoing major abdominal surgery. *Paediatr Anaesth*, 2019. 29: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31140664/>
1427. Freilich, D.A., et al. The effectiveness of aerosolized intraperitoneal bupivacaine in reducing postoperative pain in children undergoing robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty. *J Pediatr Urol*, 2008. 4: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790415/>
1428. Spinelli, G., et al. Pediatric anesthesia for minimally invasive surgery in pediatric urology. *Transl Pediatr*, 2016. 5: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27867842/>
1429. Menes, T., et al. Laparoscopy: searching for the proper insufflation gas. *Surg Endosc*, 2000. 14: 1050.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11116418/>
1430. McHoney, M., et al. Carbon dioxide elimination during laparoscopy in children is age dependent. *J Pediatr Surg*, 2003. 38: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12592630/>

1431. Peters, C.A. Complications in pediatric urological laparoscopy: results of a survey. *J Urol*, 1996. 155: 1070.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583567/>
1432. Passerotti, C.C., et al. Patterns and predictors of laparoscopic complications in pediatric urology: the role of ongoing surgical volume and access techniques. *J Urol*, 2008. 180: 681.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554647/>
1433. Zhou, R., et al. Abdominal Wall Elasticity of Children during Pneumoperitoneum. *J Pediatr Surg*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307782/>
1434. Sureka, S.K., et al. Safe and optimal pneumoperitoneal pressure for transperitoneal laparoscopic renal surgery in infant less than 10 kg, looked beyond intraoperative period: A prospective randomized study. *J Pediatr Urol*, 2016. 12: 281.e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751832/>
1435. Streich, B., et al. Increased carbon dioxide absorption during retroperitoneal laparoscopy. *Br J Anaesth*, 2003. 91: 793.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633746/>
1436. Kalfa, N., et al. Tolerance of laparoscopy and thoracoscopy in neonates. *Pediatrics*, 2005. 116: e785.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322135/>
1437. Meininger, D., et al. Effects of posture and prolonged pneumoperitoneum on hemodynamic parameters during laparoscopy. *World J Surg*, 2008. 32: 1400.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18224479/>
1438. Gueugniaud, P.Y., et al. The hemodynamic effects of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery in healthy infants: assessment by continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler. *Anesth Analg*, 1998. 86: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9459234/>
1439. Sakka, S.G., et al. Transoesophageal echocardiographic assessment of haemodynamic changes during laparoscopic herniorrhaphy in small children. *Br J Anaesth*, 2000. 84: 330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10793591/> PAEDIATRIC UROLOGY – LIMITED UPDATE MARCH 2022 185
1440. De Waal, E.E., et al. Haemodynamic changes during low-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum in young children. *Paediatr Anaesth*, 2003. 13: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12535034/>
1441. Demyttenaere, S., et al. Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. *Surg Endosc*, 2007. 21: 152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160650/>
1442. Gomez Dammeier, B.H., et al. Anuria during pneumoperitoneum in infants and children: a prospective study. *J Pediatr Surg*, 2005. 40: 1454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150348/>
1443. Halverson, A., et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. *Surg Endosc*, 1998. 12: 266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9502709/>
1444. Mobbs, R.J., et al. The dangers of diagnostic laparoscopy in the head injured patient. *J Clin Neurosci*, 2002. 9: 592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383425/>
1445. Al-Mufarrej, F., et al. Laparoscopic procedures in adults with ventriculoperitoneal shunts. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2005. 15: 28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714153/>

5. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по детской урологии предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

6. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации EAU, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по травме в урологии

NN.D. Kitrey (председатель), F. Campos-Juanatey, P. Hallscheidt,
E. Serafetinidis, D.M. Sharma, M. Waterloos

Помощники в составлении рекомендаций: YK. Zimmermann

Отдел клинических рекомендаций: E.J. Smith

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: О.Б. Лоран, М.А. Газимиев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1.	Цели и задачи	5
1.2.	Состав рабочей группы	5
1.3.	Доступные публикации	5
1.4.	История публикаций	5
2.	МЕТОДЫ	5
2.1.	Источники данных	5
2.2.	Рецензирование	6
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ	6
3.1.	Определение и эпидемиология	6
3.2.	Классификация травмы	6
3.3.	Общие принципы ведения	6
3.3.1.	Первичная диагностика	6
3.3.2.	Лечение политравмы в крупных центрах приводит к повышению выживаемости	7
3.3.3.	Контроль повреждений	7
3.3.4.	Массовые поражения и сортировка	7
3.3.5.	Роль профилактики тромбоза и постельного режима	7
3.3.6.	Антибактериальная терапия	7
3.3.7.	Катетеризация мочевого пузыря	7
4.	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТРАВМЕ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ	8
4.1.	Травма почки	8
4.1.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	8
4.1.2.	Диагностика	9
4.1.3.	Методы визуализации: критерии рентгенологической оценки	9
4.1.3.1.	Компьютерная томография	9
4.1.3.2.	Ультразвуковое исследование	9
4.1.3.3.	Экскреторная урография	10
4.1.3.4.	Магнитно-резонансная томография	10
4.1.3.5.	Радионуклидные исследования	10
4.1.4.	Лечение	10
4.1.4.1.	Консервативное лечение	10
4.1.4.2.	Хирургическое лечение	11
4.1.5.	Наблюдение	12
4.1.5.1.	Осложнения	12
4.1.6.	Ятрогенные повреждения почки	13
4.1.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению травмы почки	13
4.1.8.	Алгоритмы лечения	14
4.2.	Травма мочеточника	15
4.2.1.	Встречаемость	15
4.2.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	15
4.2.3.	Диагностика	16
4.2.3.1.	Клиническая диагностика	16
4.2.3.2.	Инструментальная диагностика	16
4.2.4.	Профилактика ятрогенных повреждений	16
4.2.5.	Лечение	16

4.2.5.1.	Повреждения верхней и средней трети мочеточника	17
4.2.5.2.	Повреждения нижней трети мочеточника	17
4.2.5.3.	Протяженный дефект мочеточника	17
4.2.5.4.	Постоянная деривация мочи/нефрэктомия	17
4.2.6.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочеточника	18
4.2.7.	Алгоритм лечения	19
4.3.	Травма мочевого пузыря	19
4.3.1.	Классификация	19
4.3.2.	Эпидемиология, этиология и патогенез	19
4.3.2.1.	Ятрогенное повреждение мочевого пузыря	20
4.3.3.	Диагностика	21
4.3.3.1.	Цистография	21
4.3.3.2.	Цистоскопия	21
4.3.3.3.	Ультразвуковое исследование	22
4.3.4.	Профилактика	22
4.3.5.	Лечение	22
4.3.5.1.	Консервативное лечение	22
4.3.5.2.	Хирургическое лечение	22
4.3.6.	Наблюдение	23
4.3.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочевого пузыря	23
4.4.	Травма уретры	24
4.4.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	24
4.4.1.1.	Травма передней уретры у мужчин	24
4.4.1.2.	Повреждения задней уретры у мужчин	24
4.4.1.3.	Повреждения уретры у женщин	25
4.4.2.	Диагностика	25
4.4.2.1.	Клинические признаки	25
4.4.2.2.	Восходящая уретрография	25
4.4.2.3.	Уретроцистоскопия	26
4.4.2.4.	Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография	26
4.4.3.	Тактика лечения	26
4.4.3.1.	Травма передней уретры у мужчин	26
4.4.3.2.	Травма задней уретры у мужчин	27
4.4.3.3.	Повреждения уретры у женщин	29
4.4.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы уретры	30
4.4.5.	Алгоритмы лечения	31
4.5.	Травма половых органов	32
4.5.1.	Эпидемиология, этиология и патогенез	32
4.5.2.	Диагностика	33
4.5.2.1.	Сбор анамнеза и физикальное исследование	33
4.5.3.	Методы визуализации	34
4.5.4.	Лечение	34
4.5.4.1.	Укусы животных	34
4.5.4.2.	Человеческие укусы	34
4.5.4.3.	Тупая травма полового члена	34
4.5.4.4.	Перелом полового члена	34
4.5.4.5.	Проникающие ранения полового члена	35
4.5.4.6.	Повреждения с отрывом и ампутацией полового члена	35
4.5.4.7.	Дислокация яичка	35

4.5.4.8.	Гематоцеле	36
4.5.4.9.	Разрыв яичка	36
4.5.4.10.	Проникающие ранения мошонки	36
4.5.5.	Осложнения	37
4.5.6.	Наблюдение	37
4.5.7.	Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы половых органов	37
5.	ЛИТЕРАТУРА	37
6.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	55
7.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	55

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа экспертов Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) подготовила настоящие рекомендации с целью помочь специалистам здравоохранения в лечении урологической травмы у взрослых. Травма у детей описана в рекомендациях ЕАУ по детской урологии [1].

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по травме в урологии состоит из международной группы урологов и интервенционного рентгенолога, которые обладают большим опытом в этой области. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/urological-trauma/?type=panel>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Кроме того, доступны переведенные версии и ряд научных публикаций в журнале European Urology, официальном журнале ЕАУ [2–5]. Все документы находятся в открытом доступе на сайте ЕАУ: <http://uroweb.org/guideline/urological-trauma/>.

1.4. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по травме в урологии в 2003 г. Стандартная процедура для рекомендаций ЕАУ включает ежегодную оценку новой литературы в этой области, чтобы определить необходимость обновлений. В рекомендациях 2022 г. полностью пересмотрены все разделы.

2. Методы

2.1. Источники данных

В клинических рекомендациях 2021 г. по травме в урологии посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрана за период с 31 мая 2011 г. по 1 апреля 2020 г. Всего было найдено 2058 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия и диаграмма PRISMA опубликованы по адресу: <http://uroweb.org/guideline/urological-trauma/?type=appendices-publications>. Рабочая группа провела критический анализ данных. Большинство публикаций включали описание отдельных случаев и ретроспективные данные. Ввиду отсутствия рандомизированных исследований с достаточной статистической мощностью экспертам было сложно сделать убедительные выводы. Рабочая группа отмечает это важное ограничение.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [6, 7]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [8];
- выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- баланс между желательными и нежелательными исходами;
- влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [9]. Сила каждой

рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2019 г.

3. Эпидемиология и классификация

3.1. Определение и эпидемиология

Травма определяется как физическое повреждение или ранение живых тканей, вызванное внешним воздействием. Она занимает 6-е место в мире среди причин летальности, составляя 10% всех случаев. По всему миру ежегодно регистрируется около 5 млн смертей, связанных с травмой, и миллионы случаев инвалидизации [10, 11].

Около половины всех летальных случаев после травмы наблюдается у лиц в возрасте 15–45 лет, и в этой возрастной группе это ведущая причина смертности [12]. Смертность от травмы в два раза выше у мужчин, чем у женщин, особенно после дорожно-транспортных происшествий (ДТП) и межличностного насилия. По этой причине травма является важной социальной проблемой, связанной с серьезными социальными и экономическими последствиями. В различных географических зонах и странах с низким, средним и высоким доходом наблюдаются значительные вариации причин и последствий травм. Следует отметить, что прием алкоголя или запрещенных веществ повышает частоту травм, связанных с межличностным, детским и сексуальным насилием и ДТП.

3.2. Классификация травмы

Травматические повреждения классифицируются Всемирной организацией здравоохранения как преднамеренные (межличностные, связанные с насилием, военные или нанесенные самому себе) и непреднамеренные (преимущественно ДТП, падения и другие бытовые происшествия). Преднамеренные случаи составляют по всему миру около половины всех смертей, связанных с травмой [11]. Специфическим типом непреднамеренной травмы являются ятрогенные повреждения, наносимые во время терапевтических или диагностических манипуляций специалистами здравоохранения. Травматические повреждения классифицируются по основному механизму: проникающие, если объект повреждает целостность кожи, и тупые ранения. В свою очередь проникающие ранения разделяются по скорости травмирующего воздействия:

- 1) высокоскоростная травма (выстрел из ружья – 800–1000 м/сек);
- 2) среднескоростная травма (выстрел из пистолета – 200–300 м/сек);
- 3) низкоскоростная травма (колотое ранение).

Высокоскоростная травма вызывает сильное повреждение, поскольку формирует временную полость, которая сразу же спадается и разрушает ткани в намного большей области, чем траектория самой пули. При низкоскоростной травме повреждение обычно ограничено траекторией самого объекта. Повреждение взрывной волной является сложной причиной травмы, поскольку при нем часто сочетается тупое и проникающее ранение и, кроме того, оно может сопровождаться ожогами.

Для описания тяжести и характеристик травм чаще всего применяется классификация AAST (Американской ассоциации хирургической травмы) [13]. Хотя она широко используется при оценке травмы почки, для других органов мочеполовой системы повреждения описываются по анатомической локализации и тяжести (частичное/полное).

3.3. Общие принципы ведения

3.3.1. Первичная диагностика

Алгоритм первичного экстренного обследования пациента с травмой не входит в задачи настоящих рекомендаций и обычно проводится врачами скорой помощи и специализированным персоналом травматологических отделений, согласно принципам ATLS (Advanced Trauma Life Support). Обследование включает поперечно-срезовые изображения, клинические анализы и осмотр хирурга. В последующих разделах последовательно описана травма различных органов мочеполовой системы. При проникающих ранениях необходимо уточнить сроки проведения вакцинации против столбняка.

3.3.2. Лечение политравмы в крупных центрах приводит к повышению выживаемости

Урологическая травма часто связана с тяжелыми и более значимыми повреждениями других органов в условиях политравмы [14]. Уроки, полученные при гражданских травмах, военных условиях и массовых бедствиях, привели к значительному улучшению оказания помощи при травме [15, 16]. Оно включает широкое распространение принципов контроля повреждений, централизацию пациентов и понимание значения специализированных бригад травматологов. Реорганизация оказания помощи в этих центрах привела к снижению смертности на 25% и уменьшению длительности госпитализации до 4 дней [15]. Урологам необходимо понимать свою роль в условиях лечения политравмы, цель которого заключается в улучшении выживаемости и снижении числа осложнений.

3.3.3. Контроль повреждений

Контроль повреждений – это стратегия для сохранения жизни у пациентов с тяжелыми повреждениями, которая направлена на последствия летальной триады симптомов – гипотермии, коагулопатии и ацидоза [17–19]. Первая фаза из трех включает осуществление быстрого контроля над кровотечением и заражением раны. Во вторую фазу лечение проводится в условиях палаты интенсивной терапии, целью является восстановление нормальной температуры, параметров свертывающей системы крови и оксигенации тканей. В третью фазу при стабилизации состояния пациента проводится более длительное по времени хирургическое лечение [20]. При лечении необходимо помнить об урологических вмешательствах. В данной ситуации требуются временные мероприятия с выполнением реконструктивных вмешательств в отсроченном порядке. Сложные реконструктивные вмешательства, включая сохранение органов, не проводятся. После обсуждения со смежными специалистами врач-травматолог принимает решение о соблюдении алгоритма контроля повреждений.

Примеры ситуаций, в которых требуется участие уролога у пациентов с политравмой, включают гемодинамически нестабильных пациентов с подозрением на почечное кровотечение или переломом костей таза и сопутствующим повреждением уретры или мочевого пузыря. Возможными вариантами является тампонада брюшной полости и временное дренирование путем катетеризации мочеоточника, мочевого пузыря или уретры.

3.3.4. Массовые поражения и сортировка

Массовые поражения определяются как события, при которых число пострадавших лиц значительно превышает число доступных специалистов здравоохранения [21]. Важными компонентами успешного оказания помощи являются сортировка, коммуникации и подготовленность персонала.

Сортировка после массовых бедствий является сложной задачей и включает сложные моральные и этические принципы. Сортировка требует дифференциации небольшого числа лиц с тяжелыми травмами, для спасения которых необходимо экстренное вмешательство, от многих других, с менее критическими повреждениями, лечение которых можно отсрочить, и тех лиц, у которых травма признается несовместимой с жизнью в текущих условиях [22, 23].

3.3.5. Роль профилактики тромбоза и постельного режима

У пациентов с травмой повышен риск развития тромбоза глубоких вен. Ввиду опасений из-за вторичного кровотечения врачи рекомендуют длительный постельный режим, который увеличивает риск тромбоза. В систематическом обзоре описаны профилактические мероприятия, которые снижают риск тромбоза и рекомендуются к выполнению [24]. Следует отметить низкий уровень доказательности и отсутствие данных о снижении риска летального исхода или тромбоэмболии легочной артерии [25]. Рекомендуется использовать компрессионный трикотаж и низкомолекулярные гепарины. Поскольку риск вторичного кровотечения низкий, пациентам, которые могут проявлять активность, не рекомендуется соблюдать строгий постельный режим.

3.3.6. Антибактериальная терапия

При травме высокой степени показано однократное введение антибиотика. Показания для продолжения антибактериальной терапии зависят от степени травмы, сопутствующих повреждений и необходимости ревизии. При экстрavasации мочи, как правило, показана антибактериальная терапия, хотя в литературе отсутствует доказательная база. Антибиотики не показаны при травме почки 1–3-й степени, а в случае проведения антибактериальной терапии показана динамическая оценка.

3.3.7. Катетеризация мочевого пузыря

При любом типе повреждений мочевого пузыря и уретры требуется длительная катетеризация. Установка катетера не показана при травме почке низкой степени и стабильном состоянии пациента.

Катетеризация необходима при выраженной макрогематурии, когда требуется динамическое наблюдение или стентирование мочеточника. Уретральный катетер можно удалить после уменьшения выраженности гематурии и стабилизации клинического состояния. Рекомендуется удалять уретральный катетер в максимально ранние сроки.

4. Рекомендации по травме органов мочеполовой системы

4.1. Травма почки

4.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Травма почки составляет до 5% всех случаев травм [26]. Она встречается чаще в молодом возрасте и у мужчин, с показателями около 4,9 на 100 000 лиц [27]. В большинстве случаев при травме почки проводится консервативное лечение с успешным сохранением органа [28–31].

Тупая травма обычно возникает вследствие ДТП, падения с высоты, наезда на пешехода и нападения на человека [32], в результате чего происходит повреждение паренхимы и/или ворот. Экстренное торможение при аварии может привести к разрыву ворот почки или лоханочно-мочеточникового сегмента.

Огнестрельные и колото-резаные раны представляют собой наиболее частые причины проникающих ранений почки. Повреждение почки при проникающем ранении, как правило, более серьезное и менее предсказуемое, чем при тупой травме. В городских условиях частота проникающих ранений выше [33]. При проникающих ранениях наблюдается прямое повреждение паренхимы почки, сосудистой ножки или чашечно-лоханочной системы. Высокоскоростная пуля или осколки могут вызвать более значительное повреждение паренхимы и чаще всего сопровождаются полиорганным поражением [34].

В настоящее время чаще всего используется классификация комитета по органам повреждениям AAST [13], которая валидирована и позволяет прогнозировать осложнения и необходимость вмешательства [35, 36]. Данная классификация остается наиболее информативной. В настоящее время в большинстве случаев при повреждении 1–4-й степени проводится консервативное лечение. Продолжает обсуждаться вопрос обновления классификации повреждений высокой степени для выделения травм, при которых наиболее эффективна ранняя ангиоэмболизация, реконструкция или нефрэктомия [29, 37].

Таблица 4.1. Шкала повреждений почки AAST [13]

Степень*	Тип повреждения	Описание повреждения
1	Гематома и/или ушиб	Стабильная подкапсульная гематома или ушиб паренхима без разрыва
2	Гематома	Стабильная околопочечная гематома, ограниченная фасцией Герота
	Разрыв	Кортикальный разрыв глубиной <1 см без экстравазации мочи
3	Разрыв	Кортикальный разрыв глубиной >1 см без разрыва чашечно-лоханочной системы или экстравазации мочи
4	Разрыв	Разрыв через корково-мозговое соединение в чашечно-лоханочную систему с экстравазацией мочи Разрыв лоханки и/или полный отрыв лоханочно-мочеточникового сегмента
	Сосудистое	Повреждение сегментарной артерии или вены Сегментарный или полный инфаркт почки вследствие тромбоза без продолжающегося кровотечения
5	Разрыв	Отрыв почки с потерей дифференциации анатомии паренхимы почки
	Сосудистое	Отрыв почки с потерей дифференциации анатомии паренхимы почки Разрыв основной почечной артерии или вены или отрыв ворот почки. Деваскуляризованная почка с продолжающимся кровотечением

* При двусторонней травме степень тяжести повреждения увеличивается на одну степень до третьей степени.

Обратите внимание: в табл. 4.1.1. представлена обновленная шкала повреждений почки AAST 2018 г. Тем не менее, все ссылки в тексте основаны на шкале AAST 1989 г. Версия 2018 г. не превосходит предыдущую классификацию по точности прогнозирования кровотечения и необходимости оперативного лечения, и поэтому не влияет на актуальность текущих рекомендаций [38].

4.1.2. Диагностика

В настоящее время диагностика травмы почки при стабильном состоянии пациента основана на выполнении компьютерной томографии (КТ), часто выполняемой до консультации уролога [39, 40]. Если показания для КТ не абсолютные, важно учитывать все параметры. Возможные факторы серьезной травмы включают экстренное торможение (падение, ДТП на высокой скорости) или прямой удар в бок. В раннюю фазу интенсивной терапии следует уделить особое внимание исходным заболеваниям почек [41] или повреждению единственной почки [42]. Исходные изменения почки, например гидронефроз, повышают риск повреждения [43].

На протяжении всего диагностического поиска следует оценивать жизненные признаки. Физикальное исследование позволяет определить кровоподтеки в боку, болезненность живота, колотое ранение или входное и выходное пулевое отверстие в поясничной области.

Необходимо оценивать общий анализ мочи, гематокрит и исходный уровень креатинина. Основным показателем является примесь крови в моче в виде микро- или макрогематурии, хотя серьезные травмы, включая отрыв лоханочно-мочеточникового сегмента, повреждения сосудов почечной ножки, тромбоз сегментарной артерии и ряд колотых ранений, могут не сопровождаться гематурией [44–46]. Гематурия, которая не соответствует анамнезу травмы, может свидетельствовать о ранее имеющейся патологии [47]. Тест мочи с полосками является быстрым методом диагностики гематурии, с частотой ложноположительных результатов около 3–10% [48]. Повышенный уровень креатинина, как правило, свидетельствует об исходной патологии почек.

4.1.3. Методы визуализации: критерии рентгенологической оценки

Цель обследования заключается в оценке степени травмы, повреждений других органов и исходной патологии почек и подтверждении наличия второй почки. Применение инструментальных методов зависит от стабильности гемодинамики, поскольку при нестабильном состоянии необходимо экстренно выполнять лапаротомию. Большинству пациентов с травмой средней/тяжелой степени КТ выполняется сразу же после поступления. Если пациенту не выполнялись инструментальные методы диагностики, показания к визуализации почек включают [32, 49–52]:

- макрогематурию;
- микрогематурию и однократный эпизод снижения артериального давления;
- травму после экстренного торможения и/или серьезные повреждения смежных органов;
- проникающее ранение;
- клинические признаки, указывающие на возможную травму почки, включая боль в боку, ссадины, перелом ребер, вздутие живота и/или пальпируемое образование или болезненность при пальпации.

4.1.3.1. Компьютерная томография

КТ является методом выбора у гемодинамически стабильных пациентов. Она широко распространена и позволяет быстро и точно определить наличие и степень повреждения почки [53], подтвердить наличие второй почки и оценить повреждения других органов. В идеале КТ включает три фазы [54]:

- 1) в артериальную фазу можно оценить повреждения сосудов и наличие активной экстрavasации контраста;
- 2) снимки в нефрографическую фазу позволяют оценить ушиб и разрывы паренхимы;
- 3) отсроченные изображения (5 минут) необходимы для диагностики повреждения чашечно-лоханочной системы и мочеточника.

На практике пациентам с травмой обычно проводят стандартизированную КТ всего тела, а отсроченные снимки, как правило, не выполняются. При подозрении на травму почки и недостаточном описании изменений рекомендуется выполнить отсроченные снимки. Контраст-индуцированная нефропатия редко встречается у пациентов с травмой [55].

4.1.3.2. Ультразвуковое исследование

При первичном обследовании пациентов с критическими повреждениями необходимо использовать протокол FAST (Focused Assessment Sonography in Trauma) для выявления гемоперитонеума в качестве причины кровотечения и гиповолемии. Его не следует использовать на рутинной основе для оценки травмы солидных органов, поскольку он имеет низкую чувствительность, зависит от оператора, не дает точного описания травмы и уступает КТ. Протокол подходит для наблюдения [56–58].

4.1.3.3. Экскреторная урография

Экскреторную урографию вытеснили поперечно-срезовые изображения, и ее следует выполнять только при отсутствии КТ [50]. Интраоперационная экскреторная урография с выполнением одного снимка позволяет подтвердить наличие функционирующей контралатеральной почки у пациентов, состояние которых не позволяет использовать инструментальные методы перед операцией [59]. Она включает болюсное введение контраста в дозе 2 мл/кг с выполнением снимка через 10 минут. Качество снимков, как правило, низкое. Пальпация контралатеральной почки является недостоверным критерием функции [18].

4.1.3.4. Магнитно-резонансная томография

Диагностическая точность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике травм почки сопоставима с таковой для КТ [60, 61]. Тем не менее логистические проблемы в транспортировке пациента в кабинет МРТ делают ее рутинное использование непрактичным.

4.1.3.5. Радионуклидные исследования

Радионуклидные исследования не играют роли в первичной оценке пациентов с травмой почки. При длительном наблюдении повторное исследование позволяет выявить зоны сморщивания, потерю функции или обструкцию [62].

4.1.4. Лечение

4.1.4.1. Консервативное лечение

Консервативное лечение травм почки можно рассматривать в рамках пошагового подхода с возможным переходом к малоинвазивному лечению и/или хирургической ревизии при необходимости. Следует отметить, что данный алгоритм может отличаться в различных центрах в зависимости от доступных методов; однако необходимо подчеркнуть важность постепенного повышения инвазивности лечения [29]. Такой подход, вероятно, приведет к более редкому выполнению нефрэктомии при травме почки высокой степени [63].

4.1.4.1.1. Тупая травма почки

Стабильность гемодинамики является основным критерием, определяющим выбор лечения пациентов с травмой почки. Консервативное лечение в большинстве случаев представляет собой подход первой линии. При стабильном состоянии оно включает поддерживающую терапию, лабораторный контроль, постельный режим и наблюдение. Первичное консервативное лечение связано с более низкой частотой нефрэктомии и не сопровождается повышением частоты ближайших или отдаленных осложнений [64].

При повреждениях 1–3-й степени показано консервативное лечение [65, 66]. При повреждениях 4-й степени в большинстве случаев также проводится консервативное лечение, при этом требования для последующего вмешательства выше [67]. При сохранении экстравазации мочи и отсутствии разрывов паренхимы после тупой травмы почки показана установка стента и/или нефростомы [68].

У большинства пациентов с травмой почки 5-й степени определяются нестабильность гемодинамики и серьезные сопутствующие повреждения, вследствие чего им часто проводится ревизия и нефрэктомия [69, 70]. Тем не менее результаты ряда исследований свидетельствуют о безопасности выжидательной тактики при повреждениях 4-й и 5-й степени [29, 30, 71–75]. Односторонние повреждения основной почечной артерии или односторонний тромбоз артерии при стабильной гемодинамике, как правило, можно вести консервативно, а хирургическое лечение показано при двустороннем поражении или единственной функционирующей почке [76]. Длительная тепловая ишемия до операции, как правило, приводит к необратимому повреждению и потере почки.

Разработана номограмма для прогнозирования необходимости хирургической остановки кровотечения при травме почки высокой степени. Факторы риска включают размер гематомы >12 см, проникающее ранение, экстравазацию контрастного вещества, параренальное распространение гематомы, сопутствующие повреждения и шок [77].

4.1.4.1.2. Проникающие ранения почки

При проникающих ранениях, как правило, проводится хирургическое лечение. В настоящее время допускается селективное консервативное лечение проникающих ранений брюшной полости у стабильных пациентов [67, 78–80].

При повреждении почки основными определяющими необходимости ревизии являются локализация травмы, стабильность гемодинамики и данные методов визуализации. При стабильном состоянии пациента большинство проникающих колотых ранений низкой степени, расположенных кзади от передней подмышечной линии, можно вести консервативно [81]. При повреждениях почки вследствие колотых ранений 3-й и выше степени можно проводить консервативное лечение, но они требуют более тщательного наблюдения, поскольку являются менее прогнозируемыми и связаны с высокой частотой отсроченных вмешательств [81, 82]. Консервативное ведение чаще всего неэффективно при травме высокой степени, сопутствующих повреждениях органов брюшной полости и огнестрельных ранениях [80]. Консервативное лечение проникающей травмы у стабильных пациентов дает хорошие результаты в 50% случаев колотых ранений и 40% огнестрельных ранений [30, 83–86].

4.1.4.1.3. Селективная ангиоэмболизация

Эмболизация сосудов играет основную роль в консервативном лечении тупой травмы почки у гемодинамически стабильных пациентов [87–89]. Поскольку в настоящее время отсутствуют валидированные критерии для отбора больных, показания к эмболизации в травматологических центрах варьируют. Общепринятыми показаниями для эмболизации являются активная экстравазация контраста на КТ, артериовенозная фистула и псевдоаневризма [90]. Активная экстравазация и крупная гематома (размером >25 мм) являются хорошими прогностическими факторами необходимости эмболизации [90, 91].

Хотя эмболизацию можно проводить при консервативном ведении травмы почки любой степени, она наиболее эффективна при повреждениях высокой степени (>3 по AAST) [87–89]. Если эмболизация включена в тактику консервативного лечения травмы высокой степени, она эффективна при повреждениях 3-й степени в 94,9%, 4-й степени – в 89% и 5-й степени – в 52% случаев [87, 88]. Чем выше степень повреждения почки, тем выше риск неэффективности эмболизации и необходимости повторного вмешательства [92]. К достоверным прогностическим факторам неэффективности эмболизации относят макрогематурию, нестабильность гемодинамики, травму 5-й степени и экстравазацию мочи [93].

Повторная эмболизация позволяет избежать нефрэктомии у 67% пациентов, а открытая ревизия после неэффективной эмболизации, как правило, заканчивается удалением почки [92, 94]. Несмотря на опасения по поводу инфаркта паренхимы и использования йодистых контрастов, по данным литературы, ангиоэмболизация не влияет на частоту и исход острого повреждения почки после травмы [95]. Напротив, при травме высокой степени эмболизация обладает высокой эффективностью и позволяет с максимальной вероятностью защитить функцию почки, что подтверждается отсутствием снижения функции при длительном наблюдении [96]. При тяжелой политравме или высоком операционном риске можно провести эмболизацию основной артерии в качестве окончательного метода лечения или перед выполнением нефрэктомии.

В литературе опубликовано недостаточно данных по эффективности эмболизации при проникающих ранениях почки. В одном исследовании ее эффективность при проникающей травме была в три раза ниже [78], но ее успешно применяют при кровотечении, артериовенозной фистуле и псевдоаневризме в рамках консервативного ведения проникающих ранений [97].

4.1.4.1.4. Катетеризация мочевого пузыря

При стабильном состоянии пациента и травме низкой степени катетеризация не требуется. Установка уретрального катетера показана в случае выраженной макрогематурии и необходимости динамического наблюдения или стентирования. При установке стента показана более длительная катетеризация. После уменьшения выраженности макрогематурии и активизации пациента необходимо удалить уретральный катетер.

4.1.4.1.5. Повторная визуализация (в ранние сроки)

Абсолютные показания к КТ включают фебрильную температуру, необъяснимое снижение гематокрита или сильную боль в боку. Повторная визуализация также рекомендуется при повреждении почки высокой степени и проникающих ранениях через 2–4 дня после травмы с целью минимизации риска пропуска отдаленных осложнений. Повторная визуализация необязательна при стабильном клиническом состоянии пациентов с повреждением почки 1–3-й степени [98].

4.1.4.2. Хирургическое лечение

4.1.4.2.1. Показания для ревизии почки

Отсутствие ответа или временный ответ на инфузионную терапию являются абсолютным показанием для ревизии [78, 79]. В настоящее время наблюдается тенденция к выполнению ангиоэм-

болизации на фоне продолжения реанимационных мероприятий [99]. Показания к ревизии определяются этиологией и степенью повреждения, необходимостью переливания крови и наличием нарастающей или пульсирующей околопочечной гематомы, выявленной при лапаротомии, проводимой по поводу других повреждений [100]. Сосудистые повреждения 5-й степени считаются абсолютным показанием для ревизии [35].

4.1.4.2.2. Результаты хирургического лечения и реконструкции

После тупой травмы редко проводят ревизию [101]. Цель хирургического лечения заключается в контроле кровотечения и сохранении органа. В большинстве публикаций предлагается чрезбрюшинный доступ к почке [102, 103]. Рекомендуются заходить в забрюшинное пространство, не вскрывая ограниченную гематому; временная тампонада почечной ямки позволяет сохранить почку в случае интраоперационного кровотечения [104]. Подход к ножке осуществляют через заднюю париетальную брюшину, которую рассекают над аортой немного медиальнее нижней брыжеечной вены или путем тупой диссекции вдоль фасции поясничной мышцы, около магистральных сосудов, с наложением сосудистого зажима на почечную ножку [104].

При отсутствии активного забрюшинного кровотечения (стабильной гематоме) не рекомендуется входить в забрюшинное пространство. Центральное расположенная или увеличивающаяся гематома свидетельствует о повреждении почечной ножки, аорты или нижней полой вены, которые могут представлять угрозу жизни и требуют ревизии [105].

Решение о реконструкции почки принимается интраоперационно. Общая частота нефрэктомии во время ревизии составляет около 30% [106]. Повреждения других органов брюшной полости немного повышают риск нефрэктомии [107]. Смертельный исход обычно связан с общей тяжестью травмы, и к нему редко приводит повреждение почки [108]. При высокоскоростных огнестрельных ранениях реконструктивные вмешательства технически затруднительны и, как правило, выполняется нефрэктомия [109]. Поскольку у пациентов с травмой нефрэктомия связана с повышенным риском летального исхода, по возможности следует ее избегать [110].

Самой частой техникой реконструкции является реноррафия. При выявлении девитализированной ткани проводится резекция почки. В случае повреждения чашечно-лоханочной системы проводится герметичное ушивание, хотя хорошие результаты также дает сведение паренхимы над поврежденной чашечно-лоханочной системой.

При реконструкции эффективны гемостатические препараты и клей [111]. Во всех случаях рекомендуется дренировать ипсилатеральное забрюшинное пространство.

Восстановление повреждений сосудов после тупой травмы эффективно лишь в редких случаях [112]. Попытка восстановления целесообразна у пациентов с единственной почкой или двусторонним повреждением [113]. Нефрэктомия при повреждении основной почечной артерии дает сопоставимые с реконструкцией результаты и при краткосрочном наблюдении не оказывает отрицательного влияния на почечную функцию. При кровотечении или расслоении основного ствола почечной артерии можно выполнить стентирование.

4.1.5. Наблюдение

Риск осложнений при выборе консервативного лечения зависит от этиологии, степени и характера повреждения [114, 115]. Наблюдение включает физикальное исследование, общий анализ мочи, рентгенологическое обследование, повторное измерение артериального давления и уровня креатинина [69]. Методы визуализации позволяют выявить ряд осложнений. В случае неосложненных повреждений низкой степени контрольная визуализация не показана. УЗИ проводят с целью оценки анатомии почки после травмы без дополнительной лучевой нагрузки. При реносцинтиграфии можно оценить функциональное восстановление почки после травмы и реконструкции [62]. Рекомендуется ежегодно измерять артериальное давление для исключения реноваскулярной гипертензии [116].

4.1.5.1. Осложнения

Ранние осложнения, которые развиваются в течение месяца после травмы, включают кровотечение, инфекцию, перинефральный абсцесс, сепсис, мочевые свищи, артериальную гипертензию, экстравазацию мочи и уриному. К отсроченным осложнениям относятся кровотечение, гидронефроз, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, артериовенозная фистула, гидронефроз и псевдоаневризма. Позднее забрюшинное кровотечение может быть угрожающим жизни, и в таких случаях рекомендуется проводить селективную эмболизацию [117]. При формировании перинефрального абсцесса предпочтительным методом является чрескожное дренирование [101].

Травма почки является редкой причиной артериальной гипертензии [118, 119]. Она может развиваться остро в результате внешней компрессии периренальной гематомой (почка Пейджа) или хронически, в случае образования рубцовой ткани или в результате тромбоза почечной артерии, сегментарных артерий, стеноза почечной артерии (почка Гольдблатта) или артериовенозной фистулы. В таких случаях показана ангиография. Показанием к лечению является сохранение гипертензии. Лечение может включать медикаментозную терапию, удаление ишемизированного сегмента паренхимы, сосудистую реконструкцию или нефрэктомия [116].

Артериовенозная фистула обычно проявляется отсроченной гематурией и чаще всего развивается после проникающих ранений. При симптоматических фистулах эффективна чрескожная эмболизация, но в случае более крупной фистулы показана открытая ревизия [120]. Развитие псевдоаневризма является редким осложнением тупой травмы почки.

4.1.6. Ятрогенные повреждения почки

Для минимизации осложнений и смертности необходимо своевременно диагностировать ятрогенную травму почки и проводить адекватное лечение. Наиболее частыми причинами ятрогенной травмы являются чрескожный доступ, операции при мочекаменной болезни, онкологические вмешательства (лапароскопические и открытые) и трансплантация [3]. Диагностика и лечение проводятся по описанному выше алгоритму.

4.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению травмы почки

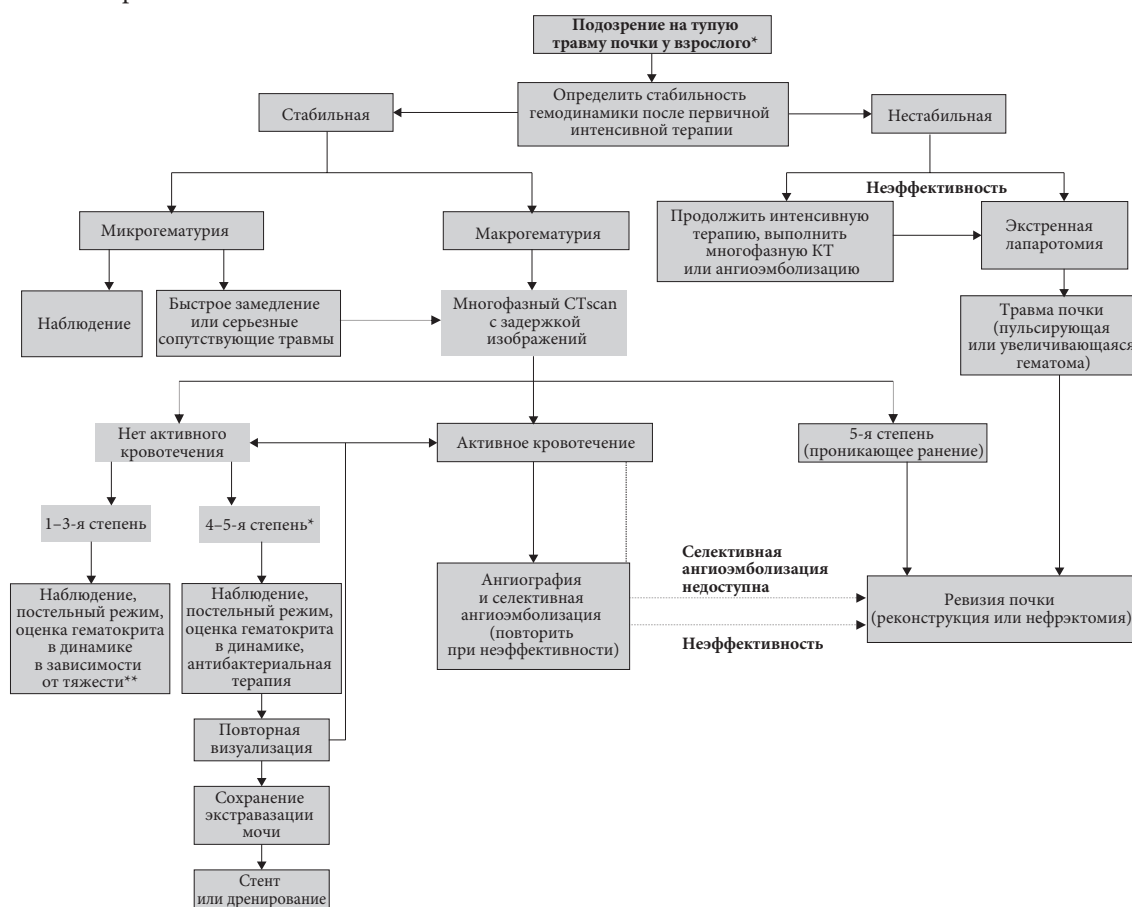
Резюме по данным литературы	УД
Оценка жизненных признаков на момент поступления является наиболее достоверным методом определения urgency состояния	3
Следует уделять особое внимание пациентам с единственной почкой и исходными заболеваниями почек	4
Гематурия является основным симптомом повреждения почки, однако наблюдается не во всех случаях	3
Многофазная КТ с контрастным усилением является наиболее информативным методом диагностики и стадирования повреждений почки у гемодинамически стабильных пациентов	3
Основным критерием для отбора пациентов для консервативного ведения является стабильность гемодинамики	3
Ангиоэмболизация представляет собой эффективный метод при активном кровотечении, связанном с повреждением почки, при отсутствии других показаний для экстренной ревизии органов брюшной полости	3
При достижении контроля над гемостазом и сохранении достаточного количества паренхимы почки показана реконструкция	3
Частота ятрогенных повреждений почки зависит от типа операции (1,8–15%); чаще всего наблюдается травма сосудов	3
В литературе представлено недостаточно данных по отдаленным последствиям травмы почки. Наблюдение должно включать физикальное исследование, общий анализ мочи, инструментальные методы, оценку уровня креатинина крови, а также ежегодное измерение артериального давления для диагностики реноваскулярной гипертензии	4

Рекомендации	СР
Диагностика	
При поступлении следует оценить стабильность гемодинамики	Сильная
Необходимо уточнить информацию об операциях на почке и имеющихся заболеваниях (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента, крупные кисты, мочекаменная болезнь)	Сильная
При подозрении на травму почки необходимо исключить гематурию	Сильная
При тупой травме КТ с контрастным усилением показана в следующих случаях: <ul style="list-style-type: none"> • макрогематурия; • микрогематурия у гемодинамически нестабильных пациентов; • травма после экстренного торможения и/или серьезные повреждения смежных органов; • проникающее ранение • клинические признаки, указывающие на возможную травму почки, включая боль в боку, ссадины, перелом ребер, вздутие живота, пальпируемое образование или болезненность при пальпации 	

Лечение	
При тупой травме почки и стабильной гемодинамике проводится консервативное лечение с динамической оценкой жизненных показателей	Сильная
При изолированных колотых и низкоскоростных огнестрельных ранениях почки 1–4-й степени и стабильном состоянии показана выжидательная тактика	Сильная
При активном кровотечении у пациентов с повреждением почки и отсутствии других показаний к экстренной лапаротомии проводится эмболизация	Сильная
Показания для ревизии почки включают: <ul style="list-style-type: none"> • сохранение нестабильности гемодинамики; • увеличивающуюся или пульсирующую околопочечную гематому; • повреждение сосудов почки 5-й степени 	Сильная
При контролируемом кровотечении и достаточном объеме жизнеспособной паренхимы почки проводится реконструкция	Слабая
Показания к повторной визуализации включают фебрильную температуру, боль в боку или снижение гематокрита	Сильная
Наблюдение в течение трех месяцев после тяжелого повреждения почки включает: <ul style="list-style-type: none"> • физикальное исследование; • общий анализ мочи; • рентгенологические методы (на индивидуальной основе), в том числе реносцинтиграфию; • повторное измерение артериального давления; • оценку функции почек 	Слабая
Необходимо ежегодно измерять артериальное давление для диагностики реноваскулярной гипертензии	Сильная

4.1.8. Алгоритмы лечения

Лечение травмы почки



* За исключением проникающих ранений 5-й степени.

** Антибиотики показаны при всех проникающих ранениях.

Рис. 4.1. Алгоритм лечения при травме почки

4.2. Травма мочеоточника

4.2.1. Встречаемость

Повреждения мочеоточника встречаются относительно редко, поскольку он относительно защищен благодаря небольшому размеру, подвижности и прилежащим позвонкам, костям таза и мышцам. Травма мочеоточника чаще всего имеет ятрогенный характер (около 80%) [121]. Она встречается при открытых, лапароскопических и эндоскопических операциях и часто не распознается интраоперационно. Любая травма мочеоточника может привести к тяжелым последствиям [122].

4.2.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

Травма мочеоточника составляет 1–2,5% повреждений всех урологических органов [121, 123–125] с более высокими показателями в условиях современной боевой травмы [126]. Проникающие ранения мочеоточника, преимущественно вследствие огнестрельных ранений, описаны в основном в современных публикациях, гражданских и военных [121, 123, 127]. Около 1/3 случаев внешних повреждений мочеоточника вызвано тупой травмой, как правило ДТП [124, 125].

Во всех случаях проникающих ранений брюшной полости, особенно при огнестрельных ранениях, следует исключать повреждение мочеоточника, поскольку его частота составляет 2–3% [121]. Кроме того, при тупой травме живота, связанной с экстренным торможением, может произойти отрыв лоханки от мочеоточника [121]. Локализация внешних повреждений мочеоточника варьирует в различных исследованиях, но чаще всего поражается верхняя треть [123–125].

Ятрогенная травма может произойти при различных обстоятельствах: перевязка или перегиб нитью, раздавливание зажимом, частичное или полное пересечение, термическое повреждение или ишемия при деваскуляризации [127–129]. При этом обычно поражается нижняя треть мочеоточника [121, 127, 128, 130]. Самой частой причиной ятрогенной травмы являются гинекологические операции (табл. 4.2), но она может произойти при вмешательствах на толстом кишечнике, особенно при брюшно-промежностной экстирпации и низкой передней резекции прямой кишки [131, 132]. За последние 20 лет отмечается снижение частоты ятрогенных повреждений мочеоточника [127, 133] вследствие улучшения техники, инструментов и опыта хирургов. Робот-ассистированный доступ при операциях на толстой кишке позволяет уменьшить частоту травмы мочеоточника [134], хотя внедрение новых методов лечения в гинекологии, включая лапароскопические/робот-ассистированные вмешательства, не сопровождается аналогичным снижением [135–137].

Уретероскопия является частой причиной ятрогенной травмы мочеоточника, встречаемость которых в ряде исследований достигает 71,6% [138]. Шкала градации повреждений мочеоточника (PULS) позволяет стандартизировать травму во время уретероскопии [139]. Небольшой размер проксимального отдела мочеоточника на нативной КТ является прогностическим фактором повреждения мочеоточника высокой степени во время установки мочеоточникового кожуха [140]. По данным небольшого РКИ, прием силодозина 8 мг в течение 3 дней позволяет снизить частоту повреждений мочеоточника 2-й степени и выше при установке мочеоточникового кожуха [141]. Мужской пол, большая длительность операции и время установки мочеоточникового кожуха являются прогностическими факторами травмы мочеоточника высокой степени [138].

Факторы риска ятрогенной травмы включают состояния, которые изменяют нормальную анатомию, например, распространенный рак, предыдущее хирургическое лечение или лучевую терапию, дивертикулит, эндометриоз, анатомические деформации и сильное кровотечение [127, 131, 142, 143]. Нераспознанные повреждения мочеоточника встречаются гораздо чаще и не всегда диагностируются интраоперационно [122].

Таблица 4.2. Частота повреждений мочеоточника при различных операциях

Операция	Частота, %
Гинекологические [130, 144–146]	
Экстренное кесарево сечение	0,01–0,06
Вагинальная гистерэктомия	0,02–0,5
Абдоминальная гистерэктомия	0,03–2,0
Лапароскопическая гистерэктомия	0,2–6,0
Урогинекологические операции (при недержании мочи/пролапсе)	1,7–3,0
Операции на толстом кишечнике [129, 134, 144, 147, 148]	0,15–10
Уретероскопия [133]	
Повреждение слизистой	0,3–4,1
Перфорация мочеоточника	0,2–2,0
«Подрытие» под устье/отрыв	0–0,3
Лимфодиссекция после химиотерапии по поводу несеминомной герминогенной опухоли яичка	0,02
Радикальная простатэктомия [150]	

4.2.3. Диагностика

Поскольку диагностика повреждений мочеточника затруднительна, необходимо сохранять высокую настороженность. При проникающих внешних ранениях диагностика обычно проводится при лапаротомии [151], но в большинстве случаев тупой травмы и ятрогенных повреждений она, как правило, отсрочена [127, 130, 152].

4.2.3.1. Клиническая диагностика

Внешние травмы мочеточника, как правило, сопровождаются серьезными повреждениями органов брюшной полости и малого таза. Проникающие ранения обычно связаны с повреждением сосудов и кишечника, а тупые травмы сопровождаются переломом костей таза и пояснично-крестцового отдела позвоночника [124, 125]. Гематурия является недостоверным и плохим прогностическим признаком травмы мочеточника, поскольку определяется всего у 50–75% пациентов [121, 127, 153].

Для интраоперационного выявления ятрогенной травмы мочеточника можно ввести внутривенно красящее вещество (индигокармин). Ранняя диагностика позволяет выполнить первичную реконструкцию, которая дает более высокие результаты [142, 151]. Как правило, повреждение диагностируется позднее, при развитии обструкции верхних мочевыводящих путей, мочевого свища или сепсиса. При поздней диагностике наблюдаются следующие клинические признаки: боль в боку, недержание мочи, подтекание мочи из влагалища или по дренажам, гематурия, фебрильная температура, уремия или уринома. При пропущенном повреждении повышается частота осложнений [121, 126, 152].

4.2.3.2. Инструментальная диагностика

Многофазная КТ является основным методом визуализации у пациентов с травмой. КТ широко распространена и позволяет оценить все структуры малого таза и брюшной полости. Патогномичным признаком повреждения мочеточника на КТ служит экставазация контраста [154]. Во многих случаях единственными симптомами могут быть гидронефроз, асцит, уринома или небольшое расширение мочеточника. В сомнительных случаях с целью диагностики проводится ретроградная или антеградная урография [127]. Экскреторная урография, особенно с выполнением одного снимка, не обладает необходимой информативностью, поскольку дает ложноотрицательные результаты у 60% пациентов [121, 127].

4.2.4. Профилактика ятрогенных повреждений

Профилактика ятрогенного повреждения мочеточника основана на визуальном определении его локализации и тщательной интраоперационной диссекции окружающих его тканей [127–129]. Профилактическая установка стента помогает визуализировать и пальпировать мочеточник и, как правило, используется в осложненных случаях (около 4% в крупных сериях) [155, 156] или у больных с операциями в анамнезе [157]. Хотя стентирование облегчает диагностику повреждений мочеточника [128], оно не снижает его риск [148]. Кроме очевидных недостатков (возможные осложнения и стоимость), стент изменяет положение мочеточника и снижает его гибкость [128, 147]. Ретроградная инстиляция индоцианина зеленого способствует безопасному обнаружению и сохранению мочеточника при сложных робот-ассистированных операциях на кишечнике [158, 159].

4.2.5. Лечение

Лечение повреждений мочеточника зависит от многих факторов, включая характер, степень и локализацию. При интраоперационном выявлении перевязки мочеточника можно развязать шов и установить стент. При частичном разрыве мочеточника рекомендуется установить стент или нефростому. Стентирование считается более эффективным, поскольку позволяет реканализировать мочеточник и снизить риск развития стриктуры [127, 160]. С другой стороны, необходимо взвесить преимущества его установки и риск усиления травмы мочеточника. Как правило, при повреждениях мочеточника рекомендуется ранняя пластика. При нестабильном состоянии предпочтительным является контроль повреждений с перевязкой мочеточника, отведением мочи (через нефростому) и отсроченной пластикой [160]. После мобилизации и спатуляции обоих концов мочеточника выполняется анастомоз конец в конец. При интраоперационном выявлении повреждения можно выполнить лапароскопический первичный уретероуретероанастомоз или уретеронеоцистоанастомоз с хорошими среднесрочными результатами [161]. В случае нестабильного состояния пациента предпочтительным является «контроль повреждений» с пере-

вязкой мочеточника, деривацией мочи (через нефростому) и отсроченной реконструкцией [162]. В исследовании национальной базы данных по травме показано, что большинству стабильных и нестабильных больных с тупой травмой мочеточника легкой и тяжелой степени устанавливают нефростому или мочеточниковый стент [163]. Нестабильным пациентам с травмой высокой степени чаще выполняют реконструкцию мочеточника. Эксплоративная лапаротомия по поводу сопутствующих повреждений является прогностическим фактором интраоперационной пластики мочеточника [163]. При поздней диагностике повреждения рекомендуется устанавливать нефростому со стентом или без него [127].

В большинстве случаев первым шагом в случае поздней диагностики повреждений мочеточника является эндоурологическое лечение путем стентирования с возможным бужированием. Оно проводится ретроградно или антеградно через нефростомический ход. Согласно опубликованным данным, эффективность стентирования составляет от 14 до 19% [164–166]. При его неэффективности показана открытая или робот-ассистированная пластика [167]. Основные принципы хирургического лечения повреждений мочеточника представлены в табл. 4.2.2. При огнестрельных ранениях настоятельно рекомендуется широко освежать края из-за взрывного характера повреждения.

4.2.5.1. Повреждения верхней и средней трети мочеточника

При повреждениях длиной до 2–3 см обычно можно выполнить уретероуретероанастомоз [121]. Если технически это невозможно, показан уретерокаликаноанастомоз. При внепочечной лоханке большого размера и стриктуре лоханочно-мочеточникового сегмента можно выполнить пластику спиральным лоскутом лоханки по методике Culp-DeWeerd [168]. При протяженных дефектах мочеточника эффективен трансуретероуретероанастомоз, при котором проксимальную культю мочеточника переносят через среднюю линию и анастомозируют с контралатеральным мочеточником. Частота стриктур анастомоза составляет 4%, а ревизия проводится в 10% случаев [169].

4.2.5.2. Повреждения нижней трети мочеточника

Реимплантация мочеточника (уретеронеоцистоанастомоз) представляет собой наиболее эффективный метод лечения повреждений дистального отдела, поскольку первичная травма обычно нарушает его кровоснабжение. Вопрос о выполнении рефлюксного или нерефлюксного анастомоза остается противоречивым, поэтому необходимо взвешивать риск клинически значимого рефлюкса и обструкции мочеточника.

Для выполнения ненапряжного анастомоза, как правило, необходимо подшивать мочевого пузырь к сухожилию поясничной мышцы. Для увеличения подвижности мочевого пузыря можно пересечь контралатеральную верхнюю пузырную ножку. Эта операция имеет очень высокую эффективность (97%) [169]. При протяженных дефектах нижней/средней трети мочеточника можно использовать тубуляризованный лоскут мочевого пузыря L-образной формы (операция Боари). Данная операция занимает много времени и, как правило, не проводится в остром периоде. Ее эффективность достигает 81–88% [170].

4.2.5.3. Протяженный дефект мочеточника

При протяженном дефекте мочеточника можно использовать сегмент кишечника, как правило подвздошной кишки (интерпозиция подвздошного трансплантата). Кишечная пластика противопоказана пациентам с почечной недостаточностью или заболеваниями кишечника. При наблюдении необходимо контролировать биохимические показатели для диагностики гиперхлоремического метаболического ацидоза [171]. Отдаленные осложнения включают стриктуру анастомоза (3%) и образование свища (6%) [172]. В случае потери значительной длины мочеточника или нескольких неудачных пластик можно выполнить аутотрансплантацию почки в таз. При этом сосуды почки анастомозируют с подвздошными сосудами и проводят реимплантацию мочеточника [173, 174].

Пластика мочеточника слизистой щеки представляет собой дополнительный вариант при протяженном повреждении мочеточника, особенно в рецидивных случаях, в качестве альтернативы аутотрансплантации. Общая эффективность составляет 90%, но в литературе представлено недостаточно данных [175].

4.2.5.4. Постоянная деривация мочи/нефрэктомия

После первичной или отсроченной реконструкции частота развития стриктур мочеточника, требующих хирургической коррекции [176] или паллиативного лечения, включая постоянный моче-

точниковый стент или нефростому [160, 177], достигает 38%. Кроме того, в ряде публикаций у 10% пациентов с неудачной пластикой наблюдается снижение функции почки или атрофия паренхимы, вследствие чего проводится нефрэктомия [160, 176].

Таблица 4.2.2. Принципы хирургического лечения повреждения мочеточника

• Иссечение краев мочеточника до здоровых тканей
• Спатуляция краев мочеточника
• Создание герметичного анастомоза рассасывающимися нитями
• Установка мочеточникового стента
• Установка наружного дренажа
• Изоляция повреждения с помощью брюшины или сальника

4.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочеточника

Резюме по данным литературы	УД
Самой частой причиной травмы мочеточника является ятрогенное повреждение.	3
Огнестрельные ранения составляют большую часть проникающих травм мочеточника, а ДТП – большинство случаев тупой травмы	3
Травма мочеточника обычно сопровождается тяжелым повреждением органов брюшной полости и малого таза	3
Гематурия является недостоверным и плохим показателем травмы мочеточника	3
Профилактическая установка стента перед операцией не предотвращает повреждения мочеточника, но помогает его диагностировать	2
Эндоурологическое лечение небольших свищей и стриктур мочеточника является безопасным и эффективным подходом	3
При больших повреждениях мочеточника необходимо проводить реконструкцию с временной деривацией мочи	3

Рекомендации	СР
Для профилактики травмы мочеточников во время операций на органах брюшной полости и малого таза необходимо визуально определять их локализацию	Сильная
При всех проникающих ранениях органов брюшной полости, тупой травме после экстренного торможения необходимо помнить о риске повреждения мочеточника	Сильная
В отдельных случаях показана профилактическая установка стента	Сильная
При ятрогенных повреждениях мочеточника, выявленных интраоперационно, показана одномоментная пластика	Сильная
При поздней диагностике ятрогенных повреждений мочеточника показана установка нефростомы или мочеточникового стента	Сильная
Тип реконструкции при стриктурах мочеточника зависит от локализации и протяженности	Сильная

4.2.7. Алгоритм лечения

Лечение повреждений мочеточника

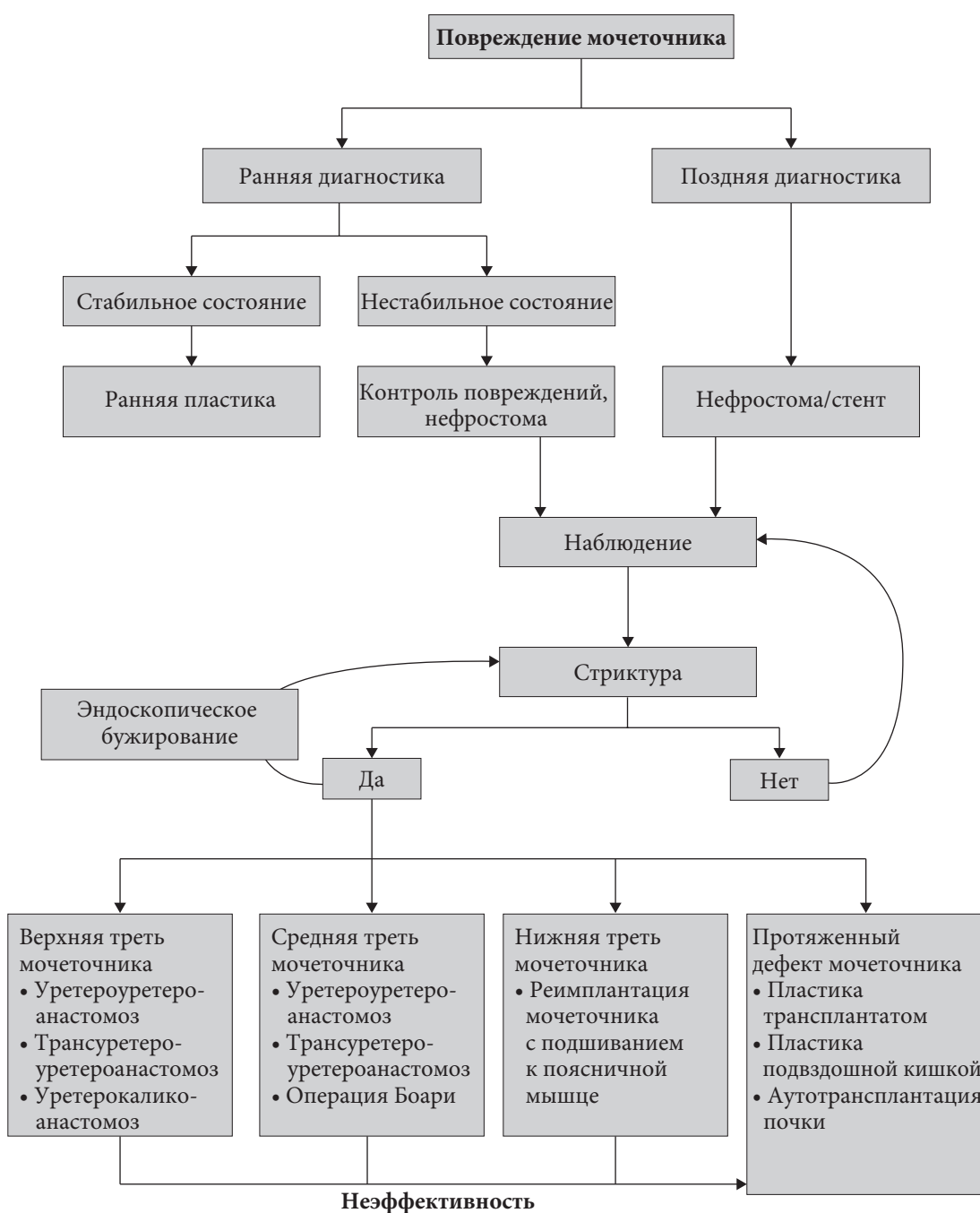


Рис. 4.2. Лечение повреждений мочеточника

4.3. Травма мочевого пузыря

4.3.1. Классификация

Повреждения мочевого пузыря в зависимости от локализации классифицируются как внутрибрюшинные, внебрюшинные и сочетание внутри- и внебрюшинного разрыва [178]. От локализации зависит тактика лечения [179]. По этиологии травма мочевого пузыря разделяют на неятрогенную (тупую и проникающую) и ятрогенную (внешнюю и внутреннюю).

4.3.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

ДТП являются самой частой причиной тупой травмы мочевого пузыря, далее идут падения, производственная травма/переломы костей таза и удары в нижние отделы живота [124, 178, 180]. Примерно у 60–90% пациентов с повреждениями мочевого пузыря, вызванными тупой травмой, имеются переломы костей таза, а у 44–68,5% больных с травмой мочевого пузыря определяется повреждение других органов брюшной полости [181, 182]. При переломе костей таза частота повреждений мочевого

пузыря составляет 3,2–3,6% [124, 183], однако при тяжелой травме она может достигать 26,5% [184]. В 5–20% случаев наблюдается сочетанное повреждение мочевого пузыря и уретры [179, 182, 185].

Частота внебрюшинных (22,4–61,1%) и внутрибрюшинных разрывов (38,9–65,8%) варьирует в различных исследованиях [186]. Внебрюшинные разрывы почти всегда связаны с переломом костей таза [180, 182]. Повреждение, как правило, вызвано нарушением целостности тазового кольца и натяжением переднебоковой стенки мочевого пузыря возле основания (в зоне прикрепления связок) или контртягой, которая приводит к разрыву в месте, противоположном перелому. Самый высокий риск повреждения мочевого пузыря отмечается при смещении тазового кольца на >1 см, диастазе лобкового симфиза >1 см и переломе ветвей лобковых костей [124, 179]. Изолированные переломы вертлужной впадины редко связаны с повреждением мочевого пузыря [179, 182, 187]. В редких случаях наблюдается перфорация мочевого пузыря острым костным фрагментом [179].

Внутрибрюшинные разрывы вызваны внезапным повышением внутрипузырного давления, вторично к удару в область таза или нижние отделы живота. Основание мочевого пузыря представляет собой самую слабую его часть, и разрыв обычно происходит в этом месте [179]. Редким исключением в конфликтных регионах и ряде городских условий служат проникающие ранения, преимущественно огнестрельного характера [178, 188, 189]. В настоящее время важной причиной повреждений мочевого пузыря в асимметричных конфликтах являются самодельные взрывные устройства [190].

4.3.2.1. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря

Мочевой пузырь чаще всего из урологических органов подвергается ятрогенному повреждению [191]. В таблице 4.3.1 представлена частота ятрогенных повреждений во время различных вмешательств. Внешнее ятрогенное повреждение мочевого пузыря чаще всего происходит во время акушерских и гинекологических, реже – урологических и хирургических операций [191]. Основные факторы риска включают хирургическое лечение в анамнезе, воспаление и злокачественные опухоли [191]. Частота перфорации мочевого пузыря при установке синтетического слинга у женщин для лечения стрессового недержания мочи составляет 4,9%. Показатели ниже при обтураторном доступе, чем при позадилонном [192].

Внутреннее ятрогенное повреждение мочевого пузыря преимущественно наблюдается во время трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Описанные факторы риска включают большой размер опухоли, пожилой возраст, ранее проводимые операции на мочевом пузыре (ТУР мочевого пузыря, внутрипузырные инстилляции) и локализацию в области верхушки мочевого пузыря [193, 194]. Кроме того, риск перфорации повышен при опухолях боковой стенки мочевого пузыря вследствие стимуляции запирающего нерва [195, 196]. Внебрюшинные разрывы встречаются чаще, чем внутрибрюшинные перфорации [194, 197]. В редких случаях необходима ревизия (0,16–0,57%) [193].

Таблица 4.3.1. Частота ятрогенного повреждения мочевого пузыря во время различных операций

Операция	Частота, %
Акушерские и гинекологические	
Лапароскопическая/робот-ассистированная радикальная гистерэктомия (по поводу злокачественных заболеваний) [198]	4,19–4,59
Абдоминальная радикальная гистерэктомия (по поводу злокачественных заболеваний) [198]	2,37
Лапароскопическая/абдоминальная/ вагинальная гистерэктомия (по поводу доброкачественных заболеваний) [137, 199]	0,1–2,5
Кесарево сечение [182]	0,08–0,94
Абдоминальные	
Циторедуктивные операции на органах брюшной полости [201]	4,5
Операции на прямой кишке [202]	0,27–0,41
Операции на тонком/толстом кишечнике [202]	0,12–0,14
Лапароскопическая пластика паховой грыжи [203]	0,04–0,14
Урологические операции	
ТУР мочевого пузыря [204, 205]	3,5–58
Позадилонные мужские слинги [206]	8,0–19
Синтетический слинг (позадилонный) [192, 207]	4,91–5,5
Установка трансвагинальных систем [208]	2,84
Пубовагинальный слинг [207]	2,8
Лапароскопическая сакрокольпопексия [209]	1,9
Синтетический слинг (трансобтураторный) [207]	1,61
Кольпосуспензия по Берчу [207, 210]	1,0–1,2
Кольпорафия собственными тканями [208]	0,53

4.3.3. Диагностика

Основным признаком повреждения мочевого пузыря является макрогематурия [179, 180]. Абсолютным показанием для инструментальной диагностики является сочетание перелома костей таза и макрогематурии [179] или микрогематурии с переломом тазового кольца со смещением >1 см или диастазом лобкового симфиза >1 см или повреждением задней уретры [179]. Кроме того, необходимо исключать повреждение мочевого пузыря при тупой травме уретры и высоком показателе шкалы Injury Severity Score (ISS) [211]. При отсутствии абсолютных показаний решение о выполнении визуализации принимается с учетом других клинических признаков и симптомов [179, 180, 188, 212]:

- невозможность осуществить мочеиспускание;
- болезненность при пальпации живота, или вздутие живота вследствие мочевого асцита, или признаки мочевого асцита при визуализации органов брюшной полости;
- уремия и повышенный уровень креатинина вследствие реабсорбции брюшиной;
- входное/выходное отверстие в нижних отделах живота, промежности или ягодичной области при проникающих ранениях.

К признакам внешнего ятрогенного повреждения мочевого пузыря относятся экставазация мочи, видимые разрывы, появление уретрального катетера и крови и/или газа в моче во время лапароскопии [200]. Наиболее достоверным методом оценки целостности является визуальный осмотр [191]. Кроме того, в диагностике помогает введение в мочевой пузырь метиленового синего [213]. Если перфорация мочевого пузыря произошла близко к треугольнику Льео, необходимо осмотреть устья мочеточников [191, 200].

О внутреннем ятрогенном повреждении мочевого пузыря свидетельствует появление при цистоскопии жировой ткани, темного пространства между волокнами детрузора или визуализация кишечника [204]. Признаками обширной перфорации являются невозможность наполнить мочевой пузырь, снижение оттока ирригационной жидкости и вздутие живота [214].

Клинические признаки и симптомы ятрогенного повреждения мочевого пузыря, не выявленного интраоперационно, включают гематурию, боль в животе, вздутие живота, динамическую кишечную непроходимость, перитонит, сепсис, подтекание мочи из раны, снижение диуреза и повышение уровня креатинина [191, 200]. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря во время гистерэктомии или кесарева сечения может осложняться формированием пузырно-влагалищного или пузырно-маточного свища [200, 215].

4.3.3.1. Цистография

Цистография является предпочтительным методом диагностики повреждений мочевого пузыря не-ятрогенного характера и при подозрении на ятрогенную травму мочевого пузыря в послеоперационном периоде [215, 216]. Обзорная и КТ-цистография обладают сопоставимой чувствительностью (90–95%) и специфичностью (100%) [180, 217]. КТ-цистография обладает более высокой чувствительностью в выявлении костных фрагментов в мочевом пузыре и травмы шейки мочевого пузыря и позволяет выявить повреждения других органов брюшной полости [179, 182].

Цистография проводится путем ретроградного наполнения мочевого пузыря разбавленным контрастным веществом объемом не менее 300–350 мл [216, 218]. Для исключения повреждений мочевого пузыря недостаточно пассивного наполнения мочевого пузыря с помощью пережатия уретрального катетера во время экскреторной фазы КТ или экскреторной урографии [180]. При внутрибрюшинной экставазации контрастное вещество определяется в брюшной полости, обтекая петли кишечника и/или органы брюшной полости [219]. При внебрюшинных разрывах экставазация контраста в околопузырной клетчатке по форме напоминает пламя. Появление контрастного вещества во влагалище свидетельствует о наличии пузырно-влагалищного свища [215].

4.3.3.2. Цистоскопия

Цистоскопия является предпочтительным методом выявления внутрибрюшинных интраоперационных повреждений мочевого пузыря, поскольку позволяет напрямую визуализировать разрыв. При цистоскопии можно оценить локализацию повреждения по отношению к треугольнику Льео и устьям мочеточников [219]. Отсутствие наполнения мочевого пузыря во время цистоскопии свидетельствует о большой перфорации. Цистоскопия показана для выявления перфорации мочевого пузыря (или уретры) после установки синтетического слинга позадилобным доступом [192, 210]. Рутинное выполнение цистоскопии во время других гинекологических вмешательств не рекомендуется [220], хотя она необходима при любом подозрении на повреждение мочевого пузыря.

4.3.3.3. Ультразвуковое исследование

УЗИ не обладает необходимой информативностью для диагностики травмы мочевого пузыря, хотя оно позволяет определить наличие свободной жидкости в брюшной полости или внебрюшинном пространстве.

4.3.4. Профилактика

Для снижения риска повреждения при каждой операции, проводимой в непосредственной близости от мочевого пузыря, необходимо устанавливать катетер для его опорожнения [213, 221]. Кроме того, следует визуализировать баллон катетера [213]. Для снижения риска ятрогенного повреждения во время ТУР опухолей, расположенных на боковой стенке, рекомендуется проводить блокаду запирающего нерва и общую анестезию с достаточной релаксацией мышц [196]. Использование биполярной ТУР для снижения риска стимуляции запирающего нерва остается противоречивым [195, 196]. Боевые системы защиты таза снижают риск повреждения мочевого пузыря и других органов мочеполовой системы при срабатывании самодельных взрывных устройств [190, 222].

4.3.5. Лечение

4.3.5.1. Консервативное лечение

Консервативное ведение включает клиническое наблюдение, дренирование мочевого пузыря и антибактериальную профилактику [194]. Оно является стандартным подходом при неосложненных внебрюшинных разрывах мочевого пузыря вследствие тупой травмы [179, 182, 185] или ятрогенного повреждения [194].

Консервативное лечение также показано в случае неосложненного внутрибрюшного разрыва после ТУР мочевого пузыря или нераспознанного повреждения во время операции при условии отсутствия перитонита и пареза кишечника [205, 219]. В дополнение рекомендуется устанавливать дренажи в брюшную полость, особенно при более крупных разрывах [214, 223]. Кроме того, консервативное лечение допустимо в отдельных случаях небольших проникающих изолированных внебрюшинных повреждений мочевого пузыря [186, 212, 224].

4.3.5.2. Хирургическое лечение

Ушивание мочевого пузыря проводится рассасывающимися нитями [186, 191]. В литературе не опубликовано данных о преимуществе двухрядного ушивания (слизистая – детрузор) по сравнению с герметичным однорядным ушиванием [182, 186].

4.3.5.2.1. Тупые повреждения неятрогенного характера

Хотя в большинстве случаев внебрюшинные разрывы можно лечить консервативно, в случае поражения шейки мочевого пузыря, попадания костных фрагментов в стенку, одновременного повреждения прямой кишки или влагалища или ущемления стенки мочевого пузыря требуется хирургическая ревизия [179, 225]. В настоящее время при переломах тазового кольца все чаще проводят открытую стабилизацию и внутреннюю фиксацию остеосинтетическим материалом. Во время этого вмешательства необходимо ушить внебрюшинный разрыв мочевого пузыря для снижения риска инфекции [226]. Кроме того, при хирургической ревизии по поводу других повреждений рекомендуется ушивать внебрюшинные разрывы для снижения риска инфекционных осложнений и уменьшения сроков восстановления [185].

При внутрибрюшинных разрывах всегда требуется ушивание [179, 182], поскольку экставазация мочи в брюшную полость может приводить к перитониту, абдоминальному сепсису и смерти [181]. Кроме того, необходимо осматривать органы брюшной полости на предмет повреждений, а при выявлении уриномы осуществлять дренирование. Ушивание внутрибрюшного разрыва можно выполнить лапароскопическим доступом [180].

4.3.5.2.2. Проникающие ранения неятрогенного характера

Стандартом лечения является экстренная ревизия, иссечение поврежденной мышцы мочевого пузыря и первичное ушивание стенки [188, 189]. Для осмотра стенки мочевого пузыря и дистального отдела мочеточников рекомендуется проводить срединную цистотомию [186, 188]. Огнестрельные ранения часто сопровождаются повреждениями толстой и прямой кишки, которые требуют выведения колостомы [188, 212]. При большинстве огнестрельных ранений имеются два повреждения стенки (входное и выходное отверстие), поэтому необходимо тщательно осматривать мочевой пузырь для выявления обоих ранений [188]. Поскольку травмирующий предмет (пуля, нож) не является стерильным, рекомендуется антибактериальная терапия [189].

4.3.5.2.3. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря

При интраоперационном выявлении повреждений проводится первичное ушивание [227]. Тактика лечения при повреждениях мочевого пузыря, не выявленных во время операции, или внутренних повреждениях зависит от локализации. При внутрибрюшинном разрыве стандартом является хирургическая ревизия с ушиванием дефекта [219]. Если ревизия проводится после ТУР мочевого пузыря, необходимо осмотреть кишечник на предмет повреждения [193]. При внебрюшинном разрыве ревизия требуется только при большой перфорации, осложненной симптоматическим скоплением жидкости. В таких ситуациях необходимо дренировать затек с возможным ушиванием перфорации [228]. Если перфорация мочевого пузыря произошла во время установки синтетического слинга или трансвагинальной системы, следует повторно установить слинг и оставить уретральный катетер на 2–7 дней [229].

4.3.6. Наблюдение

Чтобы избежать повышения внутрипузырного давления и обеспечить нормальное заживление мочевого пузыря, необходимо постоянное дренирование [191, 230]. При консервативном лечении повреждений мочевого пузыря (травматических или после внешнего ятрогенного воздействия) цистогRAFия позволяет оценить заживление мочевого пузыря, и при отсутствии экстравазации контраста можно удалить уретральный катетер [179]. Первую цистогРАФИЮ рекомендуется проводить через 10 дней после повреждения [186]. В случае сохранения экстравазации необходимо выполнить цистоскопию для исключения костных фрагментов в мочевом пузыре, а при их отсутствии повторить цистогРАФИЮ через неделю [179].

После ушивания простых травм у здоровых пациентов катетер можно удалять через 5–10 дней без проведения цистогРАФИИ [230, 231]. При ушивании сложных повреждений (с поражением треугольника, реимплантацией мочеточников) или при наличии факторов риска плохого заживления раны (использование стероидов, плохое питание) рекомендуется контрольная цистогРАФИЯ [186, 230]. При консервативном лечении внутренних ятрогенных вне- и внутрибрюшинных разрывов мочевого пузыря можно удалять уретральный катетер через 5 и 7 дней соответственно [194, 197].

4.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
При сочетании переломов костей таза и макрогематурии отмечается высокая частота повреждения мочевого пузыря	3
ЦистогРАФИЯ является предпочтительным методом диагностики повреждений мочевого пузыря неятрогенного характера и при подозрении на ятрогенную травму в послеоперационном периоде	3
ЦистогРАФИЯ проводится путем ретроградного наполнения мочевого пузыря разбавленным контрастным веществом объемом не менее 300–350 мл. Для исключения травмы мочевого пузыря недостаточно пассивного наполнения мочевого пузыря при пережатии уретрального катетера во время экскреторной фазы КТ или экскреторной урогРАФИИ	3
Риск перфорации мочевого пузыря во время установки трансобтураторного синтетического слинга по поводу стрессового недержания мочи ниже, чем для позадилоного слинга	1a
Консервативное лечение, включая клиническое наблюдение, установку уретрального катетера и антибактериальную профилактику, является стандартом лечения неосложненных внебрюшинных разрывов мочевого пузыря вследствие тупой травмы	3
При внебрюшинных травмах мочевого пузыря с поражением шейки мочевого пузыря, попаданием костных фрагментов в стенку, сопутствующим повреждением прямой кишки или влагалища или ущемлением стенки мочевого пузыря требуется хирургическая ревизия для снижения риска осложнений и времени восстановления	3
При внутрибрюшинных разрывах показана ревизия, поскольку экстравазация мочи в брюшную полость может привести к перитониту, абдоминальному сепсису и смерти	3
При неосложненной внутрибрюшинной травме мочевого пузыря во время эндоскопических вмешательств показано консервативное лечение при отсутствии перитонита и пареза кишечника	3
В случае сложных повреждений (с вовлечением треугольника Льео, необходимости реимплантации мочеточника) или наличия факторов риска нарушения заживления раны (прием стероидов, плохое питание) перед удалением катетера рекомендуется выполнить цистогРАФИЮ	2a

Рекомендации	СР
При наличии макрогематурии и перелома костей таза следует выполнить цистографию	Сильная
При подозрении на ятрогенную травму в послеоперационном периоде необходимо провести цистографию	Сильная
Во время цистографии необходимо активно вводить не менее 300–350 мл разбавленного контрастного вещества	Сильная
Для исключения повреждения мочевого пузыря после установки субуретрального слинга позадилобным доступом необходимо выполнять цистоскопию	Сильная
При неосложненных внебрюшинных перфорациях мочевого пузыря показано консервативное лечение	Слабая
В случае поражения шейки мочевого пузыря и/или сопутствующих повреждений, которые требуют хирургического лечения, показано хирургическое лечение внебрюшинных разрывов мочевого пузыря	Сильная
В случае внутрибрюшинного разрыва стенки мочевого пузыря после тупой травмы проводится срочная ревизия с ушиванием стенки пузыря	Сильная
При небольших, неосложненных внутрибрюшинных перфорациях мочевого пузыря во время эндоскопических вмешательств показано консервативное лечение	Слабая
Для оценки заживления стенки мочевого пузыря после пластики сложных повреждений или при наличии факторов риска плохого заживления раны рекомендуется проводить контрольную цистографию	Сильная

4.4. Травма уретры

4.4.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

4.4.1.1. Травма передней уретры у мужчин

Повреждение бульбозного отдела уретры преимущественно связано с тупой травмой. При этих повреждениях луковица придавливается к лобковому симфизу, что приводит к разрыву уретры [232]. Возможные механизмы включают травму «всадника» или удар в промежность. В 15% случаев повреждения передней уретры сочетаются с переломом полового члена [233, 234]. Проникающие ранения передней уретры встречаются редко и обычно связаны с огнестрельными ранами, ножевыми ранениями, укусом собак, сажанием на кол или ампутацией полового члена [232, 235]. В зависимости от пораженного сегмента проникающие ранения обычно сопровождаются повреждением полового члена, яичек и/или костей таза [216]. Другой редкой причиной повреждения передней уретры является введение инородных тел. Как правило, это наблюдается при аутоэрогенной стимуляции или связано с психиатрическими расстройствами [236].

Ятрогенное повреждение представляет собой наиболее частый тип травмы уретры у мужчин [237]. Встречаемость повреждений уретры при установке уретрального катетера составляет 13,4 на 1000 катетеризаций [238]. Травма может быть связана с созданием ложного хода кончиком катетера, раздутием баллона в уретре или удалением катетера при не полностью сдутом баллоне [238]. Проведение программ обучения катетеризации мочевого пузыря [239, 240] и внедрение протоколов сложной катетеризации [241] позволяют снизить риск осложнений. Предварительные данные свидетельствуют о том, что установка катетера по проводнику или использование безопасного клапана для надувания баллона позволяют предотвратить травму уретры в случае сложной катетеризации [242, 243]. При установке пенильных протезов риск перфорации уретры составляет 0,1–4%. Частота повреждения проксимального отдела уретры выше, чем дистального [244].

4.4.1.2. Повреждения задней уретры у мужчин

Тупые повреждения задней уретры практически всегда связаны с переломом костей таза с разрывом тазового кольца, и риск повышается с увеличением тяжести конфигурации перелома [245]. Такие травмы называются повреждениями уретры, связанными с переломами костей таза [232], и, как правило, связаны с ДТП [246]. С хирургической точки зрения они разделяются на частичные или полные разрывы [245, 246]. При полном разрыве между краями уретры имеется дефект, в котором образуется рубцовая ткань. При этом в рубцовой ткани отсутствует стенка уретры, и любой просвет представляет собой свищевой ход между краями уретры [247]. Травмы шейки мочевого пузыря и ПЖ встречаются редко и преимущественно происходят по передней поверхности шейки и простатического отдела уретры по средней линии [248]. В редких случаях наблюдается полное пересечение шейки мочевого пузыря или отрыв передней части ПЖ [248]. Кроме того, часто встречаются сопутствующие травмы головы, грудной клетки, органов брюшной полости и/или позвоночника (до 66% случаев) [246].

Проникающие ранения таза, промежности или ягодич (преимущественно огнестрельного характера) могут приводить к повреждению задней уретры, но такие случаи в мирное время встречаются крайне редко [245]. Они очень часто сопровождаются другими повреждениями (около 90%), как правило органов брюшной полости [188].

Сопутствующие повреждения при тупой и проникающей травме задней уретры могут представлять угрозу жизни, и от них зависит тактика обследования и лечения [246]. Поздние осложнения повреждений задней уретры включают стриктуры, недержание мочи и ЭД и могут оказывать крайне неблагоприятное влияние на качество жизни [249]. После травматического разрыва задней уретры примерно у 34% пациентов развивается ЭД [250].

Ятрогенные повреждения при трансанальной тотальной мезоректумэктомии встречаются в 1–11% случаев. Как правило, они имеют частичный характер и локализуются в мембранозном отделе уретры [251].

4.4.1.3. Повреждения уретры у женщин

Повреждения уретры во время родов встречаются редко и включают небольшие (пери)уретральные разрывы во время естественного родоразрешения. Основным этиологическим фактором тупой травмы уретры является перелом костей таза [252], однако он встречается реже, чем у мужчин [245]. Данный факт можно объяснить эластичностью влагалища и женской уретры [252], а также, как правило, менее тяжелыми и чаще стабильными переломами костей таза [179, 246]. При нестабильных переломах костей таза у женщин следует сохранять высокую настороженность в отношении травмы уретры [252]. Повреждения уретры у женщин классифицируются на два типа: продольные или частичные (чаще всего) и поперечные или полные [252]. Кроме того, возможны сопутствующие повреждения мочевого пузыря или влагалища; по этой причине у женщин имеется риск развития недержания мочи и уретровлагалищных свищей [246, 252].

Установка синтетического слинга для лечения стрессового недержания мочи осложняется повреждением уретры в 0,2–2,5% случаев [253] и является важной причиной ятрогенной травмы уретры.

4.4.2. Диагностика

4.4.2.1. Клинические признаки

Основным признаком повреждения уретры является наличие крови в меатусе, хотя ее отсутствие не исключает травму [179, 246]. Другим классическим признаком является невозможность осуществить мочеиспускание (при пальпации наполненного мочевого пузыря), которая часто наблюдается при полном разрыве уретры [246, 247]. При неполном разрыве имеется гематурия и боль при мочеиспускании. Экстравазация мочи и кровотечение могут приводить к отеку и кровоподтекам в мошонке, половом члене и/или промежности в зависимости от локализации и степени повреждения. Эти симптомы могут появляться позже (>1 часа) [247].

Для исключения повреждения прямой кишки (до 5% случаев) всегда необходимо проводить пальцевое исследование, при котором можно определить высокое положение ПЖ, хотя оно является недостоверным признаком [179, 247]. Пропущенное повреждение прямой кишки может приводить к серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода. О травме прямой кишки может свидетельствовать кровь на перчатке и/или пальпируемый разрыв [179]. Другим признаком повреждения уретры является трудность или невозможность катетеризации [179, 249].

На повреждение уретры у женщин указывает сочетание перелома таза и крови в области входа во влагалище, повреждение влагалища, гематурия, уретроррагия, отек губ, острая задержка мочеиспускания или трудности при катетеризации [179, 249]. Для оценки травмы влагалища проводится пальцевое исследование [179, 249].

4.4.2.2. Восходящая уретрография

Восходящая уретрография является стандартным методом диагностики повреждений уретры у мужчин в остром периоде [179, 254]. Она проводится путем введения в меатус 20–30 мл контрастного вещества через катетер Фолея и сдавливания меатуса раздутым в ладьевидной ямке баллоном. Снимок выполняют в косом положении под углом 30°. При переломе костей таза необходимо смещать на 30° сам аппарат, а не пациента [246]. При нестабильном состоянии следует отложить восходящую уретрографию до его стабилизации [179, 188].

Патогномоничным признаком является любая экстравазация контраста за пределы уретры [247]. Обычная картина неполного разрыва включает экстравазацию контраста из уретры на фоне заполнения мочевого пузыря. При полном разрыве наблюдается массивная экстравазация

без наполнения мочевого пузыря [246]. Хотя уретрограмма позволяет определить локализацию повреждения (передняя или задняя уретра), не во всех случаях можно дифференцировать полный и частичный разрыв [246, 255]. По этой причине любая классификация на основе восходящей уретрографии является недостоверной [246, 255]. У женщин короткая уретра и отек вульвы делают выполнение адекватной уретрографии практически невозможным [256].

Перед отсроченным лечением стандартом является комбинация восходящей уретрографии и антеградной цистоуретрографии для оценки локализации и выраженности сужения уретры, а также состоятельности шейки мочевого пузыря [246].

4.4.2.3. Уретроцистоскопия

Гибкая цистоскопия является методом диагностики повреждений уретры в остром периоде и позволяет дифференцировать полный и неполный разрыв [254]. При подозрении на травму уретры, связанную с переломом полового члена, рекомендуется выполнять гибкую цистоскопию вместо восходящей уретрографии, поскольку последняя часто дает ложноотрицательные результаты [257, 258]. У женщин, у которых короткая уретра не дает возможности провести рентгенологическое исследование, методами выбора являются уретроцистоскопия и вагиноскопия [179, 252]. Если перед реконструкцией при микционной цистоуретрографии не удастся оценить состоятельность шейки мочевого пузыря, рекомендуется выполнить цистоскопию надлобковым доступом [246].

4.4.2.4. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография

В остром периоде УЗИ применяют для установки троакарной цистостомы [246]. При сложных повреждениях уретры, связанных с переломом костей таза, МРТ уретры дает ценную диагностическую информацию, которая помогает выбрать правильную стратегию лечения [259], включая точную оценку длины дистракционного дефекта, степень смещения ПЖ и наличие/отсутствие ложного хода [259].

4.4.3. Тактика лечения

4.4.3.1. Травма передней уретры у мужчин

4.4.3.1.1. Ранняя ревизия и реконструкция уретры

При повреждениях, связанных с переломом полового члена [260], и проникающих ранениях, не угрожающих жизни [249], показана ранняя ревизия. При небольших разрывах проводится простое ушивание [234]. В случае полных разрывов без потери большого количества тканей показана резекция с концевым анастомозом [234, 325]. После ранней реконструкции уретры у пациентов с переломом полового члена частота стриктур составляет 2% [260]. При более протяженных дефектах или риске инфицирования (например, укушенных ранах) выполняется марсупиализация уретры с этапной уретропластикой [254]. При проникающих ранениях показана пери- и послеоперационная антибактериальная терапия [261].

При тупых повреждениях уретры проводится экстренная уретропластика. Отдаленные показатели (проходимость, эректильная функция) у пациентов, которым проводится ранняя уретропластика, не отличаются от показателей при установке цистостомы и отсроченной уретропластике [262]. Основным преимуществом ранней уретропластики является уменьшение интервала времени до восстановления мочеиспускания с 2–6 месяцев до 3 недель (в среднем) [262, 263]. Ушиб и гематома губчатого тела осложняют раннюю уретропластику, поэтому ее должен выполнять только опытный хирург [263].

В случае перфорации дистального отдела уретры во время установки пенильных протезов необходимо ушить уретру на уретральном катетере. Имплантация протезов проводится вторым этапом [264].

4.4.3.1.2. Деривация мочи

Тупые повреждения передней уретры связаны с контузией губчатого тела, которая затрудняет оценку границ резекции уретры в остром периоде. По этой причине целесообразно выполнить деривацию мочи, варианты которой включают установку цистостомы или (попытку) ранней эндоскопической реканализации путем катетеризации уретры [254]. В литературе представлены противоречивые данные по превосходству какого-либо из методов [262, 263, 265]. Деривация мочи при частичном и полном разрыве уретры осуществляется в течение одной-двух и трех недель соответственно [254, 265]. В обзоре 49 китайских исследований (n = 1015) эффективность эндоскопического сопоставления после тупой травмы передней уретры составила 57% (диапазон 0–100%) [262]. Силь-

ные различия по эффективности, вероятнее всего, связаны с включением пациентов с неполными и полными разрывами, поскольку в обзоре не проводился анализ подгрупп. При полном разрыве маловероятно, что деривация мочи позволит добиться сохранения проходимости уретры (показатели 0–25%) [263, 265].

При ятрогенных или угрожающих жизни проникающих ранениях варианты лечения включают установку уретрального катетера или цистостомы [249, 266]. При повреждениях уретры легкой степени и контузии уретры деривация мочи не требуется [3].

4.4.3.2. Травма задней уретры у мужчин

4.4.3.2.1. Экстренные мероприятия

Поскольку повреждения задней уретры, как правило, связаны с другими тяжелыми травмами, абсолютный приоритет имеют реанимационные мероприятия с экстренной хирургической ревизией [246]. Сопутствующие повреждения, требующие ревизии, особенно часто наблюдаются при проникающих ранениях [188, 267]. Хотя в первые часы после травмы не обязательно выполнять отведение мочи [247], ранняя деривация предпочтительна по трем основным причинам:

- оценка диуреза, поскольку он является важным показателем состояния гемодинамики и функции почек;
- лечение симптоматической задержки мочи, если пациент находится в сознании;
- минимизация экстравазации мочи и ее вторичных осложнений, например инфекции и фиброза [246].

В экстренной ситуации установка цистостомы всегда является хорошим решением [247, 267]. Тем не менее в ряде случаев она сопровождается риском, особенно у нестабильных пациентов при смещении мочевого пузыря тазовой гематомой или вследствие плохого наполнения мочевого пузыря из-за гемодинамического шока или его сопутствующего повреждения. В таких случаях опытный специалист проводит попытку катетеризации уретры. Крайне маловероятно, что при аккуратном проведении уретрального катетера можно нанести дополнительную травму [246]. Если имеются сложности при катетеризации, необходимо установить троакарную цистостому под контролем УЗИ или визуальным контролем, например во время лапаротомии, выполняемой по поводу сопутствующих повреждений [246]. Установка цистостомы не повышает риск инфекционных осложнений у пациентов, которым проводится внутренняя фиксация для стабилизации перелома костей [268]. Таким образом, гипотеза о более высоком риске инфицирования ортопедических конструкций и необходимости их последующего удаления не имеет доказательств [268].

4.4.3.2.2. Раннее лечение (до 6 недель после травмы)

При частичных разрывах задней уретры необходимо установить цистостому или уретральный катетер, поскольку они могут заживать без выраженного рубцевания или обструкции [247, 249]. При установке цистостомы в случае полного разрыва облитерация уретры практически неизбежна [247, 249]. Во избежание облитерации и длительного периода установки цистостомы до выполнения реконструкции можно ушить концы уретры или сопоставить края уретры на уретральном катетере (реканализация).

4.4.3.2.2.1. Экстренная уретропластика

Экстренная уретропластика со сшиванием концов уретры технически затруднительна вследствие плохой визуализации и невозможности точно оценить степень разрыва уретры из-за выраженного отека и кровоподтеков. Это может привести к избыточному иссечению тканей. Другой проблемой является риск неконтролируемого кровотечения (в среднем 3 литра) после вскрытия тазовой гематомы [246]. Из-за крайне высоких показателей эректильной дисфункции (ЭД; 23%), недержания мочи (14%) и образования стриктур (54%) не рекомендуется проводить уретропластику в течение 48 часов после травмы [246].

4.4.3.2.2.2. Срочная уретропластика

Срочная уретропластика проводится в сроки от 2 дней до 6 недель после травмы при стабильном состоянии больного и коротком дистракционном дефекте, если промежность мягкая и пациент может принимать литотомическое положение [269, 270]. Срочная уретропластика позволяет избежать длительной установки цистостомы и связанного с ней дискомфорта и осложнений [269, 270]. Поскольку результаты (осложнения, рецидив стриктуры, недержание мочи и ЭД) сопоставимы с от-

сроченной уретропластикой [270–272], в случае соответствия всем критериям можно выполнять срочную уретропластику.

Разрывы (при тупой или проникающей травме) шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры представляют собой отдельную проблему: они никогда не заживают самостоятельно, вызывают очаговую кавитацию (и источник инфекции) и сопровождаются травмой внутреннего сфинктера (с риском недержания мочи) [248]. В таких случаях показана реконструкция в максимально ранние сроки [249, 255, 267]. При проникающих ранениях с тяжелым повреждением ПЖ необходимо выполнить простатэктомию с сохранением шейки мочевого пузыря [267].

4.4.3.2.2.3. Срочная реканализация

Раннюю реканализацию можно выполнить при стабильном состоянии пациента во время ревизии по другим показаниям или в виде самостоятельного вмешательства при отсутствии других повреждений [188, 273]. При частичном надрыве уретры реканализация с установкой уретрального катетера позволяет избежать экстравазации мочи в окружающие ткани и уменьшить воспалительный процесс. При полном разрыве целью реканализации является скорее коррекция тяжелых дистракционных дефектов, чем профилактика стриктуры [249, 274].

Реканализацию можно выполнить открытым или эндоскопическим доступом [274, 275]. Эндоскопическая реканализация выглядит предпочтительнее, поскольку носит малоинвазивный характер и проводится под визуальным контролем [262]. Используя гибкий/ригидный цистоскоп и двухплоскостную флюороскопию, необходимо провести в мочевой пузырь струну-проводник, по которой устанавливается уретральный катетер. В ряде случаев можно использовать два цистоскопа: один проводится ретроградно (через уретру), второй – антеградно (надлобковым доступом через шейку мочевого пузыря) [246]. Длительность катетеризации в различных публикациях варьирует от 3 недель при частичном разрыве до 6 недель при полном разрыве с выполнением микционной цистоуретрографии после удаления катетера [246]. Важно избегать натяжения баллона катетера Фолея, поскольку он может повредить оставшийся сфинктерный механизм шейки мочевого пузыря [246].

При современных эндоскопических подходах частота развития стриктур после реканализации снижается до 44–49% [274, 275] по сравнению с 89–94% в случае установки цистостомы [275, 276]. В литературе отсутствуют данные о повышении риска недержания мочи (4,7–5,8% или ЭД (16,7–20,5%) после ранней реканализации уретры [275, 276].

Другим потенциальным преимуществом ранней реканализации является то, что при формировании стриктуры она будет короче и будет проще восстановить проходимость уретры. При коротких стриктурах без облитерации можно попробовать внутреннюю оптическую уретротомию. Эндоскопическое лечение эффективно примерно в 50% случаев при развитии стриктуры уретры после эндоскопической реканализации [274]. При этом повторные эндоскопические вмешательства при рецидиве стриктуры могут увеличить время до реконструкции и повысить риск осложнений (ложный ход, абсцесс) [277, 278]. В этой связи при развитии стриктуры после эндоскопической реканализации не рекомендуется выполнять повторное эндоскопическое лечение. В таких случаях показана уретропластика.

По данным Koraitim и соавт., ранняя (открытая) реканализация позволяет получить более короткую стриктуру с тенденцией к технически более простому выделению уретры во время последующей уретропластики [279]. С другой стороны, в исследовании Tausch и соавт. длина стриктуры после эндоскопической реканализации была сопоставима с таковой после установки цистостомы; кроме того, при уретропластике не было никаких преимуществ [277]. Таким образом, эффективность реканализации ставится под большое сомнение. В литературе представлены противоречивые данные о том, как влияет неудачная ранняя реканализация на эффективность последующей уретропластики [246].

Вариации показателей недержания мочи, ЭД и рецидива стриктур можно объяснить разными критериями отбора (тяжелая/менее тяжелая травма), сочетанием частичных и полных разрывов и различной длительностью наблюдения. Кроме того, данные различия затрудняют сравнение с другими методами лечения, в частности уретропластикой [179, 274].

4.4.3.2.3. Отсроченная уретропластика (более чем через 3 месяца после травмы)

Отсроченная уретропластика является стандартом лечения [13, 14]. В случае полного разрыва и установки цистостомы на три месяца облитерация уретры практически неизбежна [247]. При облитерации уретры эндоскопическое лечение неэффективно [246]. После трех месяцев установки

цистостомы тазовые гематомы практически всегда рассасываются, ПЖ занимает нормальное положение, заканчивается образование рубцовой ткани [269], состояние пациента стабилизируется, и он может занимать литотомическое положение [254, 269]. При проникающих ранениях задней уретры угрожающие жизни сопутствующие повреждения, как правило, препятствуют первичному ушиванию мембранозного отдела уретры. В таких случаях рекомендуется установка цистостомы с отсроченной уретропластикой [17, 25, 26]. Методом выбора является резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом, а в редких случаях при сопутствующей травме шейки мочевого пузыря или уретроректальном свище требуется уретропластика через комбинированный брюшно-промежностный доступ [280].

Общая эффективность отсроченной уретропластики составляет 86% [246]. Операция не оказывает влияния на эректильную функцию [281], однако у небольшого числа пациентов (<7%) после операции развивается ЭД, а у 6–20% мужчин, напротив, восстанавливается эректильная функция [246]. Недержание мочи является редким осложнением отсроченной уретропластики (около 5%) и обычно связано с несостоятельностью шейки мочевого пузыря [246]. Оценка сексуальной функции и определение показаний к хирургическому лечению (установке протезов) должны проводиться через два года после травмы, поскольку в течение этого периода времени эректильная функция может восстановиться [255, 282].

4.4.3.2.4. Ятрогенные повреждения задней уретры

В небольшой серии наблюдений описано ушивание уретры промежностным доступом при повреждении во время трансанальной тотальной мезоректумэктомии ($n = 32$). При этом у 26% пациентов развились осложнения, включая стриктуры уретры, несостоятельность швов, ректо-уретральный свищ и прямокишечно-промежностный свищ. В литературе отсутствуют данные по другим методам лечения [251].

4.4.3.3. Повреждения уретры у женщин

Неотложные мероприятия при травме уретры у женщин, связанной с переломом костей таза, не отличаются от таковых у мужчин (раздел 4.4.3.2.1). Тем не менее последующая тактика отличается. Возможны следующие варианты лечения [252]:

- ранняя реканализация связана с высокой частотой стриктур и свищей;
- реконструкция (не позднее 7 дней) связана с самой низкой частотой осложнений; предпочтительна только при стабильной гемодинамике [249, 252];
- поздняя реконструкция (через 7 дней и более) часто требует сложной абдоминальной или комбинированной уретропластики вагинально-абдоминальным доступом с повышенным риском недержания мочи и стеноза влагалища.

Доступ (вагинальный, абдоминальный или комбинированный) при ранней реконструкции зависит от локализации повреждения [252]. При разрыве проксимального и среднего отделов уретры показаны срочная ревизия и первичный анастомоз позадилоном и вагинальным доступом соответственно, с первичным ушиванием концов или разрыва уретры. Одновременно вагинальным доступом можно ушить повреждение влагалища (двухрядным швом) [252]. При травме дистального отдела уретры можно не проводить лечение, поскольку она не нарушает сфинктерный механизм, однако при повреждении влагалища требуется его ушивание. В таких случаях развивается гипоспадия [179, 256]. В случае повреждения уретры во время установки синтетического слинга показана одномоментная пластика уретры и остановка слинговой операции [253].

Таблица 4.4.1. Частота осложнений при различной тактике лечения травм уретры у женщин, связанных с переломом костей таза [252]

Тип пластики	Стриктуры, %	Свищи, %	Недержание мочи, %	Стеноз влагалища, %	Необходимость длительной деривации мочи, %
Ранняя реканализация уретры	59	13	0	0	0
Ранняя уретропластика	3	6	9	0	3
Отсроченная уретропластика	3	4	31	4	7

4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы уретры

Резюме по данным литературы	УД
Проведение программ обучения катетеризации мочевого пузыря позволяет значительно снизить риск осложнений	2b
У мужчин повреждение уретры диагностируется при наличии экстравазации контраста на уретрографии или выявлении повреждения слизистой при уретроцистоскопии	3
В отличие от уретроцистоскопии при микционной цистоуретрографии повреждение уретры у женщин пропускается примерно в 50% случаев	3
При ятрогенном повреждении уретры методом выбора является установка уретрального катетера или цистостомы	3
Деривация мочи (цистостома или уретральный катетер) у пациентов с тупой травмой передней уретры связана с удовлетворительными показателями реканализации просвета	3
В случае полного разрыва передней уретры деривация мочи не позволяет добиться реканализации, а ранняя уретропластика имеет сопоставимую эффективность с отсроченной. Основным преимуществом ранней уретропластики является уменьшение интервала времени до восстановления мочеиспускания	3
При угрожающих жизни повреждениях у мужчин травма уретры, связанная с переломом костей таза, не имеет приоритета в лечении и на первом этапе достаточно установить уретральный катетер или цистостому	3
После ранней эндоскопической реканализации частота стриктур снижается до 44–49% без повышения риска недержания мочи или ЭД	3
Повторные эндоскопические операции в случае неэффективности реканализации уретры удлиняют время до радикального лечения и повышают вероятность осложнений	3
При неполных повреждениях задней уретры достаточно установить уретральный катетер или цистостому, поскольку в таких случаях не всегда образуются выраженные рубцы или обструкция	3
Экстренная уретропластика (<48 часов) при травме уретры у мужчин, вызванной переломом костей таза, связана с более высокими показателями стриктур, недержания мочи и ЭД по сравнению с отсроченной уретропластикой	3
Ранняя уретропластика (в сроки от двух дней до шести недель) в отдельных случаях травмы уретры у мужчин, связанной с переломом костей таза, сравнима с отсроченной уретропластикой по показателям стриктур, недержания мочи и ЭД	3
При полном разрыве уретры, связанном с переломом костей таза у мужчин, после установки цистостомы в 86% случаев не развиваются стриктура уретры, ЭД и недержание мочи	2a
Ранняя реконструкция уретры после травмы уретры у женщин, вызванной переломом костей таза, связана с наименьшим риском осложнений	3

Рекомендации	СР
Необходимо проводить обучение для снижения риска травматичной катетеризации	Сильная
При повреждении уретры у мужчин показана уретроцистоскопия гибким эндоскопом и/или ретроградная уретрография	Сильная
При повреждении уретры у женщин показана уретроцистоскопия и вагиноскопия	Сильная
При ятрогенных повреждениях передней уретры показана установка уретрального катетера или цистостомы	Слабая
При неполном разрыве передней уретры вследствие тупой травмы необходимо установить уретральный катетер или цистостому	Сильная
При полном разрыве передней уретры у мужчин в результате тупой травмы показана ранняя уретропластика, если хирург обладает достаточным опытом. В противном случае необходимо установить цистостому и выполнить отсроченную уретропластику	Слабая
Пациентам с травмой уретры, связанной с переломом костей таза, и нестабильной гемодинамикой показана установка уретрального катетера или цистостомы	Сильная
При повреждении уретры у мужчин, связанном с переломом костей таза, по возможности рекомендуется ранняя эндоскопическая реканализация	Слабая
В случае неэффективности эндоскопической реканализации уретры при травме, связанной с переломом костей таза, повторные эндоскопические вмешательства не показаны	Сильная
При частичных разрывах задней уретры необходимо установить уретральный катетер или цистостому	Сильная
При травме уретры у мужчин, связанной с переломом костей таза, не показана экстренная уретропластика (<48 часов)	Сильная
При полном разрыве уретры у мужчин, связанном с переломом костей таза, в отдельных случаях показана срочная уретропластика в сроки от двух дней до шести недель (стабильное состояние, короткий дефект, мягкая промежность, возможность укладки в литотомическое положение)	Слабая
При полном разрыве задней уретры у мужчин, связанном с переломом костей таза, необходимо установить цистостому с отсроченным выполнением уретропластики (не ранее чем через 3 месяца)	Сильная
При травме уретры у женщин, связанной с переломом костей таза, показана срочная реконструкция или реканализация уретры	Сильная

4.4.5. Алгоритмы лечения

Алгоритмы лечения повреждений передней и задней уретры у мужчин



Рис. 4.4.1. Лечение травмы передней уретры у мужчин

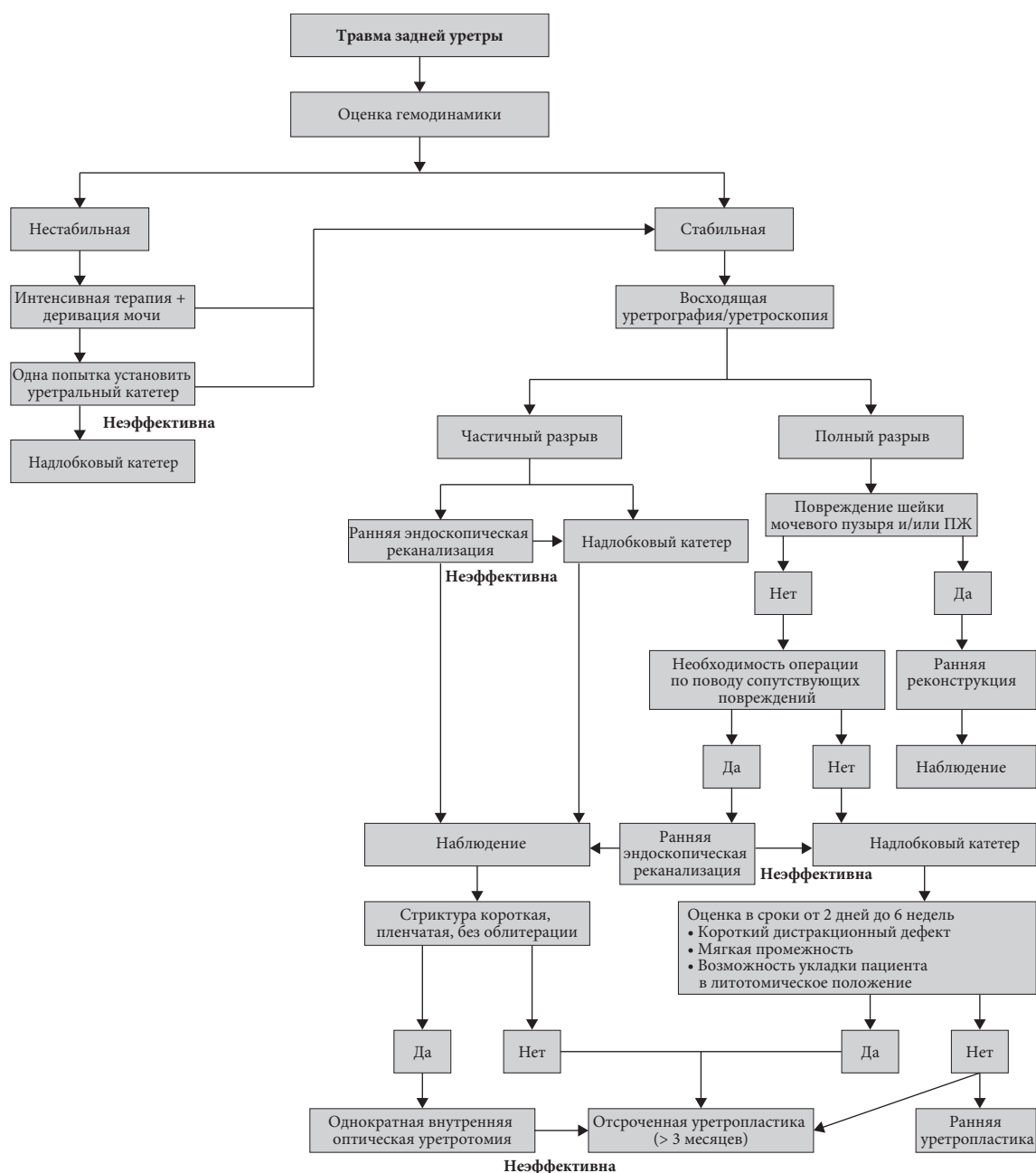


Рис. 4.4.2. Лечение травмы задней уретры у мужчин

4.5. Травма половых органов

4.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Повреждения наружных половых органов встречается в 33–66% случаев урологических травм [283]. Они намного чаще наблюдаются у мужчин, чем у женщин, особенно в возрасте 15–40 лет. Это связано с анатомическими различиями, повышенной частотой ДТП, занятием силовыми видами спорта, участием в войнах и бытовых конфликтах [284]. У женщин при тупой травме выше риск повреждения соседних органов (мочевого пузыря, уретры, влагалища, прямой кишки и кишечника), чем у мужчин.

Повреждения половых органов, как правило, связаны с тупой травмой (80%). У мужчин травма обычно происходит с одной стороны, а двустороннее поражение мошонки или яичек наблюдается всего в 1% случаев [285]. Любой контактный вид спорта без использования необходимого защитного инструментария связан с риском травмы половых органов. Езда по пересеченной местности на велосипеде и мотоцикле (особенно на мотоциклах с бензиновым двигателем), регби, футбол и хоккей относятся к тем видам спорта, при которых чаще всего происходит тупая травма яичка [286–289]. Проникающие повреждения чаще всего вызваны огнестрельными ранениями (75,8%) и как правило требуют хирургического лечения [290, 291].

Во время полового акта может произойти травма половых органов, с самым высоким риском у мужчин молодого возраста. Основные виды включают перелом полового члена, странгуля-

цию и некроз, а также попадание инородных тел в уретру и мочевого пузыря при занятии аутоэротизмом [292, 293].

Наиболее важной и частой причиной тупой травмы полового члена является перелом. По данным последнего метаанализа травм полового члена, наиболее распространенные причины включают половой акт, ритуал под названием «Taqaandan» (в переводе означает «щелчок»), мастурбацию и перевороты в постели в 46, 21, 18 и 8,2% случаев соответственно [294]. Самым частым механизмом повреждения является выпадение полового члена из влагалища и удар о лобковый симфиз или промежность. В 60% случаев перелом происходит во время добровольного полового акта [296], и как правило в определенных позициях [297]. Перелом полового члена проявляется разрывом белочной оболочки кавернозных тел и в 10–22% случаев сочетается с подкожной гематомой и повреждением губчатого тела или уретры [298–300]. Травма половых органов часто происходит при сексуальном насилии (42%) [301].

Хотя укусы животных встречаются часто, они редко затрагивают наружные половые органы. Несмотря на обычно небольшой размер раны, имеется риск раневой инфекции.

Огнестрельные ранения наружных половых органов встречаются относительно редко и, как правило, не представляют угрозу жизни. Тем не менее они могут оказывать значительное влияние на качество жизни. Около 40–60% проникающих ранений органов мочеполовой системы вовлекают наружные половые органы [302, 303], из которых огнестрельные ранения составляют 35% [285]. В серии повреждений в военное время в большинстве случаев причиной ранения было срабатывание самодельных взрывных устройств и других взрывчатых веществ, с небольшим процентом огнестрельных ранений [304]. У мужчин и женщин проникающие ранения половых органов в 70% случаев сочетаются с другими повреждениями. При проникающих ранениях мошонки оба яичка поражаются в 30% случаев по сравнению с 1% при тупых травмах [285, 305]. У пациентов с психическими расстройствами и транссексуалов описано членовредительство [306]. Изолированные ожоги половых органов встречаются редко, и у взрослых они, как правило, связаны с промышленными пожарами или воздействием химических веществ [307]. Пирсинг половых органов повышает риск непреднамеренной травмы у лиц обоих полов [308].

Травматическая дислокация яичка встречается редко. Чаще всего она наблюдается после ДТП [309–312]. В 25% случаев описано двустороннее смещение [310]. При прямой тупой травме мошонки частота разрыва яичка составляет около 50% [313, 314]. Он может происходить при сильной, травматической компрессии яичка по отношению к нижней ветви лобковой кости или лобковому симфизу, что приводит к разрыву белочной оболочки. Для разрыва яичка необходима сила около 50 кг [315]. Большинство повреждений полового члена с отрывом и ампутацией наносятся самому себе, но в ряде случаев они связаны с производственной травмой или насилием.

Повреждения женских половых органов могут возникать во время добровольного полового акта. До 35% всех травм половых органов происходят во время первого полового контакта. Чаще всего наблюдаются разрывы слизистой [316]. В литературе опубликовано мало случаев тупой травмы вульвы, и обычно она сопровождается большой гематомой. Частота травматических гематом вульвы после естественного родоразрешения составляет 1 на 310 [317]. Гематома вульвы тесно связана с риском сопутствующих повреждений влагалища, органов таза и брюшной полости [318, 319]. Тупая травма вульвы и влагалища в 30% случаев сочетается с травмой таза, в 25% случаев развивается после нормального полового акта, в 20% – после сексуального насилия и еще в 15% случаев сопровождается другой тупой травмой [320].

4.5.2. Диагностика

4.5.2.1. Сбор анамнеза и физикальное исследование

Перелом полового члена сопровождается внезапным хрустом или треском, болью и мгновенным расслаблением полового члена. После перелома вследствие нарастающей гематомы быстро развивается локальный отек ствола полового члена [233]. Кровотечение может распространяться вдоль фасциальных слоев полового члена и переходить на нижние отделы передней брюшной стенки, если произошел разрыв фасции Бака. В ряде случаев можно пропальпировать место разрыва белочной оболочки. Менее тяжелые повреждения, как правило, не сопровождаются расслаблением полового члена, поэтому их можно дифференцировать от перелома [294].

Разрыв яичка проявляется резкой болью, тошнотой, рвотой и в ряде случаев потерей сознания. Травмированная половина мошонки болезненна, отечна, на коже определяются кровоподтеки. Как правило, яичко трудно пальпируется. Тупая травма вульвы или промежности может сопровождаться кровотечением, болью и нарушениями мочеиспускания, вследствие чего обычно показана катетеризация мочевого пузыря.

При травме половых органов необходимо выполнить общий анализ мочи. При макро- и микрогематурии у мужчин показана восходящая уретрография. У женщин для исключения повреждения уретры и мочевого пузыря рекомендуется гибкая или ригидная цистоскопия [318, 320]. При травме половых органов у женщин и наличии крови в области входа во влагалище показано обследование у гинеколога для исключения повреждения влагалища [318].

4.5.3. Методы визуализации

В сомнительных случаях при подозрении на перелом полового члена кавернозография, УЗИ или МРТ [294, 321-323] позволяют определить локализацию разрыва белочной оболочки [324] или подтвердить отсутствие ее повреждения. МРТ превосходит УЗИ в диагностике перелома полового члена [325]. При подозрении на сопутствующую травму уретры рекомендуется следовать алгоритму, представленному в разделе 4.4.

Для диагностики внутри- и/или внеяичковой гематомы, контузии или разрыва яичка необходимо выполнить УЗИ [314, 326-334]. В литературе представлены противоречивые данные по сравнительной информативности УЗИ и физикального исследования. В ряде публикаций описана специфичность метода до 98,6% [335]. Выявление неоднородной эхоструктуры паренхимы яичка с отсутствием четких контуров имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике разрыва [325]. В других работах показана низкая специфичность (78%) и чувствительность (28%) в дифференциации между разрывом яичка и гематоцеле, с диагностической точностью не более 56% [327]. Дуплексное УЗИ позволяет получить важную информацию по кровоснабжению яичка. При неубедительных данных УЗИ можно выполнить КТ или МРТ [336], но эти методы не повышают частоту выявления разрыва яичка.

4.5.4. Лечение

4.5.4.1. Укусы животных

Местное лечение зависит от степени повреждения тканей. При выборе антибиотика следует учитывать локальные показатели резистентности [337-339]. Риск бешенства зависит от географического положения, типа животного, характера раны и механизма атаки (провоцированная/спонтанная). Пациентам пожилого возраста и при наличии иммуносупрессии рекомендуется вводить человеческий иммуноглобулин и человеческую диплоидную клеточную вакцину [340, 341].

4.5.4.2. Человеческие укусы

Кроме ухода за раной следует учитывать, что при укусе может произойти передача вирусных инфекций. При необходимости пациентам предлагают вакцину против вируса гепатита В/иммуноглобулины и/или постконтактную профилактику против вируса иммунодефицита человека. Для более подробной информации смотрите рекомендации по лечению человеческих укусов [342].

4.5.4.3. Тупая травма полового члена

Тупая травма полового члена в расслабленном состоянии обычно не приводит к повреждению белочной оболочки. Подкожная гематома после полового акта без разрыва белочной оболочки кавернозных тел не требует хирургического вмешательства. В таких случаях рекомендуется использовать нестероидные противовоспалительные препараты и местно прикладывать холод [343].

4.5.4.4. Перелом полового члена

Толщина белочной оболочки в расслабленном состоянии составляет около 2 мм, а при эрекции снижается до 0,25–0,5 мм, в связи с чем она становится более уязвимой к травматическому повреждению [335, 344]. При выявлении перелома полового члена показано хирургическое вмешательство с ушиванием белочной оболочки, поскольку оно связано с минимальной частотой отдаленных осложнений и не оказывает негативного влияния на психологическое состояние больного [345]. Как правило, проводится круговой разрез, выполненный проксимальнее венечной борозды, который позволяет полностью оголить половой член. В настоящее время чаще используется продольный разрез, расположенный в зоне перелома, или вентральный продольный разрез [257]. Авторы систематического обзора по лечению пациентов с переломом полового члена пришли к выводу, что реконструкцию следует проводить в течение 24 часов [346]; однако не следует отказываться в хирургическом лечении при более позднем обращении [297]. Для более точного определения локализации перелома перед разрезом можно выполнить гибкую цистоскопию при подозрении на травму уретры или ее подтверждении [233]. Белочную оболочку ушивают рассасывающейся нитью.

4.5.4.5. Проникающие ранения полового члена

При небольшой поверхностной травме и интактной фасции Бака рекомендуется консервативное лечение [302]. При тяжелых проникающих ранениях показаны хирургическая ревизия и удаление некротических тканей. Даже при обширной травме первичное сопоставление позволяет достичь приемлемого заживления благодаря прекрасному кровоснабжению ткани полового члена [306].

Принципы лечения включают удаление девитализированных тканей, максимальное сохранение оставшихся участков, гемостаз, отведение мочи по показаниям и удаление инородных тел. При сомнительной жизнеспособности тканей их оставляют до последующей реконструктивной операции. Если необходима отсроченная пластика, она проводится через 4–6 недель после травмы, в зависимости от типа и степени повреждения.

Хирургический подход зависит от локализации и степени повреждения, но субкоронарный разрез со смещением крайней плоти в дистальном направлении, как правило, обеспечивает хороший доступ. После тщательного промывания раны необходимо ушить дефект белочной оболочки. При значительном дефекте можно выполнить одномоментную или отсроченную пластику заплаты (аутологичной подкожной веной бедра или ксенографтом).

Эластичность кожи половых органов обычно позволяет заместить достаточное количество потерянной кожи полового члена, однако при обширном дефекте кожи лечение становится более затруднительным. При выборе ткани для реконструкции следует учитывать, что она должна хорошо покрывать дефект и подходить для пластики. Расщепленные кожные лоскуты обеспечивают хорошее покрытие, их удобно выкраивать, и они обладают хорошей воспроизводимостью и надежностью. Поскольку они сильнее сморщиваются, чем полнослойные, не рекомендуется их использовать на стволе полового члена. Для снижения риска сморщивания следует применять кожные лоскуты толщиной не менее 0,4 мм [306]. Полнослойные кожные лоскуты на коже полового члена обеспечивают меньшее искривление, удовлетворительный косметический результат и устойчивость к травме во время полового акта [343]. В качестве донорского участка можно выбрать живот, ягодичную область, бедра или подмышечную область, в зависимости от предпочтений хирурга и характера повреждения. При обширном поражении более глубоких тканей или планировании в последующем имплантации протезов рекомендуется использовать кожные лоскуты, учитывая их хорошее кровоснабжение.

4.5.4.6. Повреждения с отрывом и ампутацией полового члена

Раннее лечение включает интенсивную терапию и подготовку к хирургической реимплантации полового члена, если он сохранен и несильно поврежден. Всем пациентам рекомендуется проводить реимплантацию в течение 24 часов [347].

Ампутированный половой член следует промыть в стерильном физиологическом растворе, покрыть марлей, смоченной в физиологическом растворе, положить в стерильный пакет и опустить в ледяную воду. Он не должен напрямую контактировать со льдом. Вокруг культи полового члена необходимо положить давящую повязку или турникет для предотвращения большой кровопотери. Макрохирургическое сопоставление связано с более высокой частотой стриктур уретры и более выраженным снижением чувствительности [348]. При использовании операционного микроскопа можно вначале сопоставить и сшить кавернозные тела и уретру. После этого выполняется анастомоз между дорсальными артериями полового члена, дорсальной веной и дорсальным нервом. Размер кавернозных артерий обычно слишком мал, чтобы наложить анастомоз. Фасцию и кожу ушивают послойно, после чего устанавливают уретральный катетер и цистостому [349].

Если не удастся найти ампутированный половой член или его невозможно имплантировать, необходимо ушить культю, как это делают при резекции полового члена. В последующем можно выполнить удлинение полового члена (пересечение поддерживающей связки и пластика V-Y, формирование псевдоголовки расщепленным кожным трансплантатом и т.д.). В ряде случаев при наличии очень небольшой или нефункциональной культи необходимо провести отсроченные реконструктивные вмешательства, например фаллопластику (лобковым или лучевым лоскутом) [347].

4.5.4.7. Дислокация яичка

Различают подкожную дислокацию с эпифасциальным смещением яичка и внутреннюю дислокацию. Во втором случае яичко может располагаться в наружном паховом кольце, паховом канале или брюшной полости. При травматической дислокации проводится мануальная репозиция яичка с вторичной орхипексией. Если не удастся выполнить первичную мануальную репозицию, показана экстренная орхипексия.

4.5.4.8. Гематоцеле

Если размер гематоцеле меньше, чем три размера контралатерального яичка, рекомендуется консервативное лечение [327]. При большом гематоцеле нехирургическое лечение, как правило, неэффективно и часто проводится отсроченное вмешательство (>3 дней). При консервативном ведении гематоцеле большого размера частота орхэктомии выше, чем у пациентов, которым проводится ранняя ревизия, даже при отсутствии разрыва яичка [285, 306, 313, 351, 352]. Раннее хирургическое вмешательство позволяет сохранить яичко более чем в 90% случаев, а при отсроченной операции 45–55% пациентов проводится орхэктомия [313]. Кроме того, консервативное лечение связано с более длительной госпитализацией. По этой причине при большом размере гематоцеле следует проводить ревизию, вне зависимости от наличия контузии или разрыва яичка. При операции необходимо по крайней мере удалить сгустки крови из мешка влагалищной оболочки для уменьшения болевого синдрома и ускорения заживления.

4.5.4.9. Разрыв яичка

Если инструментальные методы не позволяют достоверно исключить разрыв яичка, рекомендуется проводить ревизию. При операции следует эвакуировать сгустки крови и гематому, иссечь девитализированные ткани яичка и ушить белочную оболочку, обычно непрерывным швом рассасывающейся нитью 3/0.

4.5.4.10. Проникающие ранения мошонки

Проникающие ранения мошонки требуют хирургической ревизии с удалением девитализированных тканей. В зависимости от степени повреждения, как правило, проводится первичная реконструкция яичка и мошонки. При полном отрыве семенного канатика рекомендуется выполнить сопоставление без вазовазостомии, если это технически возможно [353]. После реабилитации можно провести вторичную микрохирургическую вазовазостомию, хотя в литературе описано всего несколько случаев [353]. При обширном поражении белочной оболочки проводится мобилизация свободного лоскута влагалищной оболочки яичка. При нестабильном состоянии пациента или невозможности реконструкции показана орхэктомия. После проникающих ранений мошонки рекомендуется профилактически назначать антибиотики, хотя в литературе нет данных по их эффективности.

При обширном поражении кожи мошонки проводится ушивание. Благодаря эластичности кожи в большинстве случаев возможно первичное ушивание, даже при минимальной фиксации поврежденной кожи к мошонке [306]. Для хорошего заживления важнейшее значение имеет уход за раной и широкое иссечение поврежденных тканей. При значительной потере ткани половых органов, например при срабатывании самодельных взрывных устройств, как правило, требуются сложные и этапные реконструктивные вмешательства [304].

Таблица 4.5.1. Резюме по данным литературы по перелому полового члена и травме яичка

Резюме по данным литературы
Перелом полового члена
Самые частые причины перелома полового члена включают половой акт, ритуал под названием «taqaandan», мастурбацию и перевороты в постели
Перелом полового члена сопровождается внезапным хрустом или треском, болью, мгновенным расслаблением полового члена и локальным отеком
МРТ превосходит другие методы визуализации в диагностике перелома полового члена
При переломе полового члена проводится раннее хирургическое лечение с ушиванием белочной оболочки
Травма яичка
Тупая травма яичка может происходить при сильной компрессии яичка по отношению к нижней ветви лобковой кости или лобковому симфизу, что приводит к разрыву белочной оболочки
Разрыв яичка проявляется резкой болью, тошнотой, рвотой и в ряде случаев потерей сознания
УЗИ органов мошонки является предпочтительным методом диагностики травмы яичка
При травме яичка показана хирургическая ревизия с максимальным сохранением оставшихся тканей

4.5.5. Осложнения

После травмы половых органов часто развиваются различные осложнения, включая психологические последствия, ЭД, стриктуру уретры и бесплодие. Общая частота послеоперационных осложнений при переломе полового члена достигает 20%, с появлением бляшек или узелков и развитием ЭД в 13,9, 2,8 и 1,9% случаев соответственно [294]. ЭД после операции чаще развивается у пациентов возрастом старше 50 лет и в случае поражения обоих кавернозных тел [354]. В редких случаях развивается некроз кожи [297]. Консервативное лечение переломов полового члена не рекомендуется, поскольку оно значительно повышает риск осложнений, например абсцесса, пропущенного повреждения уретры, искривления полового члена и сохраняющейся гематомы, которые требуют отсроченного хирургического лечения [355]. К поздним осложнениям консервативного лечения относятся фиброз и искривление в 35% и ЭД в 62% случаев [296, 356].

Частота послеоперационных осложнений после реконструкции яичка у пациентов с проникающими ранениями составляет 8% [302]. Несмотря на адекватное лечение и регулярное наблюдение, после огнестрельных ранений наружных половых органов сохраняется риск таких осложнений, как ЭД, стриктуры уретры и нарушение фертильности. Поздние осложнения включают хроническую боль и атрофию яичка. В ряде случаев пациентам с гематоцеле, которым вначале проводилось консервативное лечение, требуется отсроченное хирургическое вмешательство при развитии инфекции или некупируемой боли. Травма половых органов в редких случаях представляет угрозу жизни, но основными проблемами после разрешения ранних осложнений часто становятся фертильность и выработка тестостерона [357].

4.5.6. Наблюдение

При наблюдении после травмы половых органов необходимо проводить диагностику и лечение поздних осложнений, основные из которых включают ЭД, стриктуры уретры и нарушение фертильности [300, 358].

4.5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы половых органов

Резюме по данным литературы	УД
Сопутствующее повреждение уретры осложняет перелом полового члена и требует специализированного лечения	3
Для диагностики внутри- и/или внеяичковой гематомы, контузии или разрыва яичка необходимо выполнить УЗИ. Выявление неоднородной эхоструктуры паренхимы яичка с отсутствием четких контуров имеет высокую чувствительность и специфичность	3
Хирургическое вмешательство при переломе полового члена связано с наименьшей частотой отдаленных функциональных осложнений и не оказывает негативного влияния на психологическое состояние больного	3
При выявлении или невозможности исключить разрыв яичка по результатам методов визуализации рекомендуется проводить ревизию с целью сохранения оставшихся тканей	3
Рекомендации	СР
При переломе полового члена необходимо исключить повреждение уретры	Сильная
Для диагностики травмы яичка показано выполнение УЗИ	Сильная
При переломе полового члена показано хирургическое лечение с ушиванием белочной оболочки	Сильная
Во всех случаях разрыва яичка или при неубедительных данных УЗИ показана ревизия	Сильная

5. Литература

1. Radmayr, C., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology 2022. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
2. Martinez-Pineiro, L., et al. EAU Guidelines on Urethral Trauma. Eur Urol, 2010. 57: 791. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20122789/>
3. Summerton, D.J., et al. EAU guidelines on iatrogenic trauma. Eur Urol, 2012. 62: 628. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717550/>
4. Lumen, N., et al. Review of the current management of lower urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. Eur Urol, 2015. 67: 925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25576009/>

5. Serafetinides, E., et al. Review of the current management of upper urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2015. 67: 930.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25578621/>
6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
7. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
8. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/>
9. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
10. Soreide, K. Epidemiology of major trauma. *Br J Surg*, 2009. 96: 697.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19526611/>
11. Middleton P, et al. The trauma epidemic, In: Major Trauma, G.I. Smith J, Porter K., Editor. 2010, Oxford University Press.: Oxford.
12. Thornley, S., et al. Alcohol intake, marijuana use, and sleep deprivation on the risk of falls occurring at home among young and middle-aged adults: a case-crossover study. *N Z Med J*, 2014. 127: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25447247/>
13. Kozar, R.A., et al. Organ injury scaling 2018 update: Spleen, liver, and kidney. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018. 85: 1119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30462622/>
14. Monstrey, S.J., et al. Urological trauma and severe associated injuries. *Br J Urol*, 1987. 60: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3427315/>
15. MacKenzie, E.J., et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med*, 2006. 354: 366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16436768/>
16. Catersen, E.J., et al. Boston bombings: a surgical view of lessons learned from combat casualty care and the applicability to Boston's terrorist attack. *J Craniofac Surg*, 2013. 24: 1061.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23851738/>
17. Feliciano D.V., et al. Trauma damage control, In: Trauma, F.D. Mattox KL, Moore EE, Editor. 2000, McGraw-Hill: New York.
18. Hirshberg, A., et al. 'Damage control' in trauma surgery. *Br J Surg*, 1993. 80: 1501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8298911/>
19. Rignault, D.P. Recent progress in surgery for the victims of disaster, terrorism, and war--Introduction. *World J Surg*, 1992. 16: 885.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1462624/>
20. Rotondo, M.F., et al. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*, 1993. 35: 375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8371295/>
21. Slater, M.S., et al. Terrorism in America. An evolving threat. *Arch Surg*, 1997. 132: 1059.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9336502/>
22. Frykberg, E.R. Medical management of disasters and mass casualties from terrorist bombings: how can we cope? *J Trauma*, 2002. 53: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12169923/>UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022 35
23. Jacobs, L.M., Jr., et al. An emergency medical system approach to disaster planning. *J Trauma*, 1979. 19: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/458880/>
24. Eberle, B.M., et al. Thromboembolic prophylaxis with low-molecular-weight heparin in patients with blunt solid abdominal organ injuries undergoing nonoperative management: current practice and outcomes. *J Trauma*, 2011. 70: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21217492/>
25. Barrera, L.M., et al. Thromboprophylaxis for trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD008303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543562/>
26. Meng, M.V., et al. Renal trauma: indications and techniques for surgical exploration. *World J Urol*, 1999. 17: 71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367364/>

27. Wessells, H., et al. Renal injury and operative management in the United States: results of a population-based study. *J Trauma*, 2003. 54: 423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12634519/>
28. Santucci, R.A., et al. The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma--a systematic review. *J Trauma*, 2005. 59: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16294101/>
29. Sujenthiran, A., et al. Is Nonoperative Management the Best First-line Option for High-grade Renal trauma? A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2017. 5: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753890/>
30. Mingoli, A., et al. Operative and nonoperative management for renal trauma: comparison of outcomes. A systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*, 2017. 13: 1127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894376/>
31. Bjurlin, M.A., et al. Comparison of nonoperative management with renorrhaphy and nephrectomy in penetrating renal injuries. *J Trauma*, 2011. 71: 554.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610541/>
32. Santucci, R.A., et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. *BJU Int*, 2004. 93: 937.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142141/>
33. Kansas, B.T., et al. Incidence and management of penetrating renal trauma in patients with multiorgan injury: extended experience at an inner city trauma center. *J Urol*, 2004. 172: 1355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371841/>
34. Najibi, S., et al. Civilian gunshot wounds to the genitourinary tract: incidence, anatomic distribution, associated injuries, and outcomes. *Urology*, 2010. 76: 977.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20605196/>
35. Shariat, S.F., et al. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. *J Trauma*, 2007. 62: 933.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426551/>
36. Santucci, R.A., et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for the kidney. *J Trauma*, 2001. 50: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11242281/>
37. Malaeb, B., et al. Should blunt segmental vascular renal injuries be considered an American Association for the Surgery of Trauma Grade 4 renal injury? *J Trauma Acute Care Surg*, 2014. 76: 484.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24458054/>
38. Keihani, S., et al. The American Association for the Surgery of Trauma renal injury grading scale: Implications of the 2018 revisions for injury reclassification and predicting bleeding interventions. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020. 88: 357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876692/>
39. Sierink, J.C., et al. Systematic review and meta-analysis of immediate total-body computed tomography compared with selective radiological imaging of injured patients. *Br J Surg*, 2012. 99 Suppl 1: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441856/>
40. Huber-Wagner, S., et al. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. *Lancet*, 2009. 373: 1455.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321199/>
41. Cachecho, R., et al. Management of the trauma patient with pre-existing renal disease. *Crit Care Clin*, 1994. 10: 523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7922736/> 36 UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022
42. Cozar, J.M., et al. [Management of injury of the solitary kidney]. *Arch Esp Urol*, 1990. 43: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2331159/>
43. Sebastia, M.C., et al. Renal trauma in occult ureteropelvic junction obstruction: CT findings. *Eur Radiol*, 1999. 9: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10354870/>
44. Buchberger, W., et al. [Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography]. *Rofo*, 1993. 158: 507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8507839/>
45. Carroll, P.R., et al. Renovascular trauma: risk assessment, surgical management, and outcome. *J Trauma*, 1990. 30: 547.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2342137/>

46. Eastham, J.A., et al. Radiographic evaluation of adult patients with blunt renal trauma. *J Urol*, 1992. 148: 266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1635113/>
47. Schmidlin, F.R., et al. The higher injury risk of abnormal kidneys in blunt renal trauma. *Scand J Urol Nephrol*, 1998. 32: 388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9925001/>
48. Chandhoke, P.S., et al. Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. *J Urol*, 1988. 140: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3379684/>
49. Heyns, C.F. Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration. *BJU Int*, 2004. 93: 1165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142132/>
50. Sheth S, C.D., Remer EM et al. ACR Appropriateness Criteria® renal trauma. 2012.
<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43881>
51. Morey, A.F., et al. Urotrauma: AUA guideline. *J Urol*, 2014. 192: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857651/>
52. McCombie, S.P., et al. The conservative management of renal trauma: a literature review and practical clinical guideline from Australia and New Zealand. *BJU Int*, 2014. 114 Suppl 1: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124459/>
53. Heller, M.T., et al. MDCT of renal trauma: correlation to AAST organ injury scale. *Clin Imaging*, 2014. 38: 410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667041/>
54. Fischer, W., et al. JOURNAL CLUB: Incidence of Urinary Leak and Diagnostic Yield of Excretory Phase CT in the Setting of Renal Trauma. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. 204: 1168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26001225/>
55. Colling, K.P., et al. Computed tomography scans with intravenous contrast: low incidence of contrast-induced nephropathy in blunt trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014. 77: 226.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058246/>
56. Valentino, M., et al. Contrast-enhanced US evaluation in patients with blunt abdominal trauma(). *J Ultrasound*, 2010. 13: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23396012/>
57. Mihalik, J.E., et al. The use of contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of solid abdominal organ injury in patients with blunt abdominal trauma. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012. 73: 1100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22832765/>
58. Cagini, L., et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma. *Crit Ultrasound J*, 2013. 5 Suppl 1: S9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23902930/>
59. Morey, A.F., et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. *J Urol*, 1999. 161: 1088.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081844/>
60. Ku, J.H., et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? *Int J Urol*, 2001. 8: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11389740/>
61. Leppaniemi, A., et al. MRI and CT in blunt renal trauma: an update. *Semin Ultrasound CT MR*, 1997. 18: 129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9163832/>
62. Wessells, H., et al. Preservation of renal function after reconstruction for trauma: quantitative assessment with radionuclide scintigraphy. *J Urol*, 1997. 157: 1583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112481/>UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022 37
63. Bjurlin, M.A., et al. Impact of Trauma Center Designation and Interfacility Transfer on Renal Trauma Outcomes: Evidence for Universal Management. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29934273/>
64. Schmidlin, F.R., et al. [The conservative treatment of major kidney injuries]. *Ann Urol (Paris)*, 1997. 31: 246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9480627/>
65. Thall, E.H., et al. Conservative management of penetrating and blunt Type III renal injuries. *Br J Urol*, 1996. 77: 512.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8777609/>
66. Alsikafi, N.F., et al. Nonoperative management outcomes of isolated urinary extravasation following renal lacerations due to external trauma. *J Urol*, 2006. 176: 2494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085140/>

67. Buckley, J.C., et al. Selective management of isolated and nonisolated grade IV renal injuries. *J Urol*, 2006. 176: 2498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085141/>
68. Haas, C.A., et al. Use of ureteral stents in the management of major renal trauma with urinary extravasation: is there a role? *J Endourol*, 1998. 12: 545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9895260/>
69. Moudouni, S.M., et al. Management of major blunt renal lacerations: is a nonoperative approach indicated? *Eur Urol*, 2001. 40: 409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713395/>
70. Keihani, S., et al. Contemporary management of high-grade renal trauma: Results from the American Association for the Surgery of Trauma Genitourinary Trauma study. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018. 84: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298242/>
71. Elliott, S.P., et al. Renal arterial injuries: a single center analysis of management strategies and outcomes. *J Urol*, 2007. 178: 2451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17937955/>
72. Sartorelli, K.H., et al. Nonoperative management of hepatic, splenic, and renal injuries in adults with multiple injuries. *J Trauma*, 2000. 49: 56.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10912858/>
73. Toutouzas, K.G., et al. Nonoperative management of blunt renal trauma: a prospective study. *Am Surg*, 2002. 68: 1097.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12516817/>
74. Dugi, D.D., 3rd, et al. American Association for the Surgery of Trauma grade 4 renal injury substratification into grades 4a (low risk) and 4b (high risk). *J Urol*, 2010. 183: 592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018329/>
75. Hammer, C.C., et al. Effect of an institutional policy of nonoperative treatment of grades I to IV renal injuries. *J Urol*, 2003. 169: 1751.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686825/>
76. Jawas, A., et al. Management algorithm for complete blunt renal artery occlusion in multiple trauma patients: case series. *Int J Surg*, 2008. 6: 317.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18590988/>
77. Keihani, S., et al. A nomogram predicting the need for bleeding interventions after high-grade renal trauma: Results from the American Association for the Surgery of Trauma Multi-institutional Genito- Urinary Trauma Study (MiGUTS). *J Trauma Acute Care Surg*, 2019. 86: 774.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741884/>
78. Armenakas, N.A., et al. Indications for nonoperative management of renal stab wounds. *J Urol*, 1999. 161: 768.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022681/>
79. Jansen, J.O., et al. Selective non-operative management of abdominal gunshot wounds: survey of practise. *Injury*, 2013. 44: 639.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341771/>
80. El Hechi, M.W., et al. Contemporary management of penetrating renal trauma – A national analysis. *Injury*, 2020. 51: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540800/>
81. Bernath, A.S., et al. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. *J Urol*, 1983. 129: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6834529/>
82. Wessells, H., et al. Criteria for nonoperative treatment of significant penetrating renal lacerations. *J Urol*, 1997. 157: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976207/>
83. DuBose, J., et al. Selective non-operative management of solid organ injury following abdominal gunshot wounds. *Injury*, 2007. 38: 1084.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544428/>
84. Shefler, A., et al. [The role of nonoperative management of penetrating renal trauma]. *Harefuah*, 2007. 146: 345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17674549/>
85. Hope, W.W., et al. Non-operative management in penetrating abdominal trauma: is it feasible at a Level II trauma center? *J Emerg Med*, 2012. 43: 190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22051843/>

86. Raza, S.J., et al. Outcomes of renal salvage for penetrating renal trauma: a single institution experience. *Can J Urol*, 2018. 25: 9323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900820/>
87. Lanchon, C., et al. High Grade Blunt Renal Trauma: Predictors of Surgery and Long-Term Outcomes of Conservative Management. A Prospective Single Center Study. *J Urol*, 2016. 195: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26254724/>
88. Shoobridge, J.J., et al. A 9-year experience of renal injury at an Australian level 1 trauma centre. *BJU Int*, 2013. 112 Suppl 2: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23418742/>
89. van der Wilden, G.M., et al. Successful nonoperative management of the most severe blunt renal injuries: a multicenter study of the research consortium of New England Centers for Trauma. *JAMA Surg*, 2013. 148: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23945834/>
90. Charbit, J., et al. What are the specific computed tomography scan criteria that can predict or exclude the need for renal angioembolization after high-grade renal trauma in a conservative management strategy? *J Trauma*, 2011. 70: 1219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610436/>
91. Lin, W.C., et al. Computed tomographic imaging in determining the need of embolization for highgrade blunt renal injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 74: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23271099/>
92. Huber, J., et al. Selective transarterial embolization for posttraumatic renal hemorrhage: a second try is worthwhile. *J Urol*, 2011. 185: 1751.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420122/>
93. Baboudjian, M., et al. Factors Predictive of Selective Angioembolization Failure for Moderate- to High-grade Renal Trauma: A French Multi-institutional Study. *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33509672/>
94. Hotaling, J.M., et al. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. *J Urol*, 2011. 185: 1316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334643/>
95. Saour, M., et al. Effect of renal angioembolization on post-traumatic acute kidney injury after highgrade renal trauma: a comparative study of 52 consecutive cases. *Injury*, 2014. 45: 894.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456608/>
96. Xu, H., et al. A Comparative Study of Conservation, Endovascular Embolization Therapy, and Surgery for Blunt Renal Trauma. *Med Sci Monit*, 2020. 26: e922802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32372763/>
97. Moolman, C., et al. Nonoperative management of penetrating kidney injuries: a prospective audit. *J Urol*, 2012. 188: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591960/>
98. Davis, P., et al. Assessing the usefulness of delayed imaging in routine followup for renal trauma. *J Urol*, 2010. 184: 973.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643462/>
99. Hadjipavlou, M., et al. Managing penetrating renal trauma: experience from two major trauma centres in the UK. *BJU Int*, 2018. 121: 928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438587/>
100. Husmann, D.A., et al. Major renal lacerations with a devitalized fragment following blunt abdominal trauma: a comparison between nonoperative (expectant) versus surgical management. *J Urol*, 1993. 150: 1774.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8230501/UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022 39>
101. McAninch, J.W., et al. Renal reconstruction after injury. *J Urol*, 1991. 145: 932.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2016804/>
102. Robert, M., et al. Management of major blunt renal lacerations: surgical or nonoperative approach? *Eur Urol*, 1996. 30: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931966/>
103. Nash, P.A., et al. Nephrectomy for traumatic renal injuries. *J Urol*, 1995. 153: 609.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7861494/>
104. Gonzalez, R.P., et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? *J Trauma*, 1999. 47: 1039.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10608530/>

105. Rostas, J., et al. Intraoperative management of renal gunshot injuries: is mandatory exploration of Gerota's fascia necessary? *Am J Surg*, 2016. 211: 783.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867480/>
106. Davis, K.A., et al. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. *J Trauma*, 2006. 60: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16456451/>
107. Wright, J.L., et al. Renal and extrarenal predictors of nephrectomy from the national trauma data bank. *J Urol*, 2006. 175: 970.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469594/>
108. DiGiacomo, J.C., et al. The role of nephrectomy in the acutely injured. *Arch Surg*, 2001. 136: 1045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11529828/>
109. Brandes, S.B., et al. Reconstructive surgery for trauma of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am*, 1999. 26: 183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10086060/>
110. Anderson, R.E., et al. Nephrectomy is Associated with Increased Mortality after Renal Trauma: An Analysis of the National Trauma Data Bank from 2007-2016. *J Urol*, 2021. 205: 841.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33021435/>
111. Shekarriz, B., et al. The use of fibrin sealant in urology. *J Urol*, 2002. 167: 1218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832701/>
112. Knudson, M.M., et al. Outcome after major renovascular injuries: a Western trauma association multicenter report. *J Trauma*, 2000. 49: 1116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11130498/>
113. Tillou, A., et al. Renal vascular injuries. *Surg Clin North Am*, 2001. 81: 1417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11766183/>
114. Tasian, G.E., et al. Evaluation of renal function after major renal injury: correlation with the American Association for the Surgery of Trauma Injury Scale. *J Urol*, 2010. 183: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913819/>
115. Fiard, G., et al. Long-term renal function assessment with dimercapto-succinic acid scintigraphy after conservative treatment of major renal trauma. *J Urol*, 2012. 187: 1306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341289/>
116. Montgomery, R.C., et al. Posttraumatic renovascular hypertension after occult renal injury. *J Trauma*, 1998. 45: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9680021/>
117. Heyns, C.F., et al. Increasing role of angiography and segmental artery embolization in the management of renal stab wounds. *J Urol*, 1992. 147: 1231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1569655/>
118. Monstrey, S.J., et al. Renal trauma and hypertension. *J Trauma*, 1989. 29: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2911106/>
119. Lebech, A., et al. [Hypertension following blunt kidney injury]. *Ugeskr Laeger*, 1990. 152: 994.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2183457/>
120. Wang, K.T., et al. Late development of renal arteriovenous fistula following gunshot trauma--a case report. *Angiology*, 1998. 49: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9591535/>
121. Elliott, S.P., et al. Ureteral injuries: external and iatrogenic. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488280/>
122. Blackwell, R.H., et al. Complications of Recognized and Unrecognized Iatrogenic Ureteral Injury at Time of Hysterectomy: A Population Based Analysis. *J Urol*, 2018. 199: 1540.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408429/>
123. Pereira, B.M., et al. A review of ureteral injuries after external trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2010. 18: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20128905/> 40 UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022
124. McGeady, J.B., et al. Current epidemiology of genitourinary trauma. *Urol Clin North Am*, 2013. 40: 323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23905930/>
125. Siram, S.M., et al. Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition. *Am J Surg*, 2010. 199: 566.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20359576/>
126. Serkin, F.B., et al. Combat urologic trauma in US military overseas contingency operations. *J Trauma*, 2010. 69 Suppl 1: S175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20622614/>

127. Brandes, S., et al. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU Int*, 2004. 94: 277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291852/>
128. Chou, M.T., et al. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2009. 20: 689.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165412/>
129. Delacroix, S.E., Jr., et al. Urinary tract injuries: recognition and management. *Clin Colon Rectal Surg*, 2010. 23: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21629628/>
130. Visco, A.G., et al. Cost-effectiveness of universal cystoscopy to identify ureteral injury at hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 2001. 97: 685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339916/>
131. Halabi, W.J., et al. Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. *Dis Colon Rectum*, 2014. 57: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401879/>
132. Ding, G., et al. Etiology and Ureteral Reconstruction Strategy for Iatrogenic Ureteral Injuries: A Retrospective Single-Center Experience. *Urol Int*, 2021. 105: 470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33744882/>
133. Johnson, D.B., et al. Complications of ureteroscopy. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15040412/>
134. Mayo, J.S., et al. Ureteral injuries in colorectal surgery and the impact of laparoscopic and roboticassisted approaches. *Surg Endosc*, 2021. 35: 2805.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591939/>
135. Petersen, S.S., et al. Rate of Urologic Injury with Robotic Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018. 25: 867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337210/>
136. Benson, C.R., et al. Bladder and ureteral injuries during benign hysterectomy: an observational cohort analysis in New York State. *World J Urol*, 2020. 38: 2049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30406476/>
137. Chang, E.J., et al. Vesicoureteral Injury during Benign Hysterectomy: Minimally Invasive Laparoscopic Surgery versus Laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020. 27: 1354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743796/>
138. Loftus, C.J., et al. Ureteral Wall Injury with Ureteral Access Sheaths: A Randomized Prospective Trial. *J Endourol*, 2020. 34: 932.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526031/>
139. Schoenthaler, M., et al. Postureteroscopic lesion scale: a new management modified organ injury scale--evaluation in 435 ureteroscopic patients. *J Endourol*, 2012. 26: 1425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698147/>
140. Fulla, J., et al. Ureteral Diameter as Predictor of Ureteral Injury during Ureteral Access Sheath Placement. *J Urol*, 2021. 205: 159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717166/>
141. Kim, J.K., et al. Silodosin for Prevention of Ureteral Injuries Resulting from Insertion of a Ureteral Access Sheath: A Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741297/>
142. Schimpf, M.O., et al. Universal ureteral stent placement at hysterectomy to identify ureteral injury: a decision analysis. *BJOG*, 2008. 115: 1151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18518875/>
143. Hesselman, S., et al. Effect of remote cesarean delivery on complications during hysterectomy: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2017. 217: 564 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735704/>UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022 41
144. Gilmour, D.T., et al. Rates of urinary tract injury from gynecologic surgery and the role of intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol*, 2006. 107: 1366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16738165/>
145. Wu, H.H., et al. The detection of ureteral injuries after hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006. 13: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16962522/>
146. Safrai, M., et al. Urinary tract injuries during cesarean delivery: long-term outcome and management. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016166/>

147. Pokala, N., et al. A randomized controlled trial comparing simultaneous intra-operative vs sequential prophylactic ureteric catheter insertion in re-operative and complicated colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*, 2007. 22: 683.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17031654/>
148. Hird, A.E., et al. Does prophylactic ureteric stenting at the time of colorectal surgery reduce the risk of ureteric injury? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*, 2021. 23: 1060.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340227/>
149. Williams, A.C., et al. Ureteric complications and left retroperitoneal abdominal aortic surgery. *ANZ J Surg*, 2020. 90: 2502.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902084/>
150. Jhaveri, J.K., et al. Ureteral injuries sustained during robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol*, 2014. 28: 318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24147874/>
151. Kunkle, D.A., et al. Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. *J Urol*, 2006. 176: 2503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085143/>
152. Parpala-Sparman, T., et al. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. *Scand J Urol Nephrol*, 2008. 42: 422.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18609278/>
153. Medina, D., et al. Ureteral trauma: preoperative studies neither predict injury nor prevent missed injuries. *J Am Coll Surg*, 1998. 186: 641.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9632150/>
154. Alabousi, A., et al. Multi-modality imaging of the leaking ureter: why does detection of traumatic and iatrogenic ureteral injuries remain a challenge? *Emerg Radiol*, 2017. 24: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451770/>
155. Speicher, P.J., et al. Ureteral stenting in laparoscopic colorectal surgery. *J Surg Res*, 2014. 190: 98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656474/>
156. Coakley, K.M., et al. Prophylactic Ureteral Catheters for Colectomy: A National Surgical Quality Improvement Program-Based Analysis. *Dis Colon Rectum*, 2018. 61: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29215477/>
157. Dumont, S., et al. Prophylactic ureteral catheterization in the intraoperative diagnosis of iatrogenic ureteral injury. *Acta Chir Belg*, 2021. 121: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253998/>
158. White, L.A., et al. Intraureteral indocyanine green augments ureteral identification and avoidance during complex robotic-assisted colorectal surgery. *Colorectal Dis*, 2021. 23: 718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064915/>
159. Kanabur, P., et al. Use of Indocyanine Green for Intraoperative Ureteral Identification in Nonurologic Surgery. *JAMA Surg*, 2020. 155: 520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186665/>
160. Kominsky, H.D., et al. Does Timing of Diagnosis and Management of Iatrogenic Ureter Injuries Affect Outcomes? Experience From a Tertiary Center. *Urology*, 2021. 149: 240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309708/>
161. Kim, T.N., et al. Three different laparoscopic techniques for the management of iatrogenic ureteral injury: A multi-institutional study with medium-term outcomes. *Asian J Surg*, 2021. 44: 964.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608203/>
162. Smith, T.G., 3rd, et al. Damage control maneuvers for urologic trauma. *Urol Clin North Am*, 2013. 40: 343.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23905932/>
163. Mendonca, S.J., et al. Real-World Practice Patterns Favor Minimally Invasive Methods over Ureteral Reconstruction in the Initial Treatment of Severe Blunt Ureteral Trauma: A National Trauma Data Bank Analysis. *J Urol*, 2021. 205: 470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897815/> 42 UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022
164. Koukouras, D., et al. Percutaneous minimally invasive management of iatrogenic ureteral injuries. *J Endourol*, 2010. 24: 1921.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20964484/>
165. El Abd, A.S., et al. Immediate and late management of iatrogenic ureteric injuries: 28 years of experience. *Arab J Urol*, 2015. 13: 250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26609443/>
166. Png, J.C., et al. Principles of ureteric reconstruction. *Curr Opin Urol*, 2000. 10: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10858898/>

167. Tracey, A.T., et al. Robotic-assisted laparoscopic repair of ureteral injury: an evidence-based review of techniques and outcomes. *Minerva Urol Nefrol*, 2018. 70: 231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595044/>
168. Khan, F., et al. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 629.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287785/>
169. Burks, F.N., et al. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol*, 2014. 6: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24883109/>
170. Wenske, S., et al. Outcomes of distal ureteral reconstruction through reimplantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury. *Urology*, 2013. 82: 231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23642933/>
171. Chung, B.I., et al. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. *J Urol*, 2006. 175: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406903/>
172. Armatys, S.A., et al. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. *J Urol*, 2009. 181: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19013597/>
173. Meng, M.V., et al. Expanded experience with laparoscopic nephrectomy and autotransplantation for severe ureteral injury. *J Urol*, 2003. 169: 1363.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629362/>
174. Decaestecker, K., et al. Robot-assisted Kidney Autotransplantation: A Minimally Invasive Way to Salvage Kidneys. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093358/>
175. Zhao, L.C., et al. Robotic Ureteral Reconstruction Using Buccal Mucosa Grafts: A Multi-institutional Experience. *Eur Urol*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239749/>
176. Elawdy, M.M., et al. Iatrogenic ureteral injuries: a case series analysis with an emphasis on the predictors of late ureteral strictures and unfavorable outcome in different surgical specialties. *Int Urogynecol J*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175225/>
177. Ficarra, V., et al. A Contemporary Case Series of Complex Surgical Repair of Surgical/Endoscopic Injuries to the Abdominal Ureter. *Eur Urol Focus*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32814683/>
178. Pereira, B.M., et al. Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. *World J Urol*, 2013. 31: 913.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22544337/>
179. Figler, B.D., et al. Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries. *Injury*, 2012. 43: 1242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592152/>
180. Wirth, G.J., et al. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. *BJU Int*, 2010. 106: 1344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438556/>
181. Deibert, C.M., et al. The association between operative repair of bladder injury and improved survival: results from the National Trauma Data Bank. *J Urol*, 2011. 186: 151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575961/>
182. Matlock, K.A., et al. Blunt traumatic bladder rupture: a 10-year perspective. *Am Surg*, 2013. 79: 589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711268/>
183. Johnsen, N.V., et al. Epidemiology of Blunt Lower Urinary Tract Trauma With and Without Pelvic Fracture. *Urology*, 2017. 102: 234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28043650/>UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022 43
184. Cho, J., et al. Severe Bleeding in Pelvic Fractures: Considerations in Planning Damage Control. *Am Surg*, 2018. 84: 267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580357/>
185. Johnsen, N.V., et al. Evaluating the Role of Operative Repair of Extraperitoneal Bladder Rupture Following Blunt Pelvic Trauma. *J Urol*, 2016. 195: 661.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26318983/>
186. Urry, R.J., et al. The incidence, spectrum and outcomes of traumatic bladder injuries within the Pietermaritzburg Metropolitan Trauma Service. *Injury*, 2016. 47: 1057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26854075/>

187. Bhatt, N.R., et al. Incidence and immediate management of genitourinary injuries in pelvic and acetabular trauma: a 10-year retrospective study. *BJU Int*, 2018. 122: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29417734/>
188. Cinman, N.M., et al. Gunshot wounds to the lower urinary tract: a single-institution experience. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 74: 725.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425728/>
189. Al-Azzawi, I.S., et al. Lower genitourinary trauma in modern warfare: the experience from civil violence in Iraq. *Injury*, 2014. 45: 885.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24485550/>
190. Williams, M., et al. Management of combat-related urological trauma in the modern era. *Nat Rev Urol*, 2013. 10: 504.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23877722/>
191. Cordon, B.H., et al. Iatrogenic nonendoscopic bladder injuries over 24 years: 127 cases at a single institution. *Urology*, 2014. 84: 222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857278/>
192. Ford, A.A., et al. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 7: CD006375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756647/>
193. Golan, S., et al. Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair – clinical characteristics and oncological outcomes. *BJU Int*, 2011. 107: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20860654/>
194. El Hayek, O.R., et al. Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting. *J Endourol*, 2009. 23: 1183.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19530900/>
195. Sugihara, T., et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol*, 2014. 192: 1355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893311/>
196. Venkatramani, V., et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2014. 191: 1703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333244/>
197. Collado, A., et al. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol*, 2000. 164: 1529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025697/>
198. Shazly, S.A., et al. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2015. 138: 457.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26056752/>
199. Billfeldt, N.K., et al. A Swedish population-based evaluation of benign hysterectomy, comparing minimally invasive and abdominal surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018. 222: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408741/>
200. Tarney, C.M. Bladder Injury During Cesarean Delivery. *Curr Womens Health Rev*, 2013. 9: 70.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876830/>
201. Honore, C., et al. HIPEC for peritoneal carcinomatosis: does an associated urologic procedure increase morbidity? *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21638092/>
202. Sawkar, H.P., et al. Frequency of lower urinary tract injury after gastrointestinal surgery in the nationwide inpatient sample database. *Am Surg*, 2014. 80: 1216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25513920/>
203. Kockerling, F., et al. TEP versus TAPP: comparison of the perioperative outcome in 17,587 patients with a primary unilateral inguinal hernia. *Surg Endosc*, 2015. 29: 3750.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25805239/> 44 UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022
204. Balbay, M.D., et al. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol*, 2005. 174: 2260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280794/>
205. Nieder, A.M., et al. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *J Urol*, 2005. 174: 2307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280830/>

206. Welk, B.K., et al. Are male slings for post-prostatectomy incontinence a valid option? *Curr Opin Urol*, 2010. 20: 465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838219/>
207. Novara, G., et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Eur Urol*, 2010. 58: 218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434257/>
208. Maher, C., et al. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 2: CD012079.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858090/>
209. Maher, C.F., et al. Laparoscopic sacral colpopexy versus total vaginal mesh for vaginal vault prolapse: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 204: 360 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21306698/>
210. Ogah, J., et al. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women: a short version Cochrane review. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412819/>
211. Eidelman, E., et al. Injury severity score associated with concurrent bladder injury in patients with blunt urethral injury. *World J Urol*, 2019. 37: 983.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178288/>
212. Pereira, B.M., et al. Penetrating bladder trauma: a high risk factor for associated rectal injury. *Adv Urol*, 2014. 2014: 386280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24527030/>
213. Clarke-Pearson, D.L., et al. Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 2013. 121: 654.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635631/>
214. Manikandan, R., et al. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors. *J Endourol*, 2003. 17: 945.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14744369/>
215. Patel, B.N., et al. Imaging of iatrogenic complications of the urinary tract: kidneys, ureters, and bladder. *Radiol Clin North Am*, 2014. 52: 1101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173661/>
216. Lehnert, B.E., et al. Lower male genitourinary trauma: a pictorial review. *Emerg Radiol*, 2014. 21: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052083/>
217. Quagliano, P.V., et al. Diagnosis of blunt bladder injury: A prospective comparative study of computed tomography cystography and conventional retrograde cystography. *J Trauma*, 2006. 61: 410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16917459/>
218. Ramchandani, P., et al. Imaging of genitourinary trauma. *AJR Am J Roentgenol*, 2009. 192: 1514.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19457813/>
219. Alperin, M., et al. Conservative management of postoperatively diagnosed cystotomy. *Urology*, 2009. 73: 1163 e17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18514295/>
220. Teeluckdhar, B., et al. Urinary Tract Injury at Benign Gynecologic Surgery and the Role of Cystoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2015. 126: 1161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551173/>
221. Stember, D.S., et al. Outcomes of abdominal wall reservoir placement in inflatable penile prosthesis implantation: a safe and efficacious alternative to the space of Retzius. *J Sex Med*, 2014. 11: 605.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286533/>
222. Oh, J.S., et al. Effectiveness of the combat pelvic protection system in the prevention of genital and urinary tract injuries: An observational study. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015. 79: S193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406430/>
223. Pansadoro, A., et al. Conservative treatment of intraperitoneal bladder perforation during transurethral resection of bladder tumor. *Urology*, 2002. 60: 682.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12385934/>UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022 45
224. Inaba, K., et al. Selective nonoperative management of torso gunshot wounds: when is it safe to discharge? *J Trauma*, 2010. 68: 1301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20539173/>
225. Anderson, R.E., et al. Current Management of Extraperitoneal Bladder Injuries: Results from the Multi-Institutional Genito-Urinary Trauma Study (MiGUTS). *J Urol*, 2020. 204: 538.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32259467/>

226. Yao, H.H., et al. Lower risk of pelvic metalware infection with operative repair of concurrent bladder rupture. *ANZ J Surg*, 2018. 88: 560.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29124851/>
227. Lee, J.S., et al. Urologic complications following obstetric and gynecologic surgery. *Korean J Urol*, 2012. 53: 795.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185673/>
228. Traxer, O., et al. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. *BJU Int*, 2004. 94: 492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329099/>
229. MacDonald, S., et al. Complications of Transvaginal Mesh for Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence: Tips for Prevention, Recognition, and Management. *Eur Urol Focus*, 2016. 2: 260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723371/>
230. Inaba, K., et al. Prospective evaluation of the utility of routine postoperative cystogram after traumatic bladder injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 75: 1019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24256676/>
231. Johnsen, N.V., et al. Clinical Utility of Routine Follow-up Cystography in the Management of Traumatic Bladder Ruptures. *Urology*, 2018. 113: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174624/>
232. Latini, J.M., et al. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*, 2014. 83: S1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210733/>
233. Falcone, M., et al. Current Management of Penile Fracture: An Up-to-Date Systematic Review. *Sex Med Rev*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874325/>
234. Barros, R., et al. Primary urethral reconstruction results in penile fracture. *Ann R Coll Surg Engl*, 2018. 100: 21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022780/>
235. Bjurlin, M.A., et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of penetrating external genital injuries. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 74: 839.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425745/>
236. Ratkal, J.M., et al. Electric Wire as Foreign Body in the Bladder and Urethra-a Case Report and Review of Literature. *Indian J Surg*, 2015. 77: 1323.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011559/>
237. Palminteri, E., et al. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology*, 2013. 81: 191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23153951/>
238. Davis, N.F., et al. Incidence, Cost, Complications and Clinical Outcomes of Iatrogenic Urethral Catheterization Injuries: A Prospective Multi-Institutional Study. *J Urol*, 2016. 196: 1473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317985/>
239. Bhatt, N.R., et al. A prospective audit on the effect of training and educational workshops on the incidence of urethral catheterization injuries. *Can Urol Assoc J*, 2017. 11: E302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761592/>
240. Kashefi, C., et al. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. *J Urol*, 2008. 179: 2254.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423712/>
241. Price, D., et al. Outcomes of a Nurse-Led Difficult Urinary Catheter Team in an Academic Medical Center. *J Nurs Care Qual*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972779/>
242. Bugeja, S., et al. A new urethral catheterisation device (UCD) to manage difficult urethral catheterisation. *World J Urol*, 2019. 37: 595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251050/> 46 UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022
243. Davis, N.F., et al. Clinical Evaluation of a Safety-device to Prevent Urinary Catheter Inflation Related Injuries. *Urology*, 2018. 115: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501711/>
244. Sexton, S.J., et al. Survey on the Contemporary Management of Intraoperative Urethral Injuries During Penile Prosthesis Implantation. *J Sex Med*, 2018. 15: 576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523475/>

245. Battaloglu, E., et al. Urethral injury in major trauma. *Injury*, 2019. 50: 1053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857738/>
246. Barratt, R.C., et al. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: S29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644168/>
247. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. *BJU Int*, 2011. 108: 310.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21771241/>
248. Mundy, A.R., et al. Pelvic fracture-related injuries of the bladder neck and prostate: their nature, cause and management. *BJU Int*, 2010. 105: 1302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874306/>
249. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. *BJU Int*, 2011. 108: 630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21854524/>
250. Blaschko, S.D., et al. The incidence of erectile dysfunction after pelvic fracture urethral injury: A systematic review and meta-analysis. *Arab J Urol*, 2015. 13: 68.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019983/>
251. Sylla, P., et al. Urethral Injury and Other Urologic Injuries During Transanal Total Mesorectal Excision: An International Collaborative Study. *Annals of surgery*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567502/>
252. Patel, D.N., et al. Female urethral injuries associated with pelvic fracture: a systematic review of the literature. *BJU Int*, 2017. 120: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805298/>
253. Gomes, C.M., et al. Update on complications of synthetic suburethral slings. *Int Braz J Urol*, 2017. 43: 822.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266818/>
254. Brandes, S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488283/>
255. Gomez, R.G., et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries. *Urology*, 2014. 83: S48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210734/>
256. Black, P.C., et al. Urethral and bladder neck injury associated with pelvic fracture in 25 female patients. *J Urol*, 2006. 175: 2140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697821/>
257. Mazaris, E.M., et al. Penile fractures: immediate surgical approach with a midline ventral incision. *BJU Int*, 2009. 104: 520.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239439/>
258. Kamdar, C., et al. Penile fracture: preoperative evaluation and surgical technique for optimal patient outcome. *BJU Int*, 2008. 102: 1640.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18710448/>
259. Horiguchi, A., et al. Pubourethral Stump Angle Measured on Preoperative Magnetic Resonance Imaging Predicts Urethroplasty Type for Pelvic Fracture Urethral Injury Repair. *Urology*, 2018. 112: 198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158171/>
260. Barros, R., et al. Urethral injury in penile fracture: a narrative review. *Int Braz J Urol*, 2020. 46: 152.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961620/>
261. Kunkle, D.A., et al. Evaluation and management of gunshot wounds of the penis: 20-year experience at an urban trauma center. *J Trauma*, 2008. 64: 1038.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404072/>
262. Zhang, Y., et al. Emergency treatment of male blunt urethral trauma in China: Outcome of different methods in comparison with other countries. *Asian J Urol*, 2018. 5: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736369/>UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022 47
263. Peng, X., et al. Straddle injuries to the bulbar urethra: What is the best choice for immediate management? *J Trauma Acute Care Surg*, 2019. 87: 892.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205218/>
264. Scherzer, N.D., et al. Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. *Sex Med Rev*, 2019. 7: 349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033128/>
265. Elgammal, M.A. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcome in 53 patients. *Int Braz J Urol*, 2009. 35: 450.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19719861/>

266. Maheshwari, P.N., et al. Immediate endoscopic management of complete iatrogenic anterior urethral injuries: a case series with long-term results. *BMC Urol*, 2005. 5: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16281970/>
267. Tausch, T.J., et al. Gunshot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive armamentarium. *J Urol*, 2007. 178: 1346.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706720/>
268. Johnsen, N.V., et al. Risk of infectious complications in pelvic fracture urethral injury patients managed with internal fixation and suprapubic catheter placement. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018. 85: 536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985241/>
269. Lumen, N., et al. Perineal anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture with or without previous urethral manipulations: a review of 61 cases with long-term followup. *J Urol*, 2009. 181: 1196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152939/>
270. Scarberry, K., et al. Delayed Posterior Urethroplasty Following Pelvic Fracture Urethral Injury: Do We Have to Wait 3 Months? *Urology*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545047/>
271. Aboutaieb, R., et al. [Surgical treatment of traumatic ruptures of the posterior urethra]. *Prog Urol*, 2000. 10: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10785920/>
272. Sfafi, M., et al. [Surgical treatment of post-traumatic complete urethral rupture: deferred urgent urethral suture or delayed repair?]. *Prog Urol*, 2006. 16: 464.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17069041/>
273. Leddy, L.S., et al. Outcomes of endoscopic realignment of pelvic fracture associated urethral injuries at a level 1 trauma center. *J Urol*, 2012. 188: 174.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591965/>
274. Elshout, P.J., et al. Outcomes of Early Endoscopic Realignment Versus Suprapubic Cystostomy and Delayed Urethroplasty for Pelvic Fracture-related Posterior Urethral Injuries: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2017.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753868/>
275. Warner, J.N., et al. The management of the acute setting of pelvic fracture urethral injury (realignment vs. suprapubic cystostomy alone). *Arab J Urol*, 2015. 13: 7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019971/>
276. Barrett, K., et al. Primary realignment vs suprapubic cystostomy for the management of pelvic fracture-associated urethral injuries: a systematic review and meta-analysis. *Urology*, 2014. 83: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680459/>
277. Tausch, T.J., et al. Unintended negative consequences of primary endoscopic realignment for men with pelvic fracture urethral injuries. *J Urol*, 2014. 192: 1720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972309/>
278. Horiguchi, A., et al. Primary Realignment for Pelvic Fracture Urethral Injury Is Associated With Prolonged Time to Urethroplasty and Increased Stenosis Complexity. *Urology*, 2017. 108: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606774/>
279. Koraitim, M.M. Effect of early realignment on length and delayed repair of postpelvic fracture urethral injury. *Urology*, 2012. 79: 912.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22342415/>
280. Mundy, A.R. Anastomotic urethroplasty. *BJU international*, 2005. 96: 921.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16153236/>
281. Hosseini, J., et al. Effects of Anastomotic Posterior Urethroplasty (Simple or Complex) on Erectile Function: a Prospective Study. *Urol J*, 2018. 15: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299889/> 48 UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022
282. Koraitim, M.M. Predictors of erectile dysfunction post pelvic fracture urethral injuries: a multivariate analysis. *Urology*, 2013. 81: 1081.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465164/>
283. Brandes, S.B., et al. External genitalia gunshot wounds: a ten-year experience with fifty-six cases. *J Trauma*, 1995. 39: 266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7674395/>
284. McCormick, C.S., et al. Male genital trauma at a level 1 trauma center. *World J Urol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32077992/>
285. Monga, M., et al. Testicular Trauma. *Adolesc Med*, 1996. 7: 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10359963/>

286. Frauscher, F., et al. US findings in the scrotum of extreme mountain bikers. *Radiology*, 2001. 219: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11323467/>
287. de Peretti, F., et al. [Fuel tanks of motorcycles. Role in severe trauma of the pelvis]. *Presse Med*, 1993. 22: 61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8493205/>
288. Herrmann, B., et al. Genital injuries in prepubertal girls from inline skating accidents. *Pediatrics*, 2002. 110: e16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12165615/>
289. Lawson, J.S., et al. Catastrophic injuries to the eyes and testicles in footballers. *Med J Aust*, 1995. 163: 242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7565208/>
290. Grigorian, A., et al. National analysis of testicular and scrotal trauma in the USA. *Res Rep Urol*, 2018. 10: 51.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128306/>
291. Maxwell, B.G., et al. National patterns of injury and outcomes of gunshot wounds to the penis: A Trauma Quality Programs retrospective cohort analysis. *Acute Med Surg*, 2021. 8: e636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33747534/>
292. Gaspar, S.S., et al. Sexual Urological Emergencies. *Sexual Medicine Reviews*, 2015. 3: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784550/>
293. Forrester, M.B. Penis Ring Injuries Treated at Emergency Departments. *J Sex Marital Ther*, 2021: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734034/>
294. Amer, T., et al. Penile Fracture: A Meta-Analysis. *Urol Int*, 2016. 96: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953932/>
295. Christian-Miller, N., et al. Risk factors for penile fracture compared with a surgical control cohort in the United States: the role of substance abuse. *Asian J Androl*, 2021. 23: 236.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243961/>
296. Haas, C.A., et al. Penile fracture and testicular rupture. *World J Urol*, 1999. 17: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10367369/>
297. Barros, R., et al. Lessons learned after 20 years' experience with penile fracture. *Int Braz J Urol*, 2020. 46: 409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167705/>
298. Nicolaisen, G.S., et al. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. *J Urol*, 1983. 130: 917.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6632099/>
299. Tsang, T., et al. Penile fracture with urethral injury. *J Urol*, 1992. 147: 466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1732623/>
300. De Luca, F., et al. Functional outcomes following immediate repair of penile fracture: a tertiary referral centre experience with 76 consecutive patients. *Scand J Urol*, 2017. 51: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125311/>
301. McGregor, M.J., et al. Sexual assault forensic medical examination: is evidence related to successful prosecution? *Ann Emerg Med*, 2002. 39: 639.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023707/>
302. Phonsombat, S., et al. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. *J Urol*, 2008. 180: 192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18499189/>
303. Selikowitz, S.M. Penetrating high-velocity genitourinary injuries. Part I. Statistics mechanisms, and renal wounds. *Urology*, 1977. 9: 371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/855062/>UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022 49
304. Hudak, S.J., et al. Operative management of wartime genitourinary injuries at Balad Air Force Theater Hospital, 2005 to 2008. *J Urol*, 2009. 182: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19450817/>
305. Cass, A.S., et al. Bilateral testicular injury from external trauma. *J Urol*, 1988. 140: 1435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3193512/>
306. McAninch, J.W., et al. Major traumatic and septic genital injuries. *J Trauma*, 1984. 24: 291.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6368854/>
307. Michielsen, D., et al. Burns to the genitalia and the perineum. *J Urol*, 1998. 159: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9649253/>
308. Nelius, T., et al. Genital piercings: diagnostic and therapeutic implications for urologists. *Urology*, 2011. 78: 998.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22054364/>
309. Lee, J.Y., et al. Traumatic dislocation of testes and bladder rupture. *Urology*, 1992. 40: 506.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1466102/>

310. Nagarajan, V.P., et al. Traumatic dislocation of testis. *Urology*, 1983. 22: 521.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6649208/>
311. Pollen, J.J., et al. Traumatic dislocation of the testes. *J Trauma*, 1982. 22: 247.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7069812/>
312. Shefi, S., et al. Traumatic testicular dislocation: a case report and review of published reports. *Urology*, 1999. 54: 744.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10754145/>
313. Cass, A.S., et al. Testicular injuries. *Urology*, 1991. 37: 528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2038785/>
314. Wang, Z., et al. Diagnosis and management of testicular rupture after blunt scrotal trauma: a literature review. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 1967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567912/>
315. Wasko, R., et al. Traumatic rupture of the testicle. *J Urol*, 1966. 95: 721.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5935538/>
316. Tchounzou, R., et al. Retrospective Analysis of Clinical Features, Treatment and Outcome of Coital Injuries of the Female Genital Tract Consecutive to Consensual Sexual Intercourse in the Limbe Regional Hospital. *Sex Med*, 2015. 3: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797059/>
317. Sotto, L.S., et al. Perigenital hematomas; analysis of forty-seven consecutive cases. *Obstet Gynecol*, 1958. 12: 259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13578292/>
318. DA., H. Editorial Comment. *J Urol* 1998. 159: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345289/>
319. Okur, H., et al. Genitourinary tract injuries in girls. *Br J Urol*, 1996. 78: 446.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8881959/>
320. Goldman, H.B., et al. Traumatic injuries of the female external genitalia and their association with urological injuries. *J Urol*, 1998. 159: 956.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474191/>
321. Karadeniz, T., et al. Penile fracture: differential diagnosis, management and outcome. *Br J Urol*, 1996. 77: 279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8800899/>
322. Fedel, M., et al. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. *J Urol*, 1996. 155: 1924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8618289/>
323. Pretorius, E.S., et al. MR imaging of the penis. *Radiographics*, 2001. 21 Spec No: S283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11598264/>
324. Uder, M., et al. MRI of penile fracture: diagnosis and therapeutic follow-up. *Eur Radiol*, 2002. 12: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11868085/>
325. Buckley, J.C., et al. Diagnosis and management of testicular ruptures. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488285/>
326. Andipa, E., et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of penile and testicular masses. *World J Urol*, 2004. 22: 382.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15300391/> 50 UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022
327. Corrales, J.G., et al. Accuracy of ultrasound diagnosis after blunt testicular trauma. *J Urol*, 1993. 150: 1834.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8080482/>
328. Fournier, G.R., Jr., et al. Scrotal ultrasonography and the management of testicular trauma. *Urol Clin North Am*, 1989. 16: 377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2652862/>
329. Kratzik, C., et al. Has ultrasound influenced the therapy concept of blunt scrotal trauma? *J Urol*, 1989. 142: 1243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2681835/>
330. Martinez-Pineiro, L., Jr., et al. Value of testicular ultrasound in the evaluation of blunt scrotal trauma without haematocele. *Br J Urol*, 1992. 69: 286.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1568102/>
331. Micallef, M., et al. Ultrasound features of blunt testicular injury. *Injury*, 2001. 32: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11164397/>
332. Mulhall, J.P., et al. Emergency management of blunt testicular trauma. *Acad Emerg Med*, 1995. 2: 639.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8521212/>

333. Patil, M.G., et al. The value of ultrasound in the evaluation of patients with blunt scrotal trauma. *Injury*, 1994. 25: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8168890/>
334. Churukanti, G.R., et al. Role of Ultrasonography for Testicular Injuries in Penetrating Scrotal Trauma. *Urology*, 2016. 95: 208.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132505/>
335. Lee, S.H., et al. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. *BJU Int*, 2008. 101: 211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17922859/>
336. Muglia, V., et al. Magnetic resonance imaging of scrotal diseases: when it makes the difference. *Urology*, 2002. 59: 419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11880084/>
337. Talan, D.A., et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 340: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9887159/>
338. Presutti, R.J. Bite wounds. Early treatment and prophylaxis against infectious complications. *Postgrad Med*, 1997. 101: 243.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126216/>
339. Lewis, K.T., et al. Management of cat and dog bites. *Am Fam Physician*, 1995. 52: 479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7625323/>
340. Dreesen, D.W., et al. Current recommendations for the prophylaxis and treatment of rabies. *Drugs*, 1998. 56: 801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9829154/>
341. Anderson, C.R. Animal bites. Guidelines to current management. *Postgrad Med*, 1992. 92: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1614928/>
342. Gee, S., et al. on behalf of the North West Policy Group. Guidance for the Management of Human Bite Injuries. 2010.
https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947350692
343. Summerton, D.J., et al. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 2005. 2: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474736/>
344. Mydlo, J.H., et al. Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. *Urology*, 1998. 51: 616.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586616/>
345. Penbegul, N., et al. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. *Int J Impot Res*, 2012. 24: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21918532/>
346. Kominsky, H., et al. Surgical reconstruction for penile fracture: a systematic review. *Int J Impot Res*, 2020. 32: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685943/>
347. Virasoro, R., et al. Penile Amputation: Cosmetic and Functional Results. *Sexual Medicine Reviews*, 2015. 3: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784611/>UROLOGICAL TRAUMA – LIMITED UPDATE MARCH 2022 51
348. Babaei, A.R., et al. Penile replantation, science or myth? A systematic review. *Urol J*, 2007. 4: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17701923/>
349. Koller, C.R., et al. Self-Induced Trauma to the Genitalia: a Review of the Literature and Management Schemes. *Curr Urol Rep*, 2021. 22: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33534050/>
350. Tiguert, R., et al. Management of shotgun injuries to the pelvis and lower genitourinary system. *Urology*, 2000. 55: 193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10688077/>
351. Altarac, S. Management of 53 cases of testicular trauma. *Eur Urol*, 1994. 25: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8137851/>
352. Cass, A.S., et al. Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocele. *J Urol*, 1988. 139: 746.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3352037/>
353. Altarac, S. A case of testicle replantation. *J Urol*, 1993. 150: 1507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8411440/>

354. Sharma, G., et al. Sexual function outcomes and risk factors of erectile dysfunction after surgical repair of penile fracture. Turk J Urol, 2021. 47: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052833/>
355. Bozzini, G., et al. Delaying Surgical Treatment of Penile Fracture Results in Poor Functional Outcomes: Results from a Large Retrospective Multicenter European Study. Eur Urol Focus, 2018. 4: 106.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753754/>
356. Orvis, B.R., et al. Penile rupture. Urol Clin North Am, 1989. 16: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2652861/>
357. Etabbal, A.M., et al. War-related penile injuries in Libya: Single-institution experience. Arab J Urol, 2018. 16: 250.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892491/>
358. Starmer, B.Z., et al. Considerations in fertility preservation in cases of testicular trauma. BJU International, 2018. 121: 466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164757/>

6. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы EAU по урологической травме предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

7. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации EAU, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.



Клинические рекомендации по стриктурам уретры

N. Lumen (председатель), F. Campos-Juanatey, K. Dimitropoulos,
T. Greenwell, F.E. Martins, N. Osman, S. Riechardt, M. Waterloos

Помощники в составлении рекомендаций: R. Barratt, G. Chan,
F. Esperto, R. La Rocca, A. Ploumidis, W. Verla

Отдел клинических рекомендаций: R. Shepherd

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Д.В. Бутнару

СОДЕРЖАНИЕ

1.	Введение	7
1.1.	Цели и задачи	7
1.2.	Состав рабочей группы	7
1.3.	Доступные публикации	7
1.4.	История публикаций	7
1.5.	Резюме по изменениям	7
2.	МЕТОДОЛОГИЯ	7
2.1.	Методы	7
2.2.	Рецензирование	8
2.3.	Будущие цели	8
3.	ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА	9
3.1.	Определение	9
3.2.	Эпидемиология	9
3.3.	Этиология и профилактика	9
3.3.1.	Этиология и профилактика у мужчин	9
3.3.2.	Этиология у женщин	14
4.	КЛАССИФИКАЦИЯ	14
4.1.	По локализации стриктуры	14
4.1.1.	У мужчин	14
4.1.1.1.	Передняя уретра	14
4.1.1.2.	Задняя уретра	15
4.1.2.	У женщин	15
4.2.	По степени сужения просвета уретры	15
4.3.	Стриктуры у транс-мужчин и транс-женщин	15
4.3.1.	Транс-женщины	15
4.3.2.	Транс-мужчины	16
5.	ДИАГНОСТИКА	16
5.1.	Анамнез пациента	16
5.2.	Физикальное исследование	16
5.2.1.	Дальнейшее обследование	17
5.2.1.1.	Исходы, сообщаемые пациентами	17
5.2.1.2.	Общий анализ мочи и посев мочи на стерильность	17
5.2.1.3.	Урофлоуметрия и определение объема остаточной мочи	17
5.2.1.4.	Уретрография	18
5.2.1.5.	Уретроцистоскопия	19
5.2.1.6.	Ультразвуковое исследование	19
5.2.1.7.	Магнитно-резонансная томография	20
6.	ЛЕЧЕНИЕ СТРИКТУР У МУЖЧИН	22
6.1.	Консервативные методы	22
6.1.1.	Наблюдение	22
6.1.2.	Цистостома	23
6.2.	Внутрипросветные методы лечения стриктур передней уретры у мужчин	23
6.2.1.	Внутренняя оптическая уретротомия	23
6.2.1.1.	Показания для внутренней оптической уретротомии «холодным ножом»	23

6.2.1.2.	Показания к внутренней оптической уретротомии, выполняемой не «холодным ножом»	29
6.2.1.3.	Осложнения внутренней оптической уретротомии	29
6.2.2.	Однократное бужирование	31
6.2.2.1.	Методы бужирования и результаты	31
6.2.2.2.	Сравнительная эффективность бужирования и внутренней оптической уретротомии	33
6.2.3.	Стратегия лечения после бужирования/внутренней оптической уретротомии	33
6.2.3.1.	Периодическое самостоятельное бужирование	33
6.2.3.2.	Инъекции в зону стриктуры	35
6.2.3.3.	Уретральные стенты	36
6.3.	Открытая уретропластика: варианты лечения в зависимости от локализации и этиологии (клинического сценария)	38
6.3.1.	Роль уретропластики в лечении стриктур пенильного отдела уретры	38
6.3.1.1.	Этапная аугментационная уретропластика	38
6.3.1.2.	Одноэтапная аугментационная уретропластика	39
6.3.1.3.	Анастомотическая уретропластика у мужчин со стриктурой пенильного отдела уретры	39
6.3.1.4.	Специфические аспекты у пациентов со стриктурой уретры после неудачной пластики гипоспадии	40
6.3.1.5.	Специфические аспекты лечения стриктур пенильного отдела уретры, связанных со склерозирующим лишаем	41
6.3.1.6.	Стриктуры дистального отдела уретры (меатостеноз, стриктуры ладьевидной ямки)	42
6.3.2.	Уретропластика при стриктурах бульбозного отдела уретры	43
6.3.2.1.	Короткие стриктуры бульбозного отдела уретры	43
6.3.2.2.	Протяженные стриктуры бульбозного отдела уретры	45
6.3.2.3.	Этапная уретропластика при стриктурах бульбозного отдела уретры	46
6.3.2.4.	Неблагоприятные факторы риска	48
6.3.2.5.	Тактика при рецидиве стриктуры бульбозного отдела уретры после уретропластики	48
6.3.3.	Уретропластика при стриктурах пенильно-бульбозного отдела уретры и тотальных стриктурах уретры	49
6.3.4.	Перинеостомия	50
6.3.4.1.	Показания	50
6.3.4.2.	Типы перинеостомии	50
6.3.4.3.	Результаты	51
6.3.5.	Задняя уретра	52
6.3.5.1.	Стриктуры задней уретры нетравматической этиологии	52
6.3.5.2.	Посттравматические стриктуры задней уретры	61
7.	СТРИКТУРЫ УРЕТРЫ У ЖЕНЩИН	66
7.1.	Симптомы и признаки стриктур уретры у женщин	66
7.2.	Диагностика стриктур уретры у женщин	66
7.3.	Лечение стриктур уретры у женщин	67
7.3.1.	Малоинвазивные методы при стриктурах уретры у женщин	67
7.3.1.1.	Внутренняя оптическая уретротомия при стриктурах уретры у женщин	67
7.3.1.2.	Бужирование при стриктурах уретры у женщин	67
7.3.1.3.	Меатопластика в лечении стриктур уретры у женщин	67
7.3.2.	Уретропластика при стриктурах уретры у женщин	67
7.3.2.1.	Аугментационная уретропластика трансплантатом влагалища при стриктурах уретры у женщин	67
7.3.2.2.	Аугментационная уретропластика лоскутом влагалища при стриктурах уретры у женщин	68

7.3.2.3.	Аугментационная уретропластика трансплантатом половых губ/преддверия влагалища при стриктурах уретры у женщин	68
7.3.2.4.	Уретропластика лоскутом половых губ/преддверия влагалища при стриктурах уретры у женщин	68
7.3.2.5.	Аугментационная уретропластика слизистой щеки и языка при стриктурах уретры у женщин	68
7.3.2.6.	Анастомотическая уретропластика	68
8.	ЛЕЧЕНИЕ СТРИКТУР УРЕТРЫ У ТРАНСГЕНДЕРОВ	71
8.1.	Лечение стриктур уретры у транс-мужчин	71
8.1.1.	Лечение стриктур в ранние сроки после реконструкции неофаллоса	71
8.1.2.	Лечение меатостеноза у транс-мужчин	71
8.1.3.	Лечение стриктур неофаллоса	71
8.1.4.	Лечение стриктур в зоне анастомоза между уретрой в неофаллосе и фиксированной частью уретры	71
8.1.5.	Лечение стриктур фиксированной части уретры	72
8.1.6.	Перинеостомия у транс-мужчин	72
8.2.	Периоперационный уход после лечения стриктур у транс-мужчин	72
8.3.	Стриктуры уретры у транс-женщин	72
9.	ПЕРЕСАДКА ТКАНЕЙ	73
9.1.	Сравнение трансплантатов и лоскутов	73
9.2.	Сравнение различных типов лоскутов	74
9.3.	Сравнение различных типов трансплантатов	74
9.4.	Трансплантаты, созданные с помощью тканевой инженерии	76
9.4.1	Бесклеточные трансплантаты, созданные с помощью тканевой инженерии	76
9.4.2.	Аутологичные трансплантаты слизистой ротовой полости, созданные с помощью тканевой инженерии	77
9.5.	Ведение раны полости рта после забора слизистой щеки	77
10.	ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ ПРОВОДЯТСЯ ОПЕРАЦИИ НА УРЕТРЕ	78
10.1.	Восстановление уретры	78
10.2.	Антибактериальные препараты	78
10.3.	Сроки удаления уретрального катетера	79
11.	НАБЛЮДЕНИЕ	80
11.1.	Показания для наблюдения после операций на уретре	80
11.2.	Критерии эффективности уретропластики	80
11.3.	Наблюдение после операций на уретре	82
11.3.1.	Методы диагностики для наблюдения	82
11.3.1.1.	Калибровка уретры	82
11.3.1.2.	Уретроцистоскопия во время наблюдения после операций на уретре	82
11.3.1.3.	Восходящая уретрография и микционная цистоуретрография	82
11.3.1.4.	Ультразвуковое исследование уретры – соноуретрография	82
11.3.2.	Скрининговые инструменты для наблюдения после операций на уретре	82
11.3.2.1.	Анализ скорости мочеиспускания	82
11.3.2.2.	Измерение объема остаточной мочи при ультразвуковом исследовании	82
11.3.2.3.	Шкалы симптомов	83
11.3.3.	Оценка качества жизни, включая болезнь-специфические опросники	83
11.4.	Оптимальный интервал наблюдения после операций на уретре	84

11.5.	Длительность наблюдения после операций на уретре	84
11.6.	Стратификация наблюдения после операций на уретре по риску	84
11.7.	Протокол наблюдения после уретропластики	85
11.7.1.	Операции с низким риском рецидива	85
11.7.2.	Варианты хирургического лечения при стандартном риске рецидива	85
12.	ЛИТЕРАТУРА	87
13.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	115
14.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	115
15.	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РИСУНКИ И ТАБЛИЦЫ	116
3.	Определение, эпидемиология, этиология и профилактика	116
Таблица S3.1.	Этиология стриктур у женщин	116
Таблица S3.2.	Локализация стриктур уретры у женщин	117
6.	Лечение стриктур уретры у мужчин	117
Таблица S6.1.	Эффективность адъювантной терапии митомицином С после БОУТ	117
Таблица S6.2.	Эффективность уретропластики при неэффективности уретральных стентов	117
Таблица S6.3.	Неудачная пластика гипоспадии	118
Таблица S6.4.	Результаты и сравнение стриктур уретры (меатостеноз/дистальный отдел, пенильный отдел, связанные с плоским лишаем)	124
Таблица S6.5.	Результаты исследований по резекции уретры с концевым анастомозом	131
Таблица S6.6.	Результаты резекции уретры с концевым анастомозом при использовании анатомических критериев эффективности	132
Таблица S6.7.	Показатели иссечения стриктуры с анастомозом без пересечения губчатого тела	132
Таблица S6.8.	Эффективность уретропластики трансплантатом при стриктурах бульбозного отдела уретры, по результатам систематических обзоров и проспективных исследований	133
Таблица S6.9.	Эффективность аугментационной уретропластики у взрослых	133
Таблица S6.10.	Эффективность этапной уретропластики при стриктурах бульбозного отдела уретры	133
Таблица S6.11.	Результаты перинеостомии	135
Таблица S6.12.	Эффективность бужирования при нетравматических стриктурах задней уретры	138
Таблица S6.13.	Характеристики пациентов и результаты эндоскопического лечения с последующим введением препаратов при нетравматических стриктурах	138
Таблица S6.14.	Результаты реконструкции шейки мочевого пузыря при склерозе после операций по поводу ДПО	139
Таблица S6.15.	Результаты уретропластики при постлучевых стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры	139

Таблица S6.16.	Эффективность БОУТ при рецидиве стриктуры после уретропластики	140
Таблица S6.17.	Результаты резекции уретры с концевым анастомозом и сохранением бульбозной артерии	140
Таблица S6.18.	Результаты формирования уретрального анастомоза по технике Badenoch «pull-through»	140
Таблица S6.19.	Риск повреждения прямой кишки во время уретропластики (включены исследования, в которых отдельно описаны интраоперационные осложнения)	140
7.	Лечение стриктур уретры у женщин	141
Таблица S7.1.	Симптомы стриктур уретры у женщин	141
Таблица S7.2.	Методы обследования при стриктурах уретры у женщин	142
Таблица S7.3.	Результаты бужирования	143
Таблица S7.4.	Меатопластика	144
Таблица S7.5.	Уретропластика лоскутом влагалища	144
Таблица S7.6.	Уретропластика лоскутом влагалища	145
Таблица S7.7.	Уретропластика лоскутом половой губы/преддверия влагалища	146
Таблица S7.8.	Уретропластика лоскутом половой губы/преддверия влагалища	146
Таблица S7.9.	Дорсальная уретропластика трансплантатом слизистой щеки/языка	147
Таблица S7.10.	Вентральная уретропластика трансплантатом слизистой щеки/языка «onlay»	148
Таблица S7.11.	Уретропластика слизистой щеки по окружности	148
Таблица S7.12.	Анастомотическая уретропластика	149
Таблица S9.1.	Результаты серий наблюдений по уретропластике лоскутом кожи полового члена	149
Таблица S9.2.	Результаты исследований без контрольной группы по уретропластике трансплантатом слизистой щеки	150

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) подготовила настоящие рекомендации с целью представить полноценную информацию по стриктурам уретры у мужчин, женщин и трансгендеров. Рабочая группа принимает во внимание разную степень доступности медицинского обслуживания в регионах.

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации представляют собой наилучшие данные, доступные экспертам на момент публикации. Тем не менее настоящие рекомендации не всегда позволят получить наилучший результат. Они никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения для отдельного пациента, а скорее помогают сделать выбор с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по стриктурам уретры состоит из многопрофильной команды экспертов, обладающих опытом в данной области. Все специалисты, принимавшие участие в написании настоящих рекомендаций, предоставили данные по возможному конфликту интересов, которые можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/urethral-strictures/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/urethral-strictures/>. Список дополнительных таблиц и аббревиатур также можно найти по адресу: <https://uroweb.org/guideline/urethralstrictures/?type=appendices-publications>.

1.4. История публикаций

Настоящий документ представляет собой первые рекомендации по стриктурам уретры. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

1.5. Резюме по изменениям

Клинические рекомендации 2022 г. представляют собой ограниченное обновление первых рекомендаций 2021 г. В тексте обновлен список литературы, и читатели могут обратиться к окончательной версии резюме по данным литературы и систематическим обзорам. Кроме того, внесены небольшие грамматические правки и формат.

2. Методология

2.1. Методы

В клинических рекомендациях 2021 г. по стриктурам уретры посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все разделы рекомендаций. Поиск проводился в базах данных Medline, EMBASE и базе данных Кокрейновских систематических обзоров за период с 2008 по 2019 г. Перед началом поиска рабочая группа достигла консенсуса по критериям включения и исключения по каждой теме. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: <https://uroweb.org/guideline/urethral-strictures/>.

Литературные источники до 2008 г. проанализированы в том случае, если рабочая группа посчитала, что они имеют крайне важное значение. Члены рабочей группы также провели обзор опубликованных после 2019 г. исследований по отдельным темам рекомендаций.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов на основании модифицированной методологии GRADE [1, 2]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, оцениваются согласно модифицированной классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [3];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [4]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями. Рабочая группа хочет подчеркнуть, что критерии эффективности в лечении стриктур уретры плохо определены и субъективны.

Эффективность определяется как проходимость уретры, или субъективная при отсутствии миктурических симптомов, или объективная при подтверждении методами визуализации или калибровкой уретры. Несмотря на проходимость уретры, пациенты могут не считать лечение успешным из-за функциональных последствий (постмиктурическое подкапывание, эректильная/эякуляторная дисфункция, изменение внешнего вида половых органов). В настоящих рекомендациях рабочая группа достигла консенсуса не использовать термин «эффективность». Вместо него применяются термины «показатели анатомической проходимости» или «частота рецидива», чтобы подчеркнуть, что учитывается только рецидив стриктуры (по критериям авторов исследований). Рабочая группа хотела бы отметить, что анатомическая проходимость после операций на уретре зависит от хорошо изученных принципов заживления тканей, которые прошли проверку временем и требуют тщательного соблюдения во всех случаях [5]. Приведем ряд примеров:

- анастомоз лучше выполнять между здоровыми краями уретры без натяжения;
- трансплантат следует фиксировать к хорошо кровоснабжаемому ложу. Для пропитывания и приживления трансплантата необходим плотный контакт с ложем;
- при повреждении слизистой уретры по всей окружности самостоятельная регенерация не происходит;
- стягивание краев и фиброз прекращаются только после эпителизации раны.

Рабочая группа провела два систематических обзора, опубликованные в 2021 г., чтобы найти доказательства, которые будут лежать в основе рекомендаций:

- какова роль одноэтапной уретропластики с использованием слизистой ротовой полости в лечении стриктур уретры, связанных со склерозирующим лишаем у мужчин? Систематический обзор [6];
- систематический обзор различных методик уретропластики свободными трансплантатами в лечении стриктур бульбозного отдела уретры? Систематический обзор [7].

Результаты данных обзоров включены в рекомендации 2022 г. Кроме того, рабочая группа подготовила три статьи, в которых приводятся основные положения рекомендаций, и которые были опубликованы в журналах *European Urology* и *European Urology Focus*:

- Клинические рекомендации EAU по стриктурам уретры (часть 1): лечение стриктур уретры у мужчин [8];
- Клинические рекомендации EAU по стриктурам уретры (часть 2): диагностика, периоперационное ведение и наблюдение пациентов со стриктурами уретры [9];
- Клинические рекомендации EAU по стриктурам уретры (часть 3): лечение стриктур уретры у женщин и трансгендеров [10].

2.2. Рецензирование

Рекомендации по стриктурам уретры были прорецензированы перед публикацией в 2021 г.

2.3. Будущие цели

В 2021 г. проведен систематический обзор, результаты которого будут опубликованы в 2022 г.:

- повышает ли дополнительное применение топических кортикостероидов эффективность периодического самостоятельного бужирования в стабилизации стриктурной болезни уретры у мужчин и улучшает ли оно функциональные результаты?

Обновление рекомендаций будет проводиться по необходимости, но не позднее чем через пять лет. После одобрения отделом рекомендаций EAU будут проведены дополнительные систематические обзоры.

3. Определение, эпидемиология, этиология и профилактика

3.1. Определение

Под стриктурой уретры у мужчин понимают сужение просвета передней уретры, связанное с рубцеванием слизистой и окружающей губчатой ткани (спонгиозом) [11, 12]. В задней уретре у мужчин отсутствует губчатая ткань, поскольку при сужении в данной локализации предпочтительнее применять термин «стеноз» [11, 12]. Меатостеноз представляет собой короткое сужение на уровне меатуса без поражения ладьевидной ямки [12].

В литературе отсутствует точное определение стриктуры уретры у женщин. Большинство авторов понимают под стриктурой «фиксированное анатомическое сужение уретры», приводящее к уменьшению ее просвета [13, 14]. Пороговый диаметр для диагностики стриктуры варьирует от <10 до <20 Ch [15, 16]. В большинстве публикаций в качестве критерия стриктуры уретры используют размер <14 Ch, а нормальный диаметр составляет 18–30 Ch.

Несмотря на отсутствие спонгиозной ткани, для описания сужения реконструированной уретры у трансгендеров также используют термин «стриктура».

3.2. Эпидемиология

У мужчин наблюдается резкое повышение встречаемости стриктур уретры после 55 лет. Средний возраст при диагностике составляет 45,1 года [17, 18]. Встречаемость стриктур составляет 229–627 на 100 000 мужчин [17]. Чаще всего выявляются стриктуры передней уретры (92,2%), в частности бульбозного отдела (46,9%) [18].

У 2–29% женщин с рефрактерными симптомами нарушенного мочеиспускания (СНМ) диагностируется инфравезикальная обструкция (ИВО) [19–22], и у 4–20% из них имеется стриктура уретры [21–23]. Таким образом, истинная встречаемость стриктур у пациенток с рефрактерными СНМ составляет 0,08–5,4%. Показатели встречаемости стриктур у женщин значительно возрастают после 54 лет [24].

У детей большая часть стриктур имеет травматическую этиологию. В 27,8–48% случаев они связаны с ятрогенным повреждением, а у 34–72% пациентов развиваются в результате наружной травмы [25]. Кроме того, встречаются врожденные (13%), воспалительные (4%) или постинфекционные стриктуры (1%). У детей чаще всего поражается бульбозный отдел уретры [25].

В зависимости от тяжести гипоспадии и техники реконструкции в 1,3–20% случаев развиваются меатостеноз и стриктуры уретры [26]. Встречаемость стриктур данного типа намного выше в развитых странах из-за большего числа пациентов, которым проводится хирургическое лечение гипоспадий [27].

До 18% всех стриктур уретры локализируются в зоне меатуса или ладьевидной ямки, и они, как правило, связаны с неудачной пластикой гипоспадии, склерозирующим лишаем, травмой/инструментальными вмешательствами или носят идиопатический характер [28–31]. Меатостеноз развивается менее чем у 0,2% детей после обрезания, выполненного в неонатальном возрасте [17]. У транс-мужчин частота стриктур уретры составляет около 51% [32]. У транс-женщин стриктуры развиваются в 14,4% случаев и практически всегда локализируются в зоне неомеатуса [33].

3.3. Этиология и профилактика

В разных регионах мира этиология стриктур значительно отличается, что связано с различиями в качестве оказания помощи и факторах окружающей среды [27]. Вне зависимости от географического положения, стриктуры уретры оказывают выраженное неблагоприятное влияние на качество жизни [34, 35], наряду с расходами на лечение первичных и рецидивных случаев [36, 37]. Цель профилактики стриктур уретры – избежать осложнений для пациента и расходов для общества. Профилактика включает в себя предотвращение воздействия причинных факторов (инфекция, травма, ятрогенное повреждение) или, если это невозможно, снижение их риска.

3.3.1. Этиология и профилактика у мужчин

а. Инфекции, передаваемые половым путем

В прошлом уретрит, связанный с инфекциями, передаваемыми половым путем, в особенности гонореей, был основной причиной стриктур уретры в развитых странах, составляя 40% всех случаев [38]. Активная пропаганда безопасного секса и облегчение доступа к медицинской помощи способствуют своевременному назначению антибактериальной терапии и значительному снижению актуальности данной проблемы [38]. В настоящее время в развитых странах инфекционный уретрит является причиной 0,9–3,7% стриктур [38, 39], но он продолжает оставаться важным этиологическим фактором в бедных странах, составляя 41,6% от всех случаев [40].

Резюме по данным литературы	УД
Предоставление доступа к диагностике и лечению инфекций, передаваемых половым путем, позволяет снизить встречаемость стриктур, связанных с инфекционным уретритом.	3

Рекомендации	СР
Необходимо консультировать пациентов по правилам безопасного секса, симптомам инфекций, передаваемых половым путем, и обеспечить возможность для обследования и лечения мужчин с уретритом	Сильная

b. Воспаление

Склерозирующий лишай поражает уретру в 20% случаев [41] и является самой частой причиной тотальных стриктур уретры (48,6%) [18]. Его этиология до конца не изучена, но, вероятно, он имеет аутоиммунную природу [42]. Кроме того, склерозирующий лишай может быть связан с факторами окружающей среды и другими сопутствующими заболеваниями. Риск развития склерозирующего лишая намного выше у мужчин, которым не выполнялось обрезание (отношение шансов, скорректированное по возрасту, 53,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 7,24–395,88) [43]. Склерозирующий лишай также связан с более высоким индексом массы тела (ИМТ), сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, курением табака, гиперлипидемией и артериальной гипертензией [44–46].

c. Наружная травма уретры

Наружная травма уретры является второй по частоте причиной развития стриктур у взрослых [38]. Уретра подвержена травме во время определенных видов деятельности, включая спорт, езду на велосипеде, половой акт и военные действия. Чаще всего при тупой травме поражается бульбозный отдел уретры [12], как правило в результате травмы «всадника» или удара в промежность. Перелом полового члена сопровождается повреждением уретры в 15% случаев [47]. Дорожно-транспортные происшествия являются основной причиной тупой травмы задней уретры, связанной с переломом костей таза (дистракционной) [48]. В гражданских условиях проникающие ранения уретры встречаются редко [49].

d. Ятрогенное повреждение уретры

Ятрогенная травма уретры является одной из наиболее частых причин стриктур в развитых странах [18, 38], составляя 32–79% от всех случаев [38, 50]. У детей ятрогенные стриктуры наблюдаются в 6,7–25% случаев [51]. Профилактика ятрогенного повреждения уретры представляет собой основной способ снижения риска развития стриктур. Ятрогенная травма чаще всего связана с инструментальными манипуляциями (катетеризация, цистоскопия), операциями по поводу доброкачественной простатической обструкции (ДПО) и рака предстательной железы и лучевой терапией (ЛТ) [39].

d.1. Катетеризация уретры

Стриктуры уретры являются общеизвестным осложнением катетеризации, которая является этиологическим фактором в 11,2–16,3% случаев [18, 38]. В метаанализе, проведенном Hollingsworth и соавт., объединенная пропорция больных, у которых развились стриктуры или эрозии уретры после кратковременной катетеризации (<3 недели) в исследованиях более высокого качества, составила 3,4% (ДИ 1,0–7,0%) [52]. В публикациях, включавших в основном мужчин с повреждением спинного мозга, у которых был установлен постоянный катетер, представлена частота стриктур уретры в 8,7% (ДИ 0,0%–18,7%) [52].

Стриктуры уретры могут развиваться вследствие повреждения при установке катетера или длительном его нахождении. Во время катетеризации можно повредить уретру за счет формирования ложного хода кончиком катетера (29,7%) или при раздутии баллона в просвете уретры (70,3%) [53]. Частота повреждения уретры при катетеризации составляет 3,2 на 1000 пациентов [54]. В проспективном многоцентровом исследовании с длительностью наблюдения 6 месяцев показано, что из 37 больных с травмой уретры при катетеризации, направленных к урологу, 24% продолжают выполнять самостоятельное бужирование один раз в неделю, а 11% потребовалось не менее одного бужирования по поводу сформировавшейся стриктуры [55]. По данным другого исследования (n = 37), стриктура уретры развилась у 78% пациентов с травмой уретры при установке катетера [53]. Чаще всего при катетеризации травмируются бульбозный отдел и задняя уретра [56].

Разработан ряд мероприятий для профилактики травмы уретры при установке катетера [57]. Около 25% всех катетеризаций в больницах проводятся без показаний и необходимости [58, 59]. Внедрение рекомендаций [60, 61] и специфических критериев [62] позволяет снизить частоту катетеризации. В ряде исследований показана нехватка знаний по катетеризации уретры среди врачей [63, 64]. Это считается фактором риска травмы уретры при установке катетера [64]. По данным проспективного одноцентрового исследования, специальные программы обучения катетеризации уретры для медсестер способствуют снижению риска ятрогенных повреждений уретры [54].

Кроме руководств и обучения, другим подходом к безопасной катетеризации является модификация стандартного катетера Фолея. Для профилактики повреждения при раздутии баллона разработаны новые катетеры с системой безопасного клапана, хотя в литературе отсутствуют сравнительные данные [65, 66]. В рамках проспективного обсервационного когортного исследования ($n = 174$) Vugeja и соавт. изучали применение устройств для катетеризации уретры, включая проводник. Частота нежелательных явлений при установке стандартного катетера составила 7% по сравнению с 0% в группе изучаемого устройства (авторы не выполняли статистический анализ) [67]. В другом проспективном обсервационном исследовании показано, что врачи других специальностей (не урологи) могут успешно использовать технику катетеризации по Сельдингеру [68]. Необходимо оценить эти технологии в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), включая анализ экономической целесообразности.

Размер катетера является одним из факторов развития стриктуры вследствие давления на стенку уретры [69]. Уменьшение диаметра катетера с 22 до 18 Ch позволяет снизить частоту стриктур ладьевидной ямки (6,9 и 0,9%, $p = 0,02$) после радикальной простатэктомии (РПЭ) [70]. На развитие стриктур также оказывает влияние материал, из которого изготовлен катетер. В 1970–80-х годах проведен ряд сравнительных исследований у пациентов, которым проводились кардиохирургические операции. Согласно результатам, латексные катетеры без покрытия связаны с более высоким риском развития уретрита и стриктур, чем силиконовые катетеры [71–73]. При этом в других исследованиях различий не выявлено [74–76]. Современные латексные катетеры имеют полимерное покрытие [77] в связи с опасениями в отношении стриктур, а также риском токсичности и гиперчувствительности к латексу, показанных в исследованиях *in vitro*. Другим этиологическим фактором стриктур является длительная катетеризация уретры (пациенты после политравмы, с ожогами) [50].

Резюме по данным литературы	УД
Во многих случаях установка уретрального катетера у госпитализированных пациентов проводится без показаний	2b
Программы обучения позволяют снизить риск повреждения уретры при катетеризации	2a
Большой размер катетера связан с более высоким риском стриктур ладьевидной ямки	3
Латексные катетеры без покрытия связаны с более высоким риском уретрита и, возможно, стриктур уретры, чем нелатексные или латексные катетеры с покрытием	1a

Рекомендации	СР
Не следует устанавливать уретральный катетер без необходимости	Сильная
Необходимо проводить обучение врачей и медсестер по катетеризации	Сильная
Если единственным показанием является дренирование мочевого пузыря, не рекомендуется устанавливать катетер размером более 18 Ch	Слабая
Не рекомендуется использовать латексные катетеры без покрытия	Сильная

d.2. Трансуретральные операции на предстательной железе

После трансуретральных вмешательств стриктуры уретры развиваются у 4,5–13% [78], а склероз шейки мочевого пузыря – у 0,3–9,7% пациентов [79]. Трансуретральные операции являются самой частой причиной ятрогенных стриктур уретры, составляя 41% от всех случаев [50]. Основной локализацией стриктур является бульбозно-мембранозный отдел, далее идут ладьевидная ямка и пенильный отдел уретры [80, 81]. Предполагаемые механизмы включают трение в зоне пеноскротального угла, недостаточное количество лубриканта, повторяющиеся движения внутрь и наружу, нарушение целостности слизистой, приводящее к экстравазации мочи, и утечку монополярного тока из-за нарушения изоляции резектоскопа [82]. Склероз шейки мочевого пузыря может быть вызван избыточной и/или циркулярной резекцией и использованием относительно большой петли резектоскопа, которая вырабатывает большое количества тепла на небольшой объем аденоматозной ткани, что приводит к рубцеванию [79, 83]. Стеноз задней уретры может развиваться вследствие длительного отсутствия мочеиспускания после операции [84].

d.2.1. Факторы риска развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря

Описан ряд факторов риска развития стриктур после трансуретральных операций на предстательной железе (ПЖ). Простатит (ОШ 4,31) и время операции >60 минут (ОШ 4,27) являются независимыми прогностическими факторами развития стриктур после монополярной трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ) [85]. В отношении биполярной ТУР ПЖ к независимым прогностическим факторам относятся медленная скорость резекции (ОШ 0,003), повреждение слизистой уретры (ОШ 2,44) и инфекция в послеоперационном периоде (ОШ 1,49) [86, 87]. Большой размер тубуса эндоскопа (26 Ch vs 24 Ch) связан с более высоким риском стриктур бульбозного отдела уретры (11,4 и 2,9%, $p = 0,018$) [88]. Использование для ирригации раствора комнатной температуры повышает риск развития стриктуры после ТУР ПЖ или вапоризации по сравнению с раствором, подогреваемым до температуры тела (21,3 и 6,3%, $p = 0,002$) [89].

Склероз шейки после монополярной и биполярной ТУР ПЖ чаще развивается при небольшом объеме ПЖ [90, 91]. Lee и соавт. показали, что размер аденомы является независимым фактором риска склероза шейки после монополярной ТУР ПЖ [91]. При этом, по данным Тао и соавт., независимым фактором риска является именно общий объем ПЖ (<46,2 см³) (ОШ 1,5), а не объем удаленной ткани [86].

d.2.2. Встречаемость стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря при применении различных видов энергии

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Corni и соавт., не выявлено различий в частоте стриктур и склероза между монополярной, биполярной ТУР ПЖ, гольмиевой энуклеацией и фотоселективной вапоризацией [78]. В другом метаанализе показана сопоставимая частота стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря при использовании тулиевого лазера (Tm: Yag) и биполярной ТУР ПЖ [92]. Сравнение различных методик осложняется наличием возможных искажающих факторов, таких как размер эндоскопа, настройки энергии, время операции и длительность наблюдения. К настоящему времени не получено убедительных данных о том, что какой-либо из методов связан с более высоким риском стриктур, чем другие. Выбор метода лечения должен основываться на оценке безопасности и эффективности. В таблице 3.1 представлены показатели развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря для различных методов лечения.

Таблица 3.1. Показатели развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря после трансуретральных операций (изменено из Chen и соавт., 2016 [74])

Вид операции	Стриктуры уретры	Склероз шейки мочевого пузыря
ТУР ПЖ (монополярная и биполярная)	1,7–11,7%	2,4–9,7%
Гольмиевая энуклеация ПЖ	1,4–4,4%	0–5,4%
Фотоселективная вапоризация ПЖ	0–4,4%	1,4–3,6%

d.2.3. Меры профилактики стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря

Sciarra и соавт. провели РКИ с маскированием ($n = 96$) для оценки применения рофекоксиба с целью профилактики стриктур уретры после ТУР ПЖ. Через 12 месяцев частота стриктур в изучаемой группе составила 0% по сравнению с 17% в группе плацебо ($p = 0,0039$) [93]. РКИ с маскированием ($n = 180$), выполненное Chung и соавт., посвящено оценке влияния инстилляций гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы. Частота стриктур уретры по данным уретрографии в лечебной группе составила 1,25% по сравнению с 8,64% в группе плацебо ($p = 0,031$). Необходимо провести дальнейшие РКИ, чтобы подтвердить эти результаты и безопасность фармакологических средств.

В более ранних исследованиях изучали, позволяет ли предварительная уретротомия ножом Отиса предотвратить развитие стриктур после ТУР ПЖ [94–97]. Только в одной из публикаций представлены результаты 12-месячного наблюдения, согласно которым отсутствуют различия в частоте стриктур у больных в группе ТУР ПЖ и группе уретротомии + ТУР ПЖ (21 и 14%) [98]. Другие авторы предлагают выполнять уретротомию перед ТУР ПЖ только при наличии стриктур уретры или меатостеноза [99].

Lee и соавт. изучали дополнительную трансуретральную инцизию ПЖ в конце ТУР для снижения частоты склероза шейки мочевого пузыря [91]. Авторы провели ретроспективный анализ 1135 пациентов (667 в группе ТУР ПЖ, 468 – в группе комбинированного лечения). При медиане наблюдения 38 месяцев частота склероза шейки в группе ТУР ПЖ составила 12,3%, а в группе дополнительной инцизии – 6,0% ($p < 0,001$). При объеме ПЖ <30 см³ соответствующие показатели составили 19,3 и 7,7% ($p < 0,05$). Прежде чем можно будет дать рекомендации, необходимо подтвердить в более крупных РКИ эффективность и безопасность дополнительных хирургических манипуляций для профилактики стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря.

Резюме по данным литературы	УД
В РКИ с длительностью наблюдения более 12 месяцев не показано уменьшения частоты стриктур при проведении рутинной уретротомии перед ТУР ПЖ	1b
Рекомендации	СР
Пациентам без стриктуры уретры не следует на рутинной основе выполнять уретротомию	Сильная

d.3. Радикальная простатэктомия

После РПЭ примерно у 0,5–30% пациентов развиваются стриктуры пузырно-уретрального анастомоза (ПУА) [74], хотя в большинстве современных исследований показатели варьируют в пределах 1–3% [100]. Риск развития стриктуры после спасительной РПЭ значительно выше и достигает 22–40% [101]. В большинстве случаев стриктуры ПУА формируются в течение первых двух лет [101, 102]. В метаанализе 2012 г., проведенном Tewari и соавт., не выявлено различий в частоте стриктур ПУА между открытой, лапароскопической и робот-ассистированной РПЭ [103]. Напротив, в анализе национальной когорты в Великобритании показано, что после робот-ассистированной РПЭ стриктуры ПУА развиваются в 3,3% случаев, что значительно ниже показателей для лапароскопической (5,7%) и открытой РПЭ (6,9%) [104]. Эти результаты соответствуют аналогичному исследованию, проведенному ранее в США [105]. Различия в показателях могут быть связаны с опытом и количеством выполняемых операций [106]. Когортные исследования представляют собой данные реальной клинической практики и включают хирургов с различным опытом, в то время как метаанализы основаны на результатах клинических исследований. Как следствие, более благоприятные результаты робот-ассистированной РПЭ в популяционных исследованиях могут быть связаны с короткой кривой обучения [107].

d.3.1. Факторы риска развития стриктур пузырно-уретрального анастомоза

Факторы риска включают высокую степень злокачественности и более высокую стадию рака, объем ПЖ, ишемическую болезнь сердца, ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, операции на инфравезикальном отделе и пожилой возраст [100, 108, 109]. К хирургическим факторам относятся операция без нервосбережения, несостоятельность анастомоза, более длительное время операции и большой объем кровопотери [100, 108, 109]. Кроме того, частота стриктур ПУА выше у хирургов, выполняющих до 40 РПЭ в год (27,7%), по сравнению с хирургами, проводящими более 40 РПЭ в год (22%) [110].

d.3.2. Мероприятия для профилактики стриктур пузырно-уретрального анастомоза

Srougi и соавт. изучали влияние выворачивания шейки мочевого пузыря в рамках РКИ (n = 95). Через 12 месяцев авторы не обнаружили различий между группами в показателях стриктур ПУА [111]. В метаанализе, проведенном Kowalewski и соавт., сравнивали непрерывный и узловый шов при формировании ПУА. Согласно результатам, техника анастомоза не влияет на частоту стриктур ПУА [112]. В другом систематическом обзоре Bai и соавт. сравнивали нить с насечками и стандартные нити. Хотя различия между исследованиями не позволяют провести метаанализ, ни одна из методик не связана с более высоким риском ПУА [113].

d.4. Лучевая терапия и аблативные методы

В течение 4 лет наблюдения стриктуры уретры развиваются у 1,5% пациентов, перенесших дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), 1,9% больных после брахитерапии и 4,9% мужчин, которым выполнена комбинация ДЛТ и брахитерапии [114]. Эти стриктуры, как правило, развиваются в бульбозно-мембранозном отделе уретры [115]. В отличие от РПЭ частота стриктур после ЛТ со временем возрастает [101, 114]. После криотерапии и высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) стриктуры развиваются в 1,1–3,3 и 1–31% случаев соответственно [101]. При проведении этих методик в качестве спасительной терапии риск стриктур увеличивается и составляет для ДЛТ 3–10%, криотерапии – 5–12%, HIFU – 15–30% [101]. В связи с более частым применением ЛТ (ДЛТ, брахитерапии) и аблативных методик (криотерапия, HIFU) в ближайшем будущем ожидается увеличение количества постлучевых стриктур [116].

d.4.1. Факторы риска развития постлучевых стриктур

Awad и соавт. провели многофакторный регрессионный анализ, включающий 46 исследований. Согласно результатам, комбинация ДЛТ и брахитерапии и длительность наблюдения являются достоверными прогностическими факторами стриктур уретры после ЛТ [114]. При этом биологическая эквивалентная доза, возраст и гормональная терапия не имеют прогностического значения [114].

Хотя ТУР ПЖ не включена в анализ, в ранее проведенном многофакторном анализе результатов одного центра показано, что она является независимым прогностическим фактором стриктур (отношение рисков 2,81) [117], как и уровень ПСА <10 нг/мл (отношение рисков 0,47) [118].

d.4.2. Меры профилактики постлучевых стриктур

Интервал времени до адъювантной или спасительной ДЛТ более 9 месяцев позволяет снизить частоту стриктур уретры (отношение рисков 0,6) [119]. Необходимо балансировать это преимущество с возможным ухудшением онкологических показателей из-за отсрочки лечения [79]. При брахитерапии происходит движение аппликатора игл вниз [120], что может объяснять развитие стриктур ниже верхушки ПЖ [118] в так называемой горячей точке [121]. Описан ряд мероприятий, позволяющих снизить риск развития стриктур после брахитерапии, включая снижение дозы в горячей точке, более тщательную установку игл, установку игл не по средней линии и использование пластиковых игл вместо стальных [114].

e. Неудачная пластика гипоспадии

Хотя стриктуры уретры после пластики гипоспадий иногда считаются ятрогенными [38], они представляют собой очень специфический подтип и должны рассматриваться в виде отдельного варианта. Основные причины для такого разделения включают отсутствие спонгиозной ткани в пенильном отделе уретры на различных уровнях и недостаток местных тканей высокого качества для реконструкции уретры [122].

f. Врожденные

Диагноз врожденной стриктуры уретры можно установить только при исключении других возможных этиологий, например ятрогенной, воспалительной и посттравматической [25]. Врожденные стриктуры, вероятно, являются следствием неполного или неправильного слияния уретры, сформированной из мочеполювого синуса, с уретрой, развивающейся после закрытия уретральных складок. Они обычно имеют небольшую длину и расположены в бульбозном отделе уретры. Как правило, врожденные стриктуры диагностируются в молодом возрасте (кольцо Мурмана или воротник Кобба).

g. Идиопатические

Частота идиопатических стриктур в пенильном отделе уретры составляет 34%, а бульбозном – 63% [123]. Возможной этиологией идиопатических стриктур может быть нераспознанная травма [27].

3.3.2. Этиология у женщин

У женщин идиопатические стриктуры уретры диагностируются в 48,5% случаев, ятрогенные, связанные с бужированием уретры, сложной/травматичной катетеризацией с последующим фиброзом, операциями на уретре (по поводу дивертикулов, свищей и стрессового недержания мочи), – в 24,1%, а посттравматические (в основном после перелома костей таза) – в 16,4% [124-136]. Редкими причинами стриктур уретры у женщин являются ЛТ и инфекции [137]. Чаще всего развиваются стриктуры средней или средней и дистальной трети уретры (58%). Тотальные стриктуры встречаются редко (4%) [15, 124, 126, 127, 129-131, 136, 138]. Дополнительная информация представлена в таблицах S3.1 и S3.2.

4. Классификация

4.1. По локализации стриктуры

Классификация по локализации имеет важное значение, поскольку влияет на тактику лечения.

4.1.1. У мужчин

4.1.1.1. Передняя уретра

Передняя уретра начинается от меатуса, идет к мочеполювой диафрагме и окружена на всем протяжении губчатым телом [11, 139]. Стриктуры передней уретры могут располагаться в трех различных отделах (от дистального к проксимальному) [12].

Стриктуры меатуса: расположены на уровне наружного отверстия уретры и могут захватывать ладьевидную ямку.

Стриктуры пенильного отдела уретры: расположены в сегменте от ладьевидной ямки до бульбозного отдела. Снаружи пенильный отдел уретры начинается примерно на уровне венечной борозды и продолжается до пенокротального угла. Весь пенильный отдел уретры окружен тонким слоем губчатого тела и проходит в борозде вентральнее кавернозных тел.

Стриктуры бульбозного отдела уретры: бульбозный отдел начинается от пеноскrotального угла и окружен бульбо-спонгиозной мышцей. На уровне мочеполовой диафрагмы он переходит в мембранозный отдел уретры. Бульбозный отдел можно разделить на проксимальную и дистальную части. Проксимальная часть располагается на протяжении 5 см от мембранозной уретры. В этой части уретра проходит эксцентрично и окружена большим количеством губчатой ткани по вентральной поверхности. Дистальная часть бульбозного отдела продолжается до пеноскrotального угла [140]. Стриктуры, поражающие также мембранозный отдел, называются стриктурами бульбозно-мембранозного отдела.

Стриктуры пенильно-бульбозного отдела: переходят с пенильного отдела на бульбозный, имеют большую протяженность.

Следует отметить различие между пенильно-бульбозными и множественными стриктурами. Второй вариант включает два и более суженных участка уретры, расположенных в одном или нескольких отделах, но между ними сохранена здоровая уретра (например, ятрогенные стриктуры после трансуретральных операций, которые обычно поражают ладьевидную ямку и пеноскrotальный угол с неизменной уретрой между ними).

4.1.1.2. Задняя уретра

Задняя уретра имеет длину около 5 см и разделяется на три сегмента [12]:

- мембранозный отдел пересекает мочеполовую диафрагму и расположен между проксимальной частью бульбозного отдела и дистальной частью семенного бугорка;
- простатический отдел проходит через ПЖ, начинаясь от проксимальной части мембранозной уретры и заканчиваясь шейкой мочевого пузыря;
- шейка мочевого пузыря окружена внутренним сфинктером уретры и представляет собой соединение между простатическим отделом и мочевым пузырем. Склероз (или контрактура) шейки мочевого пузыря подразумевает наличие ПЖ (например, после ТУР или аденомэктомии). В случае сужения или облитерации на этом уровне после РПЭ правильным термином будет «стриктура ПУА» [12].

4.1.2. У женщин

Женская уретра имеет длину около 4 см и произвольно разделяется на верхнюю, среднюю и нижнюю часть [15, 124, 126, 127, 129-131, 136, 138].

4.2. По степени сужения просвета уретры

Критерии стриктур низкой и высокой степени остаются спорными [141-143]. При диаметре уретры менее 3 мм можно установить диагноз стриктуры высокой степени, или «плотной» стриктуры [144]. При нормально функционирующем мочевом пузыре скорость мочеиспускания не снижается до тех пор, пока просвет уретры не будет размером <10 Ch [142].

В таблице 4.1 представлена классификация стриктур уретры у мужчин с нормально функционирующим мочевым пузырем, разработанная рабочей группой после достижения консенсуса.

Таблица 4.1. Классификации ЕАУ по степени сужения просвета уретры

Категория	Описание	Просвет уретры, Ch	Степень
0	Отсутствие изменений при диагностике	–	–
1	Субклиническая стриктура	Просвет сужен, но размер ≥ 16 Ch	Низкая
2	Стриктура низкой степени	11–15 Ch	
3	Стриктура высокой степени или значительно влияющая на мочеиспускание	4–10 Ch	Высокая
4	Практически полная облитерация	1–3 Ch	
5	Облитерация	Просвет отсутствует (0 Ch)	

4.3. Стриктуры у транс-мужчин и транс-женщин

4.3.1. Транс-женщины

При смене пола у мужчин удаляется пенильный отдел уретры. Стриктуры неомеатуса развиваются в зоне соединения дистальной части бульбозного отдела уретры и неовагины. Остальные сегменты уретры (бульбозный и задняя уретра) идентичны биологическому мужчине.

4.3.2. Транс-мужчины

Описаны четыре локализации стриктур уретры, которые развиваются после смены женского пола на мужской [145]:

- нативная уретра представляет собой сегмент женской уретры, который сохраняется во время операции. Она проходит от шейки мочевого пузыря до естественного меатуса;
- далее идет фиксированная часть, или промежностная уретра, которая начинается от естественного меатуса. Этот сегмент реконструируется с помощью местных тканей, обычно слизистой преддверия или передней стенки влагалища, и проходит аналогично бульбозному отделу уретры у мужчин, но не окружен губчатой тканью;
- анастомотическая часть – это сегмент уретры, в котором фиксированная часть соединяется с неофаллосом;
- фаллическая уретра расположена в неофаллосе или зоне метоидиопластики и обычно состоит из кожной трубки. Ее ход напоминает ход пенильного отдела уретры у мужчин, но она не покрыта губчатой тканью.

5. Диагностика

Обследование пациентов со стриктурой уретры включает сбор анамнеза и физикальное исследование, общий анализ мочи (\pm посев мочи), урофлоуметрию (УФМ) с оценкой объема остаточной мочи, рентгенологические и эндоскопические методы.

5.1. Анамнез пациента

Целью сбора анамнеза является оценка симптомов, в том числе их выраженности и длительности, возможной этиологии стриктуры, предыдущего лечения, осложнений, а также сопутствующих проблем и факторов, которые могут влиять на эффективность хирургического лечения.

Клиническая картина стриктур уретры варьирует. По данным ретроспективного анализа 611 пациентов с эндоскопически подтвержденным диагнозом стриктуры, самым частым клиническим проявлением являются СНМ (54,3%), далее идет острая задержка мочи (22,3%), инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) (6,1%) и проблемы при катетеризации (4,8%) [146]. В ретроспективном исследовании пациентов, перенесших уретропластику передней уретры ($n = 214$), самые частые симптомы включали слабую струю мочи (49%), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря (27%) и учащенное мочеиспускание (20%) [147]. В ретроспективном исследовании 614 больных, которым также проводилась уретропластика передней уретры, постмиктурическое подкапывание наблюдалось в 73% случаев [148].

Частым симптомом является боль в органах мочеполовой системы, которую описывают 22,9–71% пациентов [34, 146]. Боль может локализоваться в проекции мочевого пузыря и/или уретры и быть связана с более выраженными СНМ. Она чаще встречается у молодых мужчин и в большинстве случаев проходит после реконструкции [34]. Другие жалобы включают разбрызгивание струи мочи (9%), макрогематурию (3,1–5%), абсцесс уретры/некротизирующий фасциит (2,3%), ургентность (14%) и недержание мочи (1–4%) [146, 147].

Для оценки этиологии стриктуры следует уточнять информацию о травме таза, половых органов или промежности, операциях или инструментальных манипуляциях, лучевой или фокальной терапии и уретрите. Важно учитывать предыдущие доступы и время последнего вмешательства (например, бужирования), поскольку это может влиять на сроки рентгенологического исследования или оперативного лечения.

У пациентов со стриктурой уретры часто нарушена сексуальная функция [149, 150], на которую также может влиять хирургическое лечение [151, 152]. В этой связи необходимо определять эректильную и эякуляторную функцию с помощью валидированных опросников.

Также следует оценивать общее состояние пациента, поскольку оно может влиять на тактику лечения (радикальное или паллиативное). Необходимо рассматривать факторы риска, связанные с нарушением заживления тканей, например сахарный диабет, иммунодефицит и курение. Жевание листьев бетеля или употребление бездымного табака повышает риск осложнений в донорском участке ротовой полости и влияет на качество слизистой. При заборе слизистой ротовой полости в анамнезе следует рассмотреть альтернативные источники ткани [153] или другие подходы (например, перинеостомию).

5.2. Физикальное исследование

При осмотре и пальпации передней брюшной стенки необходимо обратить внимание, пальпируется ли мочевой пузырь. Также следует отметить локализацию цистостомы с оценкой возможности проведения антеградной цистоскопии или установки бужа (во время уретропластики) [154].

При осмотре половых органов необходимо обращать внимание на наличие крайней плоти, положение и размер меатуса, а также признаки рубцового процесса, свидетельствующего о склерозирующем лишае. Для подтверждения диагноза можно выполнить биопсию, если ее результаты повлияют на тактику лечения. Она также показана при подозрении на злокачественные изменения [155].

Другой важной находкой является наличие свищей на половом члене или промежности. Пальпация уретры позволяет оценить уплотнение, указывающее на выраженный фиброз. В редких случаях пальпируемое образование представляет собой рак уретры. При пальцевом ректальном исследовании можно заподозрить патологию ПЖ, которая может быть причиной СНМ. У пациентов со стриктурой задней уретры следует оценить фиксированность ПЖ к стенке прямой кишки и подвижность окружающих тканей [156]. Далее проводится осмотр ротовой полости на предмет возможности забора слизи. Определение ИМТ позволяет определить пациентов с риском развития синдрома сдавления при длительном нахождении в литотомическом положении [157]. Оценка подвижности тазобедренных суставов имеет важное значение при планировании укладки пациента в литотомическое положение с сильным сгибанием бедер, поскольку в части случаев оно ограничено из-за сохраняющихся ортопедических проблем [154].

5.2.1. Дальнейшее обследование

5.2.1.1. Исходы, сообщаемые пациентами

Первый валидированный опросник по исходам, сообщаемым пациентами (USS-PROM), разработан в 2011 г. [158]. Он включает шесть вопросов по СНМ из шкалы International Consultation on Incontinence Questionnaire Male LUTS (ICIQ-MLUTS), отдельный вопрос по качеству жизни, связанному с СНМ, дневник мочеиспускания и шкалу EQ-5D для оценки общего качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL). Послеоперационный опросник включает два дополнительных вопроса для оценки общей удовлетворенности. Данный опросник по исходам, сообщаемым пациентами (PROM), валидирован на нескольких языках (немецкий, испанский, итальянский, голландский, турецкий, польский, японский) и все чаще применяется в исследованиях и клинической практике. В Северной Америке разрабатываются другие PROM, но их необходимо валидировать [159] (см. раздел 11 «Наблюдение»).

Резюме по данным литературы	УД
Специфические PROM для пациентов со стриктурами уретры имеют психометрическую валидность в оценке пользы от хирургического лечения	2а
У пациентов со стриктурой уретры часто встречается сексуальная дисфункция. Кроме того, на сексуальную функцию может влиять хирургическое лечение	3

Рекомендации	СР
Для оценки тяжести симптомов и их влияния на качество жизни у пациентов со стриктурами уретры, которым планируется хирургическое лечение, необходимо использовать валидированные PROM	Сильная
Для оценки сексуальной функции у больных со стриктурами уретры, которым планируется хирургическое лечение, необходимо использовать валидированные опросники	Сильная

5.2.1.2. Общий анализ мочи и посев мочи на стерильность

Общий анализ мочи является важным компонентом обследования пациентов с СНМ. При подозрении на инфекцию необходимо выполнить посев мочи для подтверждения диагноза, выявления уропатогена и определения чувствительности к антибиотикам. Перед хирургическим лечением следует устранять бактериурию для профилактики септических осложнений [160] (см. раздел 10 «Периоперационное ведение»).

5.2.1.3. Урофлоуметрия и определение объема остаточной мочи

Снижение максимальной скорости мочеиспускания (Q_{макс}) с длительным плато является характерным признаком констриктивной обструкции, вызванной стриктурой уретры. Поскольку интерпретация результатов остается субъективной, УФМ не считается достоверным скрининговым методом для выявления стриктур [161]. С целью преодоления этого недостатка разработана статистическая модель на основании параметров УФМ, которая позволяет прогнозировать наличие стриктуры с чувствительностью 80–81% и специфичностью 77–78% [161]. УФМ обычно проводят в сочетании с оценкой объема остаточной мочи, чтобы определить пациентов с хронической задержкой, которым может потребоваться срочная катетеризация. Параметры УФМ также можно использовать для мониторинга и оценки эффективности лечения (см. раздел 11 «Наблюдение»).

Уродинамическое исследование не показано подавляющему большинству пациентов со стриктурой уретры. При подозрении на нарушение функции мочевого пузыря (выраженные накопительные СНМ, ЛТ или неврологические заболевания в анамнезе) уродинамическое исследование позволяет выбрать тактику лечения и консультировать пациентов. Аналогично, если имеются подозрения, что слабая струя или увеличенный объем остаточной мочи могут быть связаны с гипоактивностью детрузора или аконтрактильным мочевым пузырем, уродинамическое исследование позволяет прогнозировать необходимость выполнения периодической самокатетеризации после операции. Единственным уродинамическим параметром, который позволяет дифференцировать стриктуру уретры от ДПО, является давление закрытия уретры, которое будет ниже в первом случае из-за констриктивного характера обструкции (22,07 и 28,4 см H₂O, $p = 0,0039$, $r = 0,61$, стриктура уретры и ДПО) [162].

Резюме по данным литературы	УД
Интерпретация результатов УФМ с помощью статистической модели позволяет прогнозировать наличие стриктуры уретры	3

Рекомендации	СР
При подозрении на стриктуру уретры необходимо выполнить УФМ с оценкой объема остаточной мочи	Сильная

5.2.1.4. Уретрография

Восходящая уретрография широко применяется в качестве метода выбора для оценки наличия, локализации, протяженности стриктуры и сопутствующих изменений (ложный ход, дивертикулы) [163]. Чувствительность и специфичность восходящей уретрографии в диагностике стриктуры уретры составляют 91 и 72% соответственно [164], а положительная и отрицательная прогностическая ценность – 89 и 76% [164].

В большинстве публикаций показано, что метод недооценивает протяженность стриктуры [165, 166]. Урологи точнее интерпретируют результаты восходящей уретрографии в отношении локализации и протяженности по сравнению с независимым специалистом [167].

Ограничения метода включают трудности в оценке дистально расположенных стриктур и проксимальной границы стриктуры при выраженном сужении просвета, когда через зону стриктуры не проходит достаточное количество контраста. Комбинация восходящей уретрографии и микционной цистоуретрографии (МЦУГ) обеспечивает адекватную визуализацию уретры проксимальнее стриктуры и позволяет провести более точную оценку протяженности при практически полной облитерации и дефекте уретры после дистракционного повреждения [168, 169]. Кроме того, уретрография дает только двухмерное изображение стриктуры, и на ее результаты влияет степень растяжения полового члена [170], ротации таза и строение тела пациента [171]. Осложнения метода включают инфекцию, дискомфорт [162], реакцию на введение контраста при экстравазации [172] наряду с рисками, связанными с лучевой нагрузкой. Зажимы для уретрографии (Brodney, Knutson) позволяют уменьшить болевой синдром по сравнению с использованием уретрального катетера [173].

Резюме по данным литературы	УД
Восходящая уретрография является широко распространенным и простым методом диагностики стриктуры уретры, но имеется риск недооценки ее протяженности	2a
Восходящая уретрография не позволяет оценить протяженность стриктуры (или дефекта уретры) при облитерации или дистракционном повреждении	2a
Зажимы для уретрографии позволяют уменьшить болевой синдром по сравнению с использованием уретрального катетера	2a

Рекомендации	СР
Для оценки локализации и протяженности стриктуры у мужчин перед реконструктивной операцией показана восходящая уретрография	Сильная
Пациентам с облитерацией уретры или дистракционным повреждением необходимо проводить восходящую уретрографию в комбинации с МЦУГ	Сильная
Для снижения болевого синдрома при уретрографии предпочтительнее использовать пенильные зажимы, чем катетер Фолея	Слабая

5.2.1.5. Уретроцистоскопия

Уретроцистоскопия позволяет визуально осмотреть зону предполагаемой стриктуры или исключить стриктуру в качестве причины обструктивного мочеиспускания [164]. При уретроцистоскопии можно определить сужение просвета уретры до появления симптомов или изменений на УФМ [143]. Метод также позволяет исключить склерозирующий лишай или другую патологию, но, как правило, не дает возможности определить длину стриктуры, поскольку размер большинства цистоскопов превышает диаметр большей части стриктур [174]. В таких случаях можно использовать цистоскопы меньшего диаметра (6,5 и 4,5 Ch) [174]. Цистоскопия также позволяет оценить мочевой пузырь перед операцией для исключения сопутствующих изменений, например камней. Уретроцистоскопия особенно информативна в диагностике проксимальных стриктур бульбозно-мембранозного отдела, которые можно пропустить на восходящей уретрографии [175].

Ретроградная уретроскопия в комбинации с антеградной цистоскопией через цистостому позволяет оценить состояние уретры после перелома костей таза и спланировать хирургический доступ. При исследовании можно определить протяженность дефекта, состоятельность шейки мочевого пузыря, распространение рубцов на шейку, а также наличие костных отломков или других изменений (свищи, камни) [176]. Оценка протяженности стриктуры уретры при комбинированной ретроградной и антеградной цистоскопии совпадает с результатами восходящей уретрографии в комбинации с антеградной цистоуретрографией, однако при эндоскопии чаще выявляются свищи, ложные ходы и камни [176].

Резюме по данным литературы	УД
Уретроцистоскопия позволяет достоверно оценить наличие стриктуры уретры	3
Комбинированная ретроградная уретроскопия и антеградная цистоскопия превосходят по точности восходящую уретрографию и МЦУГ в диагностике сопутствующих изменений, включая свищи, ложные ходы и камни у пациентов после перелома костей таза	3

Рекомендации	СР
При необходимости получения дополнительной информации кроме методов визуализации можно выполнить уретроцистоскопию	Слабая
При необходимости получения дополнительной информации у пациентов с дистракционным повреждением уретры можно выполнить ретроградную уретроскопию и антеградную цистоскопию наряду с методами визуализации	Слабая

5.2.1.6. Ультразвуковое исследование

УЗИ уретры, или соноуретрография, представляет собой неинвазивный метод для трехмерной оценки стриктур передней уретры, включая их локализацию, длину и выраженность спонгиоза [177]. В ряде исследований соноуретрографию сравнивали с восходящей уретрографией и цистоскопией или интраоперационными данными. Соноуретрография превосходит по точности уретрографию в диагностике стриктур [173, 178]. Метод позволяет точнее определить длину стриктуры (корреляция с интраоперационными данными в 94% случаев), чем восходящая уретрография (корреляция в 59% случаев) ($p < 0,001$) [166]. В другом исследовании получены аналогичные результаты. Кроме того, самая сильная корреляция результатов УЗИ с протяженностью сужения на операции показана при стриктурах пенильного отдела уретры [165]. У 19% пациентов со стриктурами передней уретры данные интраоперационной соноуретрографии привели к изменению планируемого метода реконструкции, выбранного на основании предоперационной восходящей уретрографии [171]. Соноуретрография с эластографией в режиме реального времени дает качественную и количественную оценку выраженности спонгиоза [179, 180]. Тем не менее клиническое значение дооперационной оценки до конца не определено. В настоящее время трехмерная реконструкция ультразвуковых изображений остается экспериментальным методом [181].

Преимущества соноуретрографии заключаются в возможности ее выполнения в амбулаторных условиях и получении информации о выраженности спонгиоза при относительно низкой стоимости [177]. Ограничения метода включают низкую чувствительность в выявлении стриктур бульбозного отдела уретры, зависимость от оператора и необходимость расширения уретры, требующего интрауретральной анестезии. Соноуретрография требует специализированного обучения по УЗИ, и в настоящее время метод не находит широкого применения.

Таблица 5.1. Диагностическая точность соноуретрографии по сравнению с другими методами и интраоперационными данными

Исследование	n	Изучаемый сегмент уретры	Метод сравнения	Точность соноуретрографии		
				Диагноз	Локализация	Длина
Berne-Mestre и соавт., 2018 [173]	113	Передняя и задняя	Восходящая уретрография, МЦУГ, интраоперационные данные	Соноуретрография превосходит по точности восходящую уретрографию ($p < 0,05$)	–	–
Ravikumar и соавт., 2014 [178]	40	Передняя и задняя	Восходящая уретрография, МЦУГ, интраоперационные данные	Передняя уретра: чувствительность и специфичность соноуретрографии – 100% Задняя уретра: чувствительность и специфичность соноуретрографии – 75 и 50%	–	–
Kalabhavi и соавт., 2018 [166]	30	Передняя	Восходящая уретрография, интраоперационные данные		–	Соноуретрография превосходит по точности восходящую уретрографию ($r_s = 0,946$, $p < 0,001$ vs $r_s = 0,597$, $p = 0,001$)
Krukowski и соавт., 2018 [165]	66	Передняя	Восходящая уретрография, интраоперационные данные		–	Соноуретрография превосходит по точности восходящую уретрографию ($r_s = 0,73$, $p < 0,001$ vs $r_s = 0,55$, $p < 0,001$)

5.2.1.7. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) используют для диагностики дистракционных повреждений уретры, стриктур задней и передней уретры. В ряде исследований сравнивали МР-уретрографию, восходящую уретрографию и интраоперационные данные. МРТ сопоставима по точности с восходящей уретрографией в определении локализации стриктур передней уретры [182]. В отношении длины стриктуры МР-уретрография и восходящая уретрография хорошо коррелируют с интраоперационными данными [182]. С другой стороны, в исследовании пациентов со стриктурами передней уретры показано, что длина стриктуры на МР-уретрографии лучше коррелирует с показателями на операции, чем определенная при восходящей уретрографии [183].

В смешанной группе больных со стриктурами передней и задней уретры диагностическая точность МРТ (чувствительность 100%, специфичность 91,7%) была сопоставима с комбинацией восходящей уретрографии и соноуретрографии (чувствительность 100%, специфичность 91,7%) [184]. При этом не выявлено различий в оценке длины стриктуры [184]. В другом исследовании пациентов со стриктурой задней уретры протяженность, определенная на МРТ, лучше коррелировала с интраоперационными данными, чем определенная при восходящей уретрографии [185]. Согласно результатам многофакторного анализа, у больных с дистракционным повреждением уретры угол между лобковой костью и культей уретры на МРТ (между длинной осью лобковой кости и линией между дистальным концом проксимальной культы уретры и нижней границей нижней

ветви лобковой кости) является прогностическим фактором необходимости модифицированного доступа [186].

МРТ также имеет более высокую точность в диагностике сопутствующей патологии, например дивертикулов, опухолей, свищей и камней [184]. МРТ позволяет достоверно визуализировать свищевой ход между мочевыводящими путями и лобковым симфизом после ЛТ по поводу рака предстательной железы [187]. При других методах визуализации, включая КТ, можно пропустить свищевой ход и неправильно выбрать тактику, поскольку при изолированном остеомиелите лобковой кости показана консервативная антибактериальная терапия, а не хирургическое лечение [187].

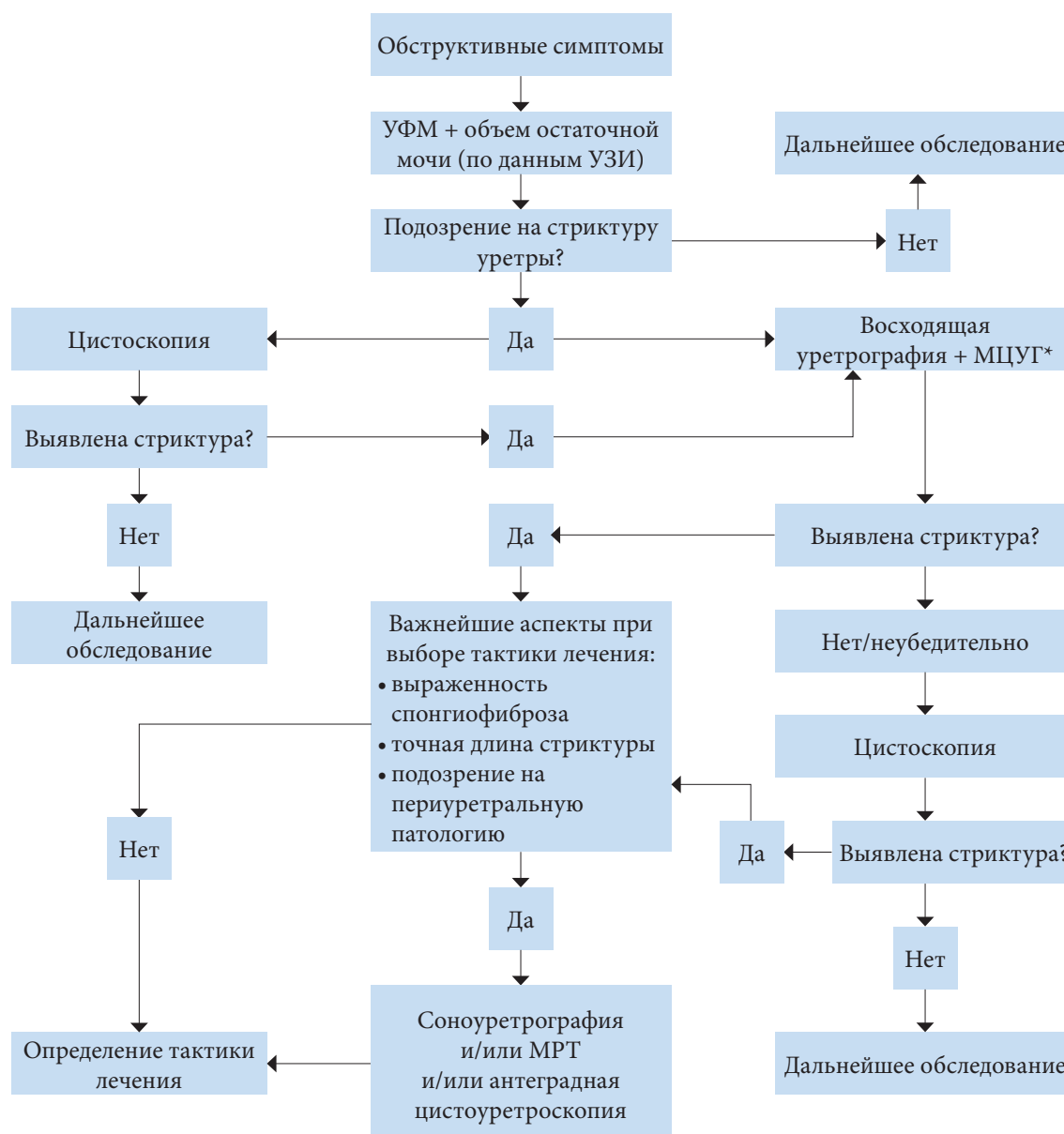
Основное преимущество МРТ заключается в качестве визуализации анатомии, а недостатки включают стоимость и сложность интерпретации изображений. Метод редко применяют в рутинных случаях, но он помогает в диагностике сопутствующей патологии, которая может влиять на тактику лечения.

Таблица 5.2. Диагностическая точность МРТ по сравнению с другими методами и результатами операции

Исследование	n	Изучаемый сегмент уретры	Метод сравнения	Точность соноуретрографии		
				Диагноз	Локализация	Длина
Murugesan и соавт., 2018 [182]	32	Передняя	Восходящая уретрография, интраоперационные данные	МРТ сопоставима по точности с восходящей уретрографией (чувствительность и специфичность – 100%)	–	–
Fath El-Bab и соавт., 2015 [183]	20	Передняя	Восходящая уретрография, интраоперационные данные	–	–	МРТ превосходит по точности восходящую уретрографию
El-Ghar и соавт., 2010 [184]	30	Передняя и задняя	Восходящая уретрография + соноуретрография, интраоперационные данные	МРТ сопоставима по точности с восходящей уретрографией (чувствительность – 100%, специфичность – 91,7%)	–	МРТ сопоставима по точности с восходящей уретрографией
Oh и соавт., 2010 [160]	25	Задняя	Восходящая уретрография, МЦУГ, интраоперационные данные	–	–	МРТ превосходит по точности восходящую уретрографию + МЦУГ

Резюме по данным литературы	УД
МРТ превосходит по точности восходящую уретрографию и МЦУГ в оценке длины сужения задней уретры и позволяет диагностировать сопутствующую патологию, например дивертикулы или свищи	2а

Рекомендации	СР
МР-уретрография является дополнительным методом диагностики при стриктурах задней уретры	Сильная



*МЦУГ показана в случае выраженного сужения или облитерации.

Рис. 5.1. Алгоритм диагностики пациентов с подозрением на стриктуру уретры

6. Лечение стриктур у мужчин

6.1. Консервативные методы

6.1.1. Наблюдение

Стриктуры уретры обычно приводят к уменьшению скорости мочеиспускания после сужения просвета до ≤ 10 Ch [142]. В остальных случаях (при диаметре уретры > 10 Ch) диагноз обычно устанавливают случайно у бессимптомных пациентов при обследовании по другим причинам (цистоскопия, необходимость катетеризации уретры) [142]. Purohit и соавт. проводили наблюдение и повторную цистоскопию 42 пациентам с субклиническими, случайно выявленными стриктурами уретры (≥ 16 Ch). При медиане наблюдения 23 месяца только в 5 случаях (12%) наблюдалось прогрессирование до стриктуры низкой степени (11–15 Ch). Ни в одном из случаев не развилось симптомов и не проводилось хирургического лечения [142]. Эти больные являются кандидатами для наблюдения, хотя в литературе не опубликованы отдаленные результаты.

При анатомическом рецидиве стриктуры после уретропластики (≤ 16 Ch) только у 65% пациентов появляются симптомы [143]. Часть больных без симптомов отказываются от дальнейшего наблюдения из-за значительного улучшения мочеиспускания после операции. Такие случаи можно расценивать как функциональную эффективность [143]. В многоцентровом исследовании Trauma and Urologic Reconstructive Network of Surgeons показано важное различие между рецидивом, подтвержденным при цистоскопии, и необходимостью дальнейшего лечения [141]. При сохранении

широкого просвета уретры (>16 Ch) повторное лечение в течение одного и двух лет проводилось в 4 и 12% случаев соответственно. Кроме того, при сильном сужении просвета (≤ 16 Ch), связанном с рецидивной стриктурой, повторное лечение проводилось всего 41 и 49% пациентов. В таких случаях показатели PROM были ниже, что свидетельствует о появлении симптомов и беспокойности. В исследовании не представлено информации по отдаленным осложнениям у пациентов с рецидивом, которым не проводилось дальнейшее лечение. В случае бессимптомного рецидива стриктуры одним из вариантов может быть регулярное наблюдение. Следует проявлять осторожность с термином «бессимптомная» стриктура (рецидивная), поскольку пациенты могут сдерживать свою обеспокоенность и симптомы различными способами (отказ от употребления жидкости, социальное избегание) и обращаться за помощью только в случае, когда скрывать симптомы уже невозможно [188].

6.1.2. Цистостома

Пациенты с постлучевыми стриктурами уретры представляют собой трудную для лечения подгруппу, поскольку частота рецидива после реконструкции у них выше, чем у больных без ЛТ в анамнезе [189]. Fuchs и соавт. проанализировали 75 пациентов, которым вначале устанавливали цистостому по поводу изолированных постлучевых стриктур бульбозно-мембранозного отдела уретры [190]. При средней длительности наблюдения 25 месяцев всего 51% больных дали согласие на уретропластику. Несмотря на отсутствие различий в общем состоянии пациентов с постоянной цистостомой и больных, которым проводят уретропластику, всем мужчинам с плохим общим состоянием оставляют цистостому. Пациенты с сопутствующим стрессовым недержанием мочи, как правило, предпочитают сохранить цистостому, поскольку в 61% случаев наблюдается уменьшение выраженности недержания. С другой стороны, у 27% пациентов с постоянной цистостомой развиваются осложнения. Подвздошный конduit формируют 30% больных с надлобковым катетером по сравнению с 8% пациентов, которым выполнена уретропластика.

Цистостому можно также установить ослабленным пациентам, которым нельзя провести операцию или которые отказываются от дальнейшего лечения и согласны с осложнениями, связанными с постоянным надлобковым дренажем [191].

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов с бессимптомной случайно выявленной стриктурой уретры (>16 Ch) низкий риск прогрессирования стриктуры и появления симптомов	3
Только половине пациентов, которым устанавливают цистостому по поводу постлучевой стриктуры бульбозно-мембранозного отдела уретры, в последующем выполняется уретропластика	3

Рекомендации	СР
При случайно выявленном бессимптомном сужении просвета уретры размером >16 Ch лечение не показано	Слабая
При постлучевых стриктурах бульбозно-мембранозного отдела и/или плохом общем состоянии показана установка цистостомы на длительное время	Слабая

6.2. Внутрисветовые методы лечения стриктур передней уретры у мужчин

Вариант лечения большинства стриктур малоинвазивным способом за короткий промежуток времени имеет очевидные преимущества, особенно если недоступны специализированные центры или пациент предпочитает более прагматичный метод лечения.

6.2.1. Внутренняя оптическая уретротомия

В современной практике в качестве метода первой линии при стриктурах уретры часто проводится внутренняя оптическая уретротомия (ВОУТ) [192]. В развитых странах ВОУТ обычно выполняют под общей или спинальной анестезией, но она также хорошо переносится под местной анестезией с или без седации [193-195].

6.2.1.1. Показания для внутренней оптической уретротомии «холодным ножом»

6.2.1.1.1. Внутренняя оптическая уретротомия при первичных стриктурах уретры

В единственном исследовании высокого качества Steenkamp и соавт. рандомизировали 210 пациентов с аналогичными стриктурами уретры (без облитерации) любой локализации в группу бужирования нитевидными дилататорами или ВОУТ под местной анестезией в амбулаторных условиях [196].

В качестве объективных данных авторы использовали результаты восходящей уретрографии, выполненной семь раз (через 3, 6, 9, 12, 24, 36 и 48 месяцев). В этом уникальном исследовании показано, что бужирование уретры сопоставимо по эффективности с ВОУТ, но результаты обоих методов ухудшаются при увеличении длины стриктуры (см. раздел 6.2.1.1.3.1).

В Кокрейновском систематическом обзоре 2012 г. авторы не смогли найти проспективного РКИ, посвященного сравнению ВОУТ (или бужирования) с уретропластикой при стриктурах передней уретры [197]. После этого проведено РКИ Open-label Superiority Trial of Open Urethroplasty Versus Endoscopic Urethrotomy (OPEN), включавшее пациентов со стриктурами бульбозного отдела уретры, в котором сравнивали открытую уретропластику и ВОУТ, но в него вошли только больные с рецидивными, а не первичными стриктурами [198] (см. раздел 6.2.1.1.2). В ретроспективном когортном исследовании мальчиков со стриктурой бульбозного отдела уретры показатели анатомической проходимости в группе ВОУТ составили 53%, а уретропластики – 80%. Авторы не проводили статистического анализа и не представили информацию по длине стриктуры в обеих когортах, вследствие чего нельзя выполнить прямое сравнение [199]. Показатели анатомической проходимости после ВОУТ варьируют в значительной степени и, по данным ретроспективных когортных исследований с минимальным периодом наблюдения 1 год, составляют от 8 до 77% (как правило, у пациентов без уретропластики в анамнезе; см. табл. 6.1) [69, 199-208]. В большинстве публикаций медиана времени до рецидива составила менее 12 месяцев [69, 200-202, 204-206]. Такие различия в показателях анатомической проходимости можно отчасти объяснить различиями в характеристиках стриктур и критериях, используемых авторами. Показания к ВОУТ зависят от многих показателей, которые являются прогностически значимыми факторами эффективности.

Таблица 6.1. Результаты ВОУТ в исследованиях с минимальной длительностью наблюдения >12 месяцев

Исследование	n	Возраст (годы)	Наблюдение, мес.	Локализация	Длина, см	Предыдущее лечение	Время до рецидива, мес.	Показатели анатомической проходимости, %
Santucci и соавт. [200]	76	53 (диапазон 17–100)	18 (диапазон 1–30)	Бульбозный отдел: 37 (49%) Пенильный отдел: 4 (5%) Пенильно-бульбозный отдел: 1 (1%) Не описано: 34 (45%)	1,5 (0,2–5)	Первичные: 100%	7	8
Pansadoro и соавт. [201]	224	62 (диапазон 11–90)	98 (диапазон 60–216)	Бульбозный отдел: 142 (63%) Пенильный отдел: 37 (17%) Пенильно-бульбозный отдел: 45 (20%)	1,6 (0,1–6,5)	Первичные: 88% Рецидивные: 12%	<12 (56%) –	32 –
Al Taweel и соавт. [204]	301	37 (диапазон 7–82)	36	Бульбозный отдел: 227 (75%) Пенильный отдел: 50 (17%) Пенильно-бульбозный отдел: 24 (8%)	1,3 (0,4–4,2)	Первичные: 47% Рецидивные: 53%	10 –	8,3 –
Barbagli и соавт. [203]	136	37 (межквартильный размах 25–48)	55 (диапазон 36–92)	Бульбозный отдел: 100%	1–2 см: 45% 2–3 см: 40%	Первичные: 100%	25	57

Kluth и соавт. [202]	128	64 (стан- дартное отклоне- ние 16)	16 (межквар- тильный размах 6–43)	Пенильный отдел: 15 (12)	Не опи- сано	Первич- ные: 66%	8	52
				Бульбозный отдел: 112 (88)		Рецидив- ные: 34%	–	–
				Не описано: 1 (1%)				
Pal и соавт. [205]	186	39 (стан- дартное отклоне- ние 15)	1-я ВОУТ: 58 (стан- дартное отклоне- ние 15)	Бульбозный отдел: 100%	Не опи- сано	Первич- ные: 69%	8,5	1-я ВОУТ: 30
			2-я ВОУТ: 56 (стан- дартное отклоне- ние 15)			Повтор- ные: 31%	–	2-я ВОУТ: 23
			3-я ВОУТ: 45 (стандарт- ное откло- нение 15)					3-я ВОУТ: 13
Diamond и соавт. [199]	53	14	30 (диапазон 6–64)	Бульбозный отдел: 100%	Не опи- сано	Первич- ные: 100%	23	53%
Launonen и соавт. [206]	34	6 (диапа- зон 0–16)	79 (диапазон 7–209)	Бульбозный отдел: 74%	≤2 см: 85%	Первич- ные: 100%	4	26%
				Пенильный отдел: 21%	>2 см: 15%			
				Пенильно- бульбозный отдел: 6%	–			
Redon- Galvez и соавт. [207]	67	57 (диа- пазон 15–91)	40 (диапазон 12–120)	Пенильный отдел: 9%	≤1 см: 82%	Первич- ные: 90%	<24	63%
				Бульбозный отдел: 64%				
				Пузырно-уре- тральный ана- стомоз: 21%	>1 см: 18%	Повтор- ные: 10%	–	–
				Мембранозный отдел: 6%				
Harras и соавт. [208]	430	50 (стан- дартное отклоне- ние 15)	29 (3–132)	Бульбозный отдел: 100%	<2 см	Не описа- но, уретро- пластика в анамнезе была критерием исключе- ния	Не описано	58%
Yürük и соавт. [69]	193	65 (стан- дартное отклоне- ние 13)	36 (стан- дартное отклоне- ние 12)	Бульбозный отдел: 100%	<1 см: 140 (73%)	0%	87% ре- цидивов сроки ≤3 месяцев	77%
					1–2 см: 21 (11%)		100% рецидивов сроки ≤6 месяцев	–

6.2.1.1.2. Внутренняя оптическая уретротомия при рецидиве стриктуры и в качестве спасительного метода после неэффективной уретропластики

В исследовании OPEN критерием рецидивной стриктуры было наличие в анамнезе не менее одного метода лечения (ВОУТ, бужирование, уретропластика) [209]. Большинству пациентов проводилась ВОУТ. Несмотря на плохой набор в исследование, в группу уретропластики и ВОУТ рандомизировали 108 и 112 больных соответственно. Длительность наблюдения составила 24 месяца. В обеих группах наблюдалось сопоставимое улучшение показателя шкалы симптомов. При этом в группе уретропластики отношение шансов увеличения Q_{\max} на ≥ 10 мл/сек по сравнению с группой ВОУТ составило 2,6 ($p = 0,001$) [209]. Повторное лечение потребовалось 13,8 и 25,9% пациентов, что свидетельствует о снижении риска в группе уретропластики на 48% (отношение рисков 0,52; 95% ДИ 0,31–0,89; $p = 0,017$) [209]. Следует отметить, что самостоятельное бужирование не считалось повторным вмешательством [209]. ВОУТ также применяют при рецидивных стриктурах в качестве спасительного метода после уретропластики. Brown и соавт. проводили ВОУТ при рецидиве стриктуры (средняя длина 4 см, диапазон 1,5–7 см) после резекции уретры с концевым анастомозом, уретропластики слизистой щеки и трансплантатом кожи полового члена [210]. После ВОУТ анатомическая проходимость уретры была достигнута у 13 из 37 пациентов (35%). У больных, перенесших уретропластику свободным трансплантатом, могут развиваться короткие стриктуры в виде «заслонки» (или диафрагмы) на уровне дистального или проксимального края трансплантата. В исследовании Rosenbaum и соавт. проводили ВОУТ в отобранной когорте из 43 пациентов с короткими (< 1 см) стриктурами после уретропластики слизистой щеки [211]. Показатели анатомической проходимости при среднем периоде наблюдения 12 месяцев составили 51%. Farrell и соавт. проводили ВОУТ с введением митомицина С 17 больным с короткой рецидивной стриктурой (медиана 2 см; межквартильный размах 1–2,5 см) после уретропластики бульбозного отдела уретры (методика операции не описана). Показатели анатомической проходимости составили 71% ($n = 12$) [212].

6.2.1.1.3. Прогностические факторы неэффективности внутренней оптической уретротомии «холодным ножом»

Ряд исследователей изучали прогностические факторы для определения пациентов с высоким риском неэффективности первичного лечения (табл. 6.2).

6.2.1.1.3.1. Длина стриктуры

В ряде серий показано важное прогностическое значение длины стриктуры в отношении риска рецидива. По данным Pansadoro и соавт., показатели анатомической проходимости при длине стриктуры бульбозного отдела уретры < 1 и ≥ 1 см составили 71 и 18% соответственно ($p < 0,001$) [201]. В исследовании Al Taweel и соавт. у всех пациентов с длиной стриктуры > 1 см развился рецидив, а при стриктурах длиной < 1 см частота рецидива составила 27% ($p < 0,001$) [204]. В публикации Barbagli и соавт. представлены пятилетние показатели анатомической проходимости уретры при стриктурах длиной 1–2 см, 2–3 см и 3–4 см: 71%, 51% и 39% соответственно ($p < 0,00001$) [203]. Pal и соавт. получили рецидив у всех пациентов со стриктурой длиной > 1 см [205]. В проспективном исследовании Steenkamp и соавт. риск рецидива стриктуры увеличивался в 1,22 раза на каждое увеличение длины на 1 см (95% ДИ 1,05–1,43) [196]. В исследовании у детей при стриктурах длиной > 2 см во всех случаях развился рецидив [206]. По данным Redon-Galvez и соавт., показатели анатомической проходимости при стриктурах длиной > 1 см и ≤ 1 см составили 25 и 71% ($p = 0,006$). Это различие оставалось статистически значимым при многофакторном анализе после поправки на локализацию стриктуры (отношение рисков 1,75; $p = 0,025$) [207]. В систематическом обзоре серий наблюдений рассчитали взвешенный средний показатель анатомической проходимости, который составил 71,2 и 23,2% при стриктурах длиной менее и более 1 см соответственно ($p < 0,0001$) [213].

6.2.1.1.3.2. Степень сужения просвета

По данным Pansadoro и соавт., при диаметре уретры > 15 Ch показатели анатомической проходимости составляют 69%, а диаметре < 15 Ch – 34% ($p < 0,001$) [201]. Используя предоперационную Q_{\max} в качестве косвенного показателя диаметра уретры, Barbagli и соавт. стратифицировали пациентов на три группы (< 5 , 5–8 и > 8 мл/сек). Пятилетние показатели анатомической проходимости составили 31, 53 и 83% соответственно ($p < 0,00001$). Хотя прогностическое значение Q_{\max} подтверждено в многофакторном анализе [203], Kluth и соавт. не смогли подтвердить ее влияния на результаты ВОУТ [202].

6.2.1.1.3.3.Количество стриктур

Pansodoro и соавт. показали более низкую эффективность ВОУТ при множественных стриктурах по сравнению с одиночными стриктурами как бульбозного (18 и 50%; $p < 0,001$), так и пенильного отдела уретры (8 и 35%; $p = 0,013$) [201]. По данным Pal и соавт., показатели анатомической проходимости после ВОУТ при множественных стриктурах составили 0% по сравнению с 35% при одиночной стриктуре ($p = 0,03$) [205].

6.2.1.1.3.4.Этиология стриктур

Narraz и соавт. показали, что идиопатические стриктуры являются независимым фактором риска неэффективности ВОУТ (отношение рисков 3,11; $p = 0,035$) [203]. С другой стороны, во многих других исследованиях этиология стриктур не была достоверным прогностическим фактором [201, 205, 206].

6.2.1.1.3.5.Локализация стриктур

В ряде исследований описаны более высокие показатели анатомической проходимости при стриктурах бульбозного отдела по сравнению с пенильным или пенильно-бульбозным отделом [196, 201, 204]. Kluth и соавт. не подтвердили прогностическую значимость локализации стриктуры, но в их исследовании стриктура пенильного отдела уретры была всего у 12% больных [202].

6.2.1.1.3.6.Ранее выполненные операции

По данным Pansodoro и соавт. [201], Al Taweel и соавт. [204] и Heyns и соавт. [214], после двух и более неудачных ВОУТ всегда развивается рецидив, а в исследованиях Santucci и соавт. [200] и Launonen и соавт. [206] аналогичные результаты получены после трех и четырех неудачных ВОУТ соответственно. Kluth и соавт. показали, что повторная ВОУТ при рецидивных стриктурах является независимым фактором риска рецидива (отношение рисков 1,78, 95% ДИ 1,05–3,03, $p = 0,032$) [202]. В исследовании Pal и соавт. анатомическая эффективность первой ВОУТ была выше, чем второй или третьей [205].

6.2.1.1.3.7.Другие факторы

В двух исследованиях не показано, что возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и курение являются независимыми прогностическими факторами [202, 203]. При этом в публикации Narraz и соавт. возраст и ожирение были предикторами неэффективности ВОУТ [208]. В отсутствие результатов хорошо спланированных многоцентровых исследований с достаточной мощностью трудно ответить на вопрос, какие клинические факторы позволяют прогнозировать неэффективность ВОУТ у мужчин со стриктурами уретры. На основании описанных выше факторов и согласительных документов [215–217] можно прийти к выводу, что оптимальными кандидатами для ВОУТ являются пациенты с первичной одиночной короткой (до 2 см) стриктурой бульбозного отдела уретры. В отобранной группе пациентов ($n = 60$) с данными критериями включения показатели анатомической проходимости при минимальном наблюдении 5 лет составили 77% [201]. Это подтверждено в современной когорте пациентов с первичными короткими (1–2 см) стриктурами бульбозного отдела уретры, при которых пятилетние показатели анатомической проходимости составили 71% [203].

Таблица 6.2. Прогностические факторы анатомической проходимости уретры после ВОУТ

Автор	Локализация	Длина	Размер просвета	Количество стриктур	ВОУТ в анамнезе
Pansodoro и соавт. [201]	Пенильный отдел: 16%	<1 см: 71%	<15 Ch: 34%	Одиночная: 50%	0: 36%
	Пенильно-бульбозный отдел: 11%	>1 см: 18%	>15 Ch: 69%	Множественная: 16%	1: 6%
	Бульбозный отдел: 42%	–	–	–	>1: 0%

Steenkamp и соавт. [196] / Heyns [214]	ОР рецидива при стриктурах пенильного или бульбозного отдела: 1,85 (95% ДИ 0,94–3,67, $p = 0,077$)	<2 см: 60% (12 месяцев)	Не описано	Не описано	0: 50–60% (48 месяцев)
	–	2–4 см: 50% (12 месяцев)	–	–	1: 0–40% (48 месяцев)
	–	>4 см: 20% (12 месяцев)	–	–	2: 0% (24 месяца)
Santucci и соавт. [200]	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	0: 8%
	–	–	–	–	1: 6%
	–	–	–	–	2: 9%
	–	–	–	–	>2: 0%
Al Taweel и соавт. [204]	Бульбозный отдел: 11%	<1 см: 27%	Не описано	Не описано	0: 12,1%
	Пенильный отдел: 0%	1–2 см: 0%	–	–	1: 7,9%
	Пенильно-бульбозный отдел: 0%	>2 см: 0%	–	–	>1: 0%
Barbagli и соавт. [203]	Не описано	1–2 см: 71% (60 месяцев)	Исходная Q_{\max} <5 мл/сек: 31%	Не описано	0: 62%
	–	2–3 см: 51% (60 месяцев)	Исходная Q_{\max} 5–8 мл/сек: 53%	–	1: 37%
	–	3–4 см: 39% (60 месяцев)	Исходная Q_{\max} >8 мл/сек: 83%	–	–
Kluth и соавт. [202]	Локализация не является предиктором	Не описано	rQ_{\max} не является предиктором	Не описано	1: 60%
	–	–	–	–	≥1: 39%
Pal и соавт. [205]	Не описано	<1 см: 45%	Не описано	Одиночная: 35%	0: 30%
	–	1–1,5 см: 0%	–	Множественная: 0%	1: 23%
	–	>1,5 см: 0%	–	–	2: 13%
Launonen [206]	Бульбозный отдел: 76%*	<2 см: 83%*	Не описано	Не описано	0: 26%
	Пенильный отдел: 71%*	>2 см: 0%*	–	–	1: 33%
	–	–	–	–	2: 26%
	–	–	–	–	3: 11%
	–	–	–	–	4: 0%
Redon-Galvez [207]	Не описано	≤1 см: 71%	Не описано	Не описано	Не описано
	–	>1 см: 25%	–	–	–

* Показатели анатомической проходимости после повторного лечения.

6.2.1.2. Показания к внутренней оптической уретротомии, выполняемой не «холодным ножом»

6.2.1.2.1. Лазерная уретротомия

В урологии для лечения стриктур уретры применяются следующие виды лазеров: неодимовый, аргонный, гольмиевый: YAG, титанил-фосфат калия (КТР) и тулиевый: Yag. В систематическом обзоре найдено четыре РКИ, посвященных сравнению лазерной уретротомии и ВОУТ «холодным ножом». Во всех исследованиях был небольшой период наблюдения, и ни в одном из них не проводился анализ подгрупп с различной локализацией стриктуры. В двух исследованиях описаны показатели рецидива. В метаанализе показано, что относительный риск (ОР) рецидива составляет 0,55 (95% ДИ 0,18–1,66; $p = 0,29$), 0,39 (95% ДИ 0,19–0,81; $p = 0,01$) и 0,44 (95% ДИ 0,26–0,75; $p = 0,003$) через 3, 6 и 9 месяцев соответственно в пользу лазерной уретротомии [218]. Jin и соавт. провели систематический обзор, включающий 44 серии наблюдений [213]. В него вошли 19 публикаций по лазерной уретротомии и 25 статей по ВОУТ «холодным ножом». Средний взвешенный показатель отсутствия рецидива составил 74,9% (371/495) и 68,5% (1874/2735) соответственно ($p = 0,004$). Несмотря на статистически значимую разницу, необходимо с осторожностью интерпретировать результаты из-за различий между публикациями и отсутствия информации по длительности наблюдения. При анализе первичной операции у 58,6 и 42,7% пациентов не было рецидива после лазерной уретротомии и ВОУТ «холодным ножом», но различие не было статистически значимым ($p = 0,09$). При стриктурах бульбозного отдела уретры соответствующие показатели составили 52,9 и 60% ($p = 0,66$) [213].

После публикации данного систематического обзора рабочая группа провела дополнительный поиск, при котором найдено два РКИ [219, 220] и одно ретроспективное когортное исследование [221]. В РКИ, проведенном Yenice и соавт., пациентов с первичными стриктурами бульбозного отдела уретры рандомизировали в группу ВОУТ «холодным ножом» ($n = 29$) или ВОУТ гольмиевым лазером ($n = 34$). Через 12 месяцев наблюдения между группами не выявлено различий по показателям анатомической проходимости (79 и 68% соответственно, $p = 0,3$) [220]. В РКИ, проведенном Chen и соавт., показатели анатомической проходимости через один год были выше в группе лазерной уретротомии ($n = 24$), чем ВОУТ «холодным ножом» ($n = 22$) (88 и 18%; $p < 0,05$). Тем не менее через 2 года преимущество лазерной уретротомии не сохранилось, а через 5 лет получены низкие показатели для обоих методов: 12 и 9% соответственно ($p > 0,05$) [219]. По данным обоих РКИ, лазерная уретротомия занимает больше времени, чем ВОУТ «холодным ножом» [219, 220].

Holzhauser и соавт. провели ретроспективный сравнительный анализ ВОУТ «холодным ножом» ($n = 127$) и лазерной уретротомии ($n = 65$) при среднем периоде наблюдения 16 и 18 месяцев. Показатели анатомической проходимости составили 42 и 31% соответственно ($p = 0,1$) [221].

6.2.1.2.2. Плазмакинетическая (биполярная) уретротомия

Cesep и соавт. опубликовали результаты РКИ, посвященного сравнению плазмакинетической ВОУТ и ВОУТ «холодным ножом» ($n = 136$) [222]. Показатели анатомической проходимости через 9 месяцев составили 86 и 70% ($p = 0,025$), а через 18 месяцев – 63 и 67% соответственно ($p = 0,643$) [222]. В проспективном когортном исследовании по первичным стриктурам длиной < 2 см показатели анатомической проходимости через 12 месяцев после плазмакинетической ВОУТ равнялись 77% (23/30) по сравнению с 63% для ВОУТ «холодным ножом» (19/30) ($p = 0,04$) [223]. В ретроспективной серии ($n = 27$) при среднем периоде наблюдения 14 месяцев показатели анатомической проходимости при коротких стриктурах (1–2,5 см) составили 74% [224]. Согласно результатам, ни у одного из пациентов не было серьезной кровопотери и не развилось недержания мочи. В заключение, на основании описанных выше противоречивых результатов и с учетом различий между исследованиями и отсутствия длительного наблюдения нельзя сделать вывод о более высокой эффективности какого-либо из методов ВОУТ. Принимая во внимание сопоставимую частоту осложнений (см. раздел 6.2.1.3), нельзя дать рекомендации в пользу какого-либо из методов.

6.2.1.3. Осложнения внутренней оптической уретротомии

6.2.1.3.1. Осложнения внутренней оптической уретротомии «холодным ножом»

В систематическом обзоре, проведенном Jin и соавт. и включавшем 12 публикаций ($n = 1940$), общая частота осложнений составила 6,5% [213] (табл. 6.3), а ЭД – 5,3% [213]. В исследовании Graversen и соавт. ЭД развилась у 11 из 104 пациентов (10,6%) [225]. Риск появления ЭД выше при стриктурах пенильного отдела. Наряду с плохими показателями анатомической проходимости применение ВОУТ при стриктурах пенильного отдела не рекомендуется из-за высокой частоты ЭД [217, 225].

6.2.1.3.2. Осложнения внутренней оптической уретротомии с применением энергии

В систематическом обзоре Jin и соавт. общая частота осложнений составила 11,8% (39/330) [213] (табл. 6.3).

6.2.1.3.3. Осложнения внутренней оптической уретротомии «холодным ножом» и с применением энергии

В систематическом обзоре РКИ, посвященных сравнению ВОУТ «холодным ножом» и лазерной уретротомии, только в 1/4 исследований описаны осложнения [218]. Частота осложнений в группе лазерной уретротомии, включая экстравазацию контраста в промежность и рецидив стриктуры, составила 8,9%. В группе ВОУТ «холодным ножом» частота осложнений, а именно кровотечения, достигла 15,5% [218]. В двух последующих РКИ описаны аналогичные показатели экстравазации [219, 220] и недержания мочи [219] для обоих методов.

В систематическом обзоре ретроспективных серий наблюдений, проведенном Jin и соавт., не выявлено различий во встречаемости недержания мочи, экстравазации и ИМВП между лазерной уретротомией и ВОУТ «холодным ножом» [213]. При этом задержка мочи и гематурия чаще встречались в группе лазерной уретротомии [213]. Напротив, в исследовании Yenice и соавт. гематурия была описана только после ВОУТ, но не развивалась после лазерной уретротомии ($p = 0,6$) [220] (табл. 6.3).

Таблица 6.3. Осложнения внутренней оптической уретротомии «холодным ножом» и лазером

Исследование/осложнения	ВОУТ «холодным ножом», %	Лазерная уретротомия, %	Показатель p
Jin и соавт. [213]			
Экстравазация мочи	2,9	3,1	0,938
Недержание мочи	4,1	2,1	0,259
ИМВП	2,1	2,7	0,653
Задержка мочи	0,4	9	<0,0001
Гематурия	2	5,2	0,634
Эпидидимит	0,5	Не описано	Не описано
Фебрильная температура	2,3	Не описано	Не описано
Абсцесс мошонки	0,3	Не описано	Не описано
ЭД	5,3	Не описано	Не описано
Раздражение мочевыводящих путей	Не описано	11,4	Не описано
Свищ	Не описано	1,5	Не описано
Дизурия	Не описано	5,1	
Yenice и соавт. [220]			
Экстравазация мочи	0	2,9	0,6
Гематурия	10	0	
Chen и соавт. [219]			
Экстравазация мочи	9,1	4,2	0,5

6.2.1.3.4. Осложнения внутренней оптической уретротомии по сравнению с бужированием

В Кокрейновском обзоре не выявлено различий в общей частоте интраоперационных осложнений (однократное бужирование и ВОУТ: 14 и 11%; ОР 0,75; 95% ДИ 0,36–1,55) и таких осложнений, как затрудненное мочеиспускание, гематурия, ложный ход, боль, запутывание/поломка/сгибание нитевидного бужа [196, 197]. Низкая частота ложного хода после ВОУТ и бужирования (0,96 и 0,94% соответственно) может объясняться систематическим использованием нитевидного бужа в обеих группах, который в группе бужирования устанавливали под эндоскопическим контролем с последующим использованием коаксиальных бужей [196, 197].

В небольшом ретроспективном исследовании, посвященном сравнению баллонной дилатации ($n = 31$) и ВОУТ ($n = 25$), в первой группе была ниже частота уретрального кровотечения (6,5 и 32%; $p = 0,017$) и ИМВП (3,2 и 24%; $p = 0,037$) [226].

Кроме описанных выше ранних периоперационных осложнений, стриктура после ВОУТ становится более протяженной, что требует более сложной реконструкции, но авторы этого ретроспективного исследования указывают на ограничения дизайна и отсутствие убедительных исходных результатов диагностических методов [200]. Другие исследователи подчеркивают, что повторные вмешательства на уретре (ВОУТ и/или бужирование) приводят к увеличению сложности стриктуры и интервала времени до уретропластики [227, 228].

6.2.1.3.5. Осложнения внутренней оптической уретротомии «холодным ножом» по сравнению с уретропластикой

В исследовании OPEN-trial описаны нежелательные явления любого типа у 61 и 26,1% пациентов после уретропластики (любой) и ВОУТ соответственно [209]. В группе уретропластики боль в полости рта (связанная с забором слизистой) и раневая инфекция встречались в 14,6 и 4,9% случаев соответственно. Частота ЭД составила 4,9 и 2,6%, а серьезные нежелательные явления развились у 8,5 и 8,7% больных соответственно [209].

Резюме по данным литературы	УД
ВОУТ малоэффективна при стриктурах пенильного отдела уретры и может вызвать венозную утечку из кавернозных тел с высоким риском развития ЭД	1b
Большая протяженность стриктуры связана с высоким риском неэффективности ВОУТ	1b
У 77% пациентов с первичной, короткой и одиночной стриктурой (<2 см) бульбозного отдела уретры без облитерации не развивается рецидив в течение 5 лет после ВОУТ	3
У 51–71% больных с короткой (<2 см) рецидивной стриктурой бульбозного отдела уретры после уретропластики не развивается рецидив после ВОУТ	3
Получены противоречивые данные о том, что ВОУТ с применением энергии (лазерной, плазмакинетической) превосходит по эффективности ВОУТ «холодным ножом» при длительности наблюдения более одного года	1a

Рекомендации	СР
При стриктурах пенильного отдела уретры ВОУТ не показана	Сильная
При протяженных (>2 см) стриктурах уретры ВОУТ/бужирование в виде монотерапии не показаны	Сильная
ВОУТ/бужирование показаны при первичных, одиночных, коротких (<2 см) стриктурах бульбозного отдела уретры (без облитерации)	Слабая
ВОУТ/бужирование показаны при короткой рецидивной стриктуре после пластики бульбозного отдела уретры	Слабая
В зависимости от опыта и оборудования для выполнения ВОУТ можно использовать электроинструменты/лазер или холодный нож	Слабая

6.2.2. Однократное бужирование

6.2.2.1. Методы бужирования и результаты

Бужирование можно проводить амбулаторно под местной анестезией, не используя сложных ресурсов [216, 229]. При бужировании происходит растяжение слизистой уретры в зоне стриктуры и разрыв рубца, в отличие от ВОУТ, при которой стриктура рассекается. Оба метода следуют единому принципу для достижения проходимости уретры: повреждение слизистой уретры в зоне стриктуры, при котором эпителизация происходит быстрее, чем рубцевание [197].

При бужировании стриктур бульбозного отдела требуется большой опыт, чтобы не произошло перфорации на уровне стриктуры. Для снижения риска осложнений, связанных с классическим бужированием «вслепую» ригидными бужами (в частности, ложного хода, перфорации губчатого тела, уретрального кровотечения) [224], разработаны и оцениваются другие стратегии, при которых бужирование проводится под визуальным контролем:

- установка проводника под эндоскопическим/флюороскопическим контролем и постепенное бужирование дилататорами Амплатца для чрескожного доступа [229, 230];
- установка проводника под эндоскопическим/флюороскопическим контролем и баллонная дилатация [226, 231];
- установка проводника под эндоскопическим/флюороскопическим контролем и бужирование S-образными коаксиальными дилататорами [232].

Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований бужирования «вслепую» и под визуальным контролем, в ряде публикаций описана низкая частота осложнений при втором варианте бужирования. Показатели рецидива при краткосрочном наблюдении широко варьируют и составляют 7,7–64,4% (табл. 6.4). Chhabra и соавт. показали, что благоприятными прогностическими факторами для бужирования являются короткие (<1,5 см) стриктуры и стриктуры бульбозного отдела уретры [231].

Таблица 6.4. Результаты бужирования под контролем зрения

Исследование	Техника	n	Наблюдение (месяцы)	Рецидив	Критерии рецидива	Осложнения			
						Гематурия	Ложный ход	Неэффективность	ИМВП
Аккос и соавт. [229]	Бужи Амплатц	26	12-21	2 (7,7%)	Необходимость дополнительного лечения	3 (11,5%)	0 (0%)	Не описано	Не описано
Chhabra и соавт. [231]	Баллонная дилатация + самостоятельное бужирование (постоянное)	144	24 (3-52)	21 (15,6%)	Необходимость дополнительного лечения	Не описано	0 (0%)	3 (2,1%)	14 (9,7%)
Kallidonis и соавт. [232]	Коаксильные S-образные	310	12	90 (33%)	Отсутствие рецидива в течение одного года; не более одного дополнительного вмешательства	11 (3,5%)	0 (0%)	7 (2,2%)	33 (10,6%)
Nomikos и соавт. [230]	Амплатц + ВОУТ + самостоятельное бужирование (1 год)	34	12	8 (23,5%)	Рецидив стриктуры на уретрокопии/ уретрографии	2 (5,8%)	Не описано	Не описано	3 (8,8%)
Yu и соавт. [226]	Баллонная дилатация	31	15 (5-36)	20 (64,5%)	Необходимость уретропластики	2 (6,5%)	0 (0%)	Не описано	1 (3,2%)

6.2.2.2. Сравнительная эффективность бужирования и внутренней оптической уретротомии

В систематическом обзоре найдено всего одно проспективное РКИ, посвященное сравнению бужирования и ВОУТ. Результаты свидетельствуют об отсутствии различий между двумя методами [196, 197]. В небольшом ретроспективном когортном исследовании ($n = 56$) рецидив в течение трех лет после баллонной дилатации и ВОУТ отсутствовал в 35,5 и 28% случаев ($p = 0,21$) [226].

В настоящее время отсутствуют данные о том, что бужирование более эффективно, чем ВОУТ (и наоборот), поэтому показания к однократному бужированию аналогичны показаниям для ВОУТ. Повторное бужирование/ВОУТ с лечебной целью (см. также раздел 6.2.1.1.3.6 «Ранее выполненные операции») не рекомендуется, поскольку при длительном наблюдении во всех случаях разовьется рецидив [216], а также из-за высокого риска увеличения длины и сложности стриктуры [227, 228] и увеличения времени до уретропластики, которая дает более высокие показатели анатомической проходимости [228].

Резюме по данным литературы	УД
Бужирование после установки проводника под эндоскопическим или флюороскопическим контролем имеет низкую частоту осложнений	3
Повторное бужирование/ВОУТ не позволяют предотвратить рецидив при длительном наблюдении и увеличивают сложность стриктуры	1b

Рекомендации	СР
Бужирование под визуальным контролем более предпочтительно, чем бужирование вслепую	Слабая
Если можно выполнить уретропластику, повторные (>2) ВОУТ/бужирование не показаны	Сильная

6.2.3. Стратегия лечения после бужирования/внутренней оптической уретротомии

Разработан ряд стратегий для профилактики рубцевания раны, снижения риска рецидива стриктуры и увеличения времени до рецидива после бужирования или ВОУТ. Следует отметить, что эти стратегии направлены на стабилизацию стриктуры, а не профилактику рецидива, поэтому описанные результаты следует рассматривать именно в таком контексте.

6.2.3.1. Периодическое самостоятельное бужирование

6.2.3.1.1. Результаты

В систематическом обзоре найдено шесть рандомизированных и квазирандомизированных исследований, посвященных сравнению самостоятельного бужирования с отсутствием лечения при длительности наблюдения от 8 до 24 месяцев [233]. Риск рецидива стриктуры был ниже у мужчин, выполнявших самостоятельное бужирование (85/197, 43%), по сравнению с контрольной группой (128/207, 62%) (ОР 0,70 (0,48–1,00); $p = 0,05$). Исследования имели очень низкое качество, и между ними были значительные различия, вследствие чего авторы не смогли установить выраженность эффекта [233]. Между группами не выявлено различий в частоте осложнений (ОР 0,60 (0,11–3,26); $p = 0,56$) [233]. В другом исследовании ($n = 48$) показана сопоставимая эффективность самостоятельного бужирования в течение 6 и 12 месяцев (ОР 0,67 (0,12–3,64)), а в другом ($n = 59$) не наблюдалось различий при использовании гидрофильного катетера или катетера из поливинилхлорида (ОР 0,32 (0,07–1,40)) [233].

После систематического обзора, проведенного в 2014 г., опубликован ряд других исследований. По данным Chhabra и соавт., пациентам, продолжающим самостоятельное бужирование после бужирования врачом, реже требуется повторное лечение, чем в контрольной группе (12,3 и 20,5% соответственно; $p = 0,2$) [231]. В исследовании Greenwell и соавт. при среднем периоде наблюдения 25 месяцев последующее лечение потребовалось 13/31 (42%) и 47/95 (49%) больным соответственно ($p = 0,46$). Число повторных операций было ниже в группе мужчин, проводящих самостоятельное бужирование (2,6 и 3,4). Ни в одной из групп не описано серьезных осложнений [234].

6.2.3.1.2. Осложнения

Необходимо взвешивать потенциальные преимущества самостоятельного бужирования в стабилизации стриктуры и его недостатки. Основные осложнения включают уретральное кровотечение (7,1%) [235] и ИМВП/эпидидимит (4,7–18,1%) [236, 237]. В многоцентровом проспективном исследовании ($n = 85$) у 35 и 26% пациентов отмечались трудности при бужировании умеренной и тяжелой степени и у 32 и 17% больных появилась умеренная и тяжелая боль во время самостоятельного

бужирования. Это оказывает серьезное влияние на качество жизни, которое оценивалось как среднее и плохое 32 и 55% пациентов соответственно [35]. Прогностическим фактором плохого качества жизни был молодой возраст, и оно страдало в большей степени при проксимальной локализации стриктуры (задняя уретра и бульбозный отдел) [35]. В исследовании 286 пациентов (большая часть старше 40 лет), выполнявших самостоятельное бужирование, 20% испытывали трудности и у 33% развивался как минимум один эпизод ИМВП ежегодно. При среднем периоде наблюдения 58 месяцев 67% больных по-прежнему выполняли самостоятельное бужирование [238]. В исследовании Khan и соавт. 8 из 30 мужчин (26,7%) отказались продолжать самостоятельное бужирование после рандомизации [237]. Из них два пациента не смогли выполнять бужирование, а один мужчина отказался из-за болевого синдрома.

Как отмечалось выше, повторное бужирование (включая самостоятельное бужирование) повышает сложность стриктуры и увеличивает время до уретропластики [227, 228].

6.2.3.1.3. Периодическое самостоятельное бужирование в комбинации с интрауретральным введением кортикостероидов

С целью отсрочить стягивание краев раны в зоне стриктуры и улучшить результаты самостоятельного бужирования применяется интрауретральное введение кортикостероидов (в виде лубриканта для катетера). В 2014 г. проведен систематический обзор, при котором найдено три проспективных РКИ, посвященных сравнению самостоятельного бужирования ($n = 67$) с или без стероидной мази (триамцинолон; $n = 68$) [239]. Длительность наблюдения составила от 12 до 36 месяцев. Рецидив развился у 15 пациентов (22,4%) в группе стероидной мази и 25 больных в контрольной группе (36,7%; ОР 0,51; 95% ДИ 0,24–1,10; $p = 0,09$) [239]. Время до рецидива было выше в группе комбинированного лечения (взвешенное среднее различие 0,29 (0,08–1,00); $p = 0,05$). Между группами не выявлено различий в нежелательных явлениях [239].

После 2014 г. опубликовано два дополнительных РКИ. Ergun и соавт. проанализировали результаты ВОУТ у пациентов с первичными короткими стриктурами (<2 см) бульбозного отдела (82%) или задней уретры (18%), которых рандомизировали в группу самостоятельного бужирования ($n = 30$) и его комбинации с мазью триамцинолона ($n = 30$) в течение 6 недель. Частота рецидива стриктуры через 24 месяца не отличалась между группами (33,3 и 30% соответственно) [240]. С другой стороны, Regmi и соавт. показали более низкую частоту рецидива (22 и 46%, $p = 0,04$) у больных, которые проводили самостоятельное бужирование в комбинации с мазью триамцинолона ($n = 27$), по сравнению с 28 пациентами, не использовавшими мазь [241]. В этом исследовании медиана времени до рецидива составила $11,9 \pm 3$ и $7,4 \pm 4,5$ месяца соответственно ($p = 0,16$). В обоих исследованиях не описано осложнений на фоне применения триамцинолона [240, 241].

В небольшой когорте ($n = 28$) пациентов со стриктурами, связанными со склерозирующим лишаем, при среднем периоде наблюдения 25 месяцев введение стероидов было эффективным у 25 больных (89%; отсутствие необходимости в переходе на другие методы лечения) [144]. Режим терапии включал нанесение крема с клобетазолом 0,05% в качестве лубриканта на уретральный катетер 16 Ch или буж два раза в сутки в течение не менее двух месяцев. Поскольку большинство пациентов продолжали использовать стероиды, следует с осторожностью интерпретировать высокую эффективность, поскольку у них могла быть достигнута стабилизация стриктуры, а не излечение. В конечном счете 12 пациентов (42,8%) смогли увеличить интервал между инстилляциями/бужированием, а трое из них (10,7%) успешно завершили лечение [155].

Резюме по данным литературы	УД
Самостоятельное бужирование позволяет снизить риск рецидива стриктуры по сравнению с контрольной группой	1a
Введение кортикостероидов в уретру в комбинации с самостоятельным бужированием позволяет увеличить интервал до рецидива	1a

Рекомендации	СР
Периодическое самостоятельное бужирование позволяет стабилизировать стриктуру после бужирования/ВОУТ, если нельзя выполнить уретропластику	Слабая
С целью стабилизации стриктуры в дополнение к самостоятельному бужированию показано интрауретральное введение кортикостероидов	Слабая

6.2.3.2. Инъекции в зону стриктуры

Целью адъювантных инъекций в зону стриктуры является снижение пролиферации фибробластов и избыточного рубцевания уретры [215].

6.2.3.2.1. Стероиды

В систематическом обзоре 2014 г. найдено пять исследований, посвященных сравнению интрауретрального слизистого введения стероидов после ВОУТ и отсутствия лечения, из которых два были рандомизированными [239]. В метаанализе двух РКИ ($n = 57$ и $n = 58$) не выявлено различий в частоте рецидива (ОШ по сравнению с контрольной группой 0,53 (0,25–1,13); $p = 0,10$). Интервал времени до рецидива был выше в группе введения стероидов (взвешенное среднее различие 4,43; 95% ДИ 2,77–6,09, $p < 0,00001$). Между группами не наблюдалось различий в нежелательных явлениях (инфекция, кровотечение, экстравазация; взвешенное среднее различие 1,59; 95% ДИ 0,71–3,58, $p = 0,26$).

6.2.3.2.2. Митомицин С

По данным РКИ ($n = 40$), проведенного Moradi и соавт., гидрогель с митомицином С позволяет снизить риск рецидива у пациентов со стриктурами передней уретры длиной $< 1,5$ см и спонгиозом легкой степени на УЗИ или его отсутствием в течение одного год наблюдения (10% и 50% при отсутствии лечения; $p = 0,001$) [242]. Авторы не описали серьезных осложнений после введения митомицина С [242]. В другом РКИ ($n = 151$) при длительности наблюдения 18 месяцев рецидив отсутствовал у 86 и 63% пациентов преимущественно со стриктурами бульбозного отдела уретры после ВОУТ с или без митомицина С соответственно ($p = 0,002$) [243]. Средняя длина стриктур в обеих группах составила менее 2 см. Авторы не наблюдали серьезных осложнений в лечебной группе, включая некроз переходного-клеточного эпителия, экстравазацию или системное воздействие [243].

Farrell и соавт. провели ретроспективное исследование, включавшее 44 пациента с рецидивными стриктурами бульбозного и бульбозно-мембранозного отдела уретры с медианой длины стриктуры 2 см (межквартильный размах 1–2,5 см) [212]. Показатели анатомической проходимости при медиане наблюдения 26 месяцев составили 75%. В группе митомицина С не наблюдалось отдаленных осложнений. В проспективных сериях наблюдений ($n = 103$) Kumar и соавт. оценивали адъювантное введение в зону стриктуры коктейля из триамцинолона, митомицина С и гиалуронидазы после ВОУТ, преимущественно пациентам со стриктурой бульбозного отдела уретры (78%) при медиане наблюдения 14 месяцев. Отсутствие рецидива отмечалось в 81% случаев, и ни у одного из пациентов не развилось местных или системных побочных эффектов, связанных с инъекцией [244].

Несмотря на впечатляющие результаты по применению митомицина С, оно по-прежнему остается нерецептурным и широко не распространено. Кроме того, описаны тяжелые осложнения. Redshaw и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования, в котором у 4 из 55 (7%) пациентов развились серьезные осложнения, связанные с введением митомицина С после эндоскопического рассечения склероза шейки мочевого пузыря, включая остеит лобковой кости, ректоуретральный свищ и некроз дна мочевого пузыря [245]. Учитывая вопросы безопасности и отсутствие хорошо спланированных РКИ с достаточной статистической мощностью, адъювантное введение митомицина С после ВОУТ следует проводить только в рамках клинических исследований. Дополнительная информация представлена в табл. S6.1.

6.2.3.2.3. Плазма, обогащенная тромбоцитами

Rezaei и соавт. провели РКИ, посвященное сравнению ВОУТ с введением плазмы, обогащенной тромбоцитами ($n = 44$), и ВОУТ с введением физиологического раствора ($n = 43$) при первичных стриктурах бульбозного отдела уретры длиной $< 1,5$ см [246]. В течение двух лет рецидив не развился в 78 и 56% случаев соответственно ($p = 0,034$). Несмотря на высокую частоту осложнений, показатели не отличались между группами (70 и 79%). Все осложнения (уретральное кровотечение, гематурия, боль в уретре, тазу, экстравазация мочи и отек половых органов или промежности) были I степени по шкале Clavien–Dindo. Перед клиническим применением необходимо провести валидацию этого метода лечения.

Резюме по данным литературы	УД
Введение препаратов в зону стриктуры после ВОУТ позволяет снизить риск рецидива по сравнению с контрольной группой. Опыт по данной методике ограничен, а препараты применяются по нерецептурным показаниям	1a

Рекомендации	СР
Введение препаратов в зону стриктуры можно проводить только в рамках исследований	Слабая

6.2.3.3. Уретральные стенты

Уретральные стенты разработаны с целью препятствовать рубцовому стягиванию краев раны после бужирования или БОУТ [247, 248]. Установка стента занимает мало времени (<60 минут) и проводится под местной или спинальной анестезией в виде хирургии «одного дня» [247, 249, 250]. Стенты классифицируют как постоянные или временные (удаляются через 6–12 месяцев).

6.2.3.3.1. Результаты

Постоянные стенты, сделанные из проволоки из нержавеющей стали, больше не представлены на рынке. В РКИ описано увеличение интервала до рецидива стриктуры при дополнительной установке стента после бужирования/БОУТ (медиана 292 и 84 дня; $p < 0,001$) [251]. Рецидив стриктуры развился у 20,6% больных, которым устанавливали стент, по сравнению с 82,8% в контрольной группе. Эти результаты соответствуют проспективному исследованию Wong и соавт., в котором медиана интервала до рецидива у пациентов со стриктурой бульбозного отдела уретры после БОУТ составила два месяца, а после БОУТ и установки стента на три месяца – 23 месяца [248].

Во многих случаях стенты неэффективны и требуется дополнительное лечение (30–53%), обычно вследствие рецидива стриктуры, инкрустации, миграции или гиперплазии слизистой уретры. Другие осложнения включают рецидивные ИМВП, рецидивную гематурию и боль в промежности или половых органах (табл. 6.5). Стенты в основном используют при стриктурах бульбозного отдела уретры, однако также имеются отдельные публикации по их установке при стриктурах задней уретры. Это связано с высоким риском недержания мочи (82–100%), более выраженным у больных с ЛТ в анамнезе и/или распространением стриктуры на мембранозный или бульбозный отдел уретры [252]. При стриктурах бульбозного отдела уретры риск недержания мочи выше, если стент расположен близко к наружному сфинктеру [253]. При стриктурах пенильного отдела уретры стенты практически не используют. Jung и соавт. описали неэффективность стента у 4/7 (57%) пациентов со стриктурой пенильного отдела уретры при среднем периоде наблюдения 8 месяцев. У всех 4 пациентов со стриктурой дистальной части или всего пенильного отдела сохранилась стриктура [254]. В этом исследовании рецидив стриктуры после стентирования пенильного отдела развивался чаще, чем при стриктурах бульбозного отдела [254]. Несмотря на отсутствие прямого сравнения, после установки временных стентов осложнения развиваются реже и имеют более низкую степень по сравнению с постоянными стентами (табл. 6.5).

Таблица 6.5. Неэффективность и осложнения уретральных стентов

Осложнения	Недержание мочи	Не описано	12 (9%)	Не описано	Не описано	1 (5%)	9 (19%)	31 (82%)
	Локальная боль	6 (26%)	19 (30%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (40%)	20 (43%)	6 (16%)
	Гиперплазия уретры	2 (8%)	Не описано	Не описано	0 (0%)	0 (0%)	7 (15%)	Не описано
	Миграция стента	5 (22%)	8 (13%)	3 (11%)	1 (4,5%)	2 (10%)	2 (4%)	Не описано
	Инкрустация стента/ образование камней	3 (13%)	3 (4,7%)	1 (3,6%)	0 (0%)	4 (20%)	12 (26%)	6 (16%)
Критерии неэффективности	Гематурия	3 (13%)	10 (16%)	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	3 (8%)
	ИМВП	4 (17%)	31 (49%)	Не описано	0 (0%)	Не описано	Не описано	7 (18%)
	Необходимость повторного лечения	Невозможность провести цистоскоп 16 Ch	Невозможность провести цистоскоп при уретроскопии/ уретрографии, $Q_{\max} < 15$ мл/сек, ИМВП	Невозможность провести цистоскоп 17 Ch, $Q_{\max} < 10$ мл/сек или рецидив обструктивных симптомов	Необходимость повторного лечения	Необходимость повторного лечения	Необходимость повторного лечения	Необходимость повторного лечения
Неэффективность		12 (52%)	28 (44%)	10 (36%)	7 (32%)	6 (30%)	22 (47%)	20 (53%)
Предыдущее лечение		ВОУТ/ уретропластика: все пациенты	ВОУТ/ уретропластика: все пациенты	ВОУТ/ уретропластика: все пациенты	ВОУТ/ уретропластика: все пациенты	ВОУТ/ уретропластика: все пациенты	Уретропластика: все (19%) ВОУТ (64%) Раннее сопоставление: (17%)	ВОУТ/ уретропластика: все
Локализация стриктуры		Бульбозный отдел	Бульбозный отдел	Бульбозный отдел	Бульбозный отдел	Бульбозный отдел	Бульбозный отдел (45), бульбозно-мембранозный (2)	Задняя уретра (связанные с раком предстательной железы); стриктуры ПУА – 24; задней уретры (постлучевые): 14
Длина стриктуры, см		3,6 (1,2)	2,7 (1,6)	1,9 (0,5–3,5)	2,4 (1–4,5)	-2,5 (0,5–5,5)	2 (0,5–5)	3 (1,7)
Наблюдение, мес.		17 (6)	12	29 (7–46)	23 (9–31)	144 (120–192)	101 (84–125)	28 (30)
n		23	63	28	22	20	47	38
Характер стентирования		Временный	Временный	Временный	Временный	Постоянный	Постоянный	Постоянный
Тип стента		Терморасширяемый нитиноловый	Терморасширяемый нитиноловый	С полимерным покрытием	Терморасширяемый нитиноловый	Терморасширяемый нитиноловый	Терморасширяемый нитиноловый	Самораскрывающийся
Исследование		Abdallah и соавт. [247]	Jordan et al. [251]	Temeltas и соавт. [250]	Wong et al. [248]	Atesci et al. [249]	Sertcelik и соавт. [253]	Erickson и соавт. [252]

6.2.3.3.2. Тактика при неэффективности стента

В случае неэффективности стента, как правило, можно выполнить уретропластику (обычно с удалением стента), но она будет технически сложнее, чем если бы выполнялась первым этапом [255-257]. Из-за того что стенты из нержавеющей стали полностью «врастают» в стенку уретры, со временем губчатое тело подвергается выраженным изменениям. Horiguchi и соавт. показали, что установка стента уретры в анамнезе является независимым прогностическим фактором увеличения сложности стриктуры (ОШ 13,7, 95% ДИ 1,7–318,3, $p = 0,01$) и необходимости более сложной уретропластики (ОШ 6,9, 95% ДИ 1,1–64,5, $p = 0,04$) [227]. У большинства пациентов (62%) в этом исследовании были постоянные стенты и их трудно было удалить, поскольку они подверглись эпителизации, как правило в течение 6 месяцев [227]. Тип уретропластики зависит от длины стриктуры и качества местных тканей [256]. В большинстве случаев можно сохранить уретральную пластинку и выполнить одноэтапную заместительную уретропластику [255, 256, 258]. Показатели анатомической проходимости после различных реконструктивных методик в значительной степени варьируют и составляют 16,7–100% [255-258], что, вероятно, связано с различиями в сложности стриктур, а не превосходстве одной из методик над другими (дополнительная информация представлена в табл. S6.2). Из-за этих ограничений следует избегать использования стентов, если в дальнейшем планируется уретропластика [247, 257]. Уретральные стенты не являются методом первой линии, но они могут быть показаны пациентам с сопутствующими заболеваниями и рецидивной стриктурой после БОУТ/бужирования, если невозможно выполнить более сложную уретропластику или пациенты отказываются от нее [247, 251, 252].

Резюме по данным литературы	УД
Постоянные уретральные стенты связаны с высокой частотой осложнений и неэффективности. Они осложняют проведение последующей уретропластики	3
Эффективность стентов ниже при стриктуре пенильного отдела уретры	3
Временные стенты после БОУТ/бужирования у пациентов с рецидивной стриктурой бульбозного отдела уретры позволяют увеличить интервал времени до следующего рецидива по сравнению с контрольной группой	1b

Рекомендации	СР
Постоянные уретральные стенты не показаны	Сильная
При стриктурах пенильного отдела уретральные стенты не показаны	Сильная
Установка временного стента при рецидивной стриктуре бульбозного отдела уретры после БОУТ с целью увеличения интервала времени до следующего рецидива показана только в случаях, когда нельзя выполнить уретропластику	Слабая

6.3. Открытая уретропластика: варианты лечения в зависимости от локализации и этиологии (клинического сценария)

6.3.1. Роль уретропластики в лечении стриктур пенильного отдела уретры

Из-за специфической этиологии и сопутствующих проблем стриктуры после неудачной пластики гипоспадии и связанные со склерозирующим лишаем обсуждаются отдельно. При этом во многих исследованиях представлены результаты лечения пациентов со стриктурой пенильного отдела уретры смешанной этиологии, включая связанные с вышеописанными нозологиями [259, 260]. Вследствие своей локализации стриктуры дистальной части пенильного отдела уретры рассматриваются отдельно.

6.3.1.1. Этапная аугментационная уретропластика

Хотя классически ее называют двухэтапной уретропластикой, она может проходить в несколько этапов, поскольку в 0–20% случаев после первого этапа требуется ревизия (обычно из-за сморщивания трансплантата) [260-263]. По этой причине лучше использовать термин «этапная уретропластика» [264]. Показатели ревизии перед вторым этапом указывают на то, что двухэтапная уретропластика может стать многоэтапной. В целом реконструктивные урологи выбирают данный подход при более сложных стриктурах (множественные операции в анамнезе, неблагоприятные факторы, включая выраженный спонгиоз или рубцевание, которые требуют иссечения, плохое качество уретральной пластинки). Перед вторым этапом рекомендуется интервал времени не менее 4–6 месяцев, при условии хорошего приживления трансплантата [265-267].

В систематическом обзоре Mangera и соавт. средние показатели анатомической проходимости для этапной пластики стриктур пенильного отдела уретры с использованием различных типов трансплантатов и длительностью наблюдения 22,2 месяца составили 90,5% [268]. Показатели анато-

мической проходимости после этапной уретропластики слизистой ротовой полости при различной локализации стриктур варьируют в пределах 73,3–100% [259, 260, 262, 263]. В исследованиях Ekerhult и соавт. и Joshi и соавт. уретро-кожные свищи развились у 17,2 и 2,6% пациентов соответственно, а в остальных публикациях они не описаны или представлена неточная информация [259, 260].

6.3.1.2. Одноэтапная аугментационная уретропластика

Одноэтапная уретропластика позволяет выполнить реконструкцию уретры без разделения на этапы и избежать рисков, косметических и функциональных проблем, которые всегда будут после первого этапа уретропластики [269–271]. В ряде исследований показано, что значительная часть пациентов (50% и более), которым выполнен первый этап, отказываются от второго этапа в связи с удовлетворенностью функциональным результатом (особенно пожилые мужчины или пациенты с множественными неудачными операциями в анамнезе) или разочарованием от необходимости выполнять еще одну операцию [269, 270].

В систематическом обзоре Mangera и соавт. при средней длительности наблюдения 32,8 месяца средние показатели анатомической проходимости для всех типов одноэтапной пластики трансплантатом составили 75,7% [268].

Показатели анатомической проходимости для различных типов операций:

- дорсальная уретропластика слизистой ротовой полости (n = 190): 70–100% [263, 272–277];
- вентральная уретропластика слизистой ротовой полости (n = 47): 55–92,6% [278, 279];
- дорсальная + вентральная уретропластика слизистой ротовой полости (n = 10): 80% [276];
- двойная (дорсальная + вентральная) уретропластика «onlay» кожей полового члена/молочной железы/слизистой ротовой полости (n = 14/8/4): 88,5% [273];
- дорсальная уретропластика трансплантатом кожи полового члена (n = 44): 62–78% [273, 274];
- уретропластика лоскутом кожи полового члена (n = 315): 67–100% [273–275, 280, 281].

В литературе не представлено убедительных доказательств превосходства одной из методик над другими, но дорсальная пластика трансплантатом применяется чаще, чем вентральная. По данным Mangera и соавт., при использовании слизистой ротовой полости показатели анатомической проходимости выше по сравнению с другими трансплантатами (в основном кожей полового члена) [268]. Jiang и соавт. показали, что после комбинированной (дорсальной + вентральной) уретропластики слизистой ротовой полости «onlay» показатель анатомической проходимости при стриктурах пенильного угла выше, чем при односторонней пластике «onlay» (88,9 и 60,9%), однако в первой группе длительность наблюдения была меньше [282]. В ряде исследований получены хорошие результаты в отношении сексуальной функции, которая практически не изменяется [262, 283, 284].

Критическим фактором в отношении одноэтапных операций служит тщательный отбор пациентов, поскольку мужчины с протяженными и сложными стриктурами могут быть неидеальными кандидатами и при выполнении им одноэтапной реконструкции можно получить высокую частоту рецидива. Иногда выбор тактики проводится на основании интраоперационных данных. По этой причине любую планируемую одноэтапную реконструкцию можно во время операции заменить на многоэтапную [269, 285]. Palminteri и соавт. подчеркнули тот факт, что при одноэтапной аугментационной уретропластике у пациентов со склерозирующим лишаем пораженный сегмент уретры скорее расширяется, чем иссекается, поэтому всегда сохраняется риск рецидива [286]. Роль ранее проводимых операций (особенно нескольких уретротомий или уретропластик) до конца не изучена, поскольку в ряде исследований по одноэтапным операциям эта информация не представлена или исключены пациенты, которым ранее выполнялись операции на уретре [275, 284]. Хотя Barbagli и Kulkarni описали благоприятные результаты у пациентов с уретротомией/уретропластикой в анамнезе, в исследовании Pfalzgraf и соавт. все рецидивы после одноэтапной реконструкции развились у больных, ранее перенесших уретропластику, а в публикации Ekerhult и соавт. показано, что операции на уретре в анамнезе являются фактором риска рецидива после одноэтапной реконструкции [259, 262, 263, 273]. Другим неблагоприятным прогностическим фактором для одноэтапной уретропластики пенильного отдела уретры, наряду с операциями в анамнезе, является высокий ИМТ [259].

6.3.1.3. Анастомотическая уретропластика у мужчин со стриктурой пенильного отдела уретры

С классической точки зрения не рекомендуется проводить анастомотическую уретропластику при стриктурах пенильного отдела из-за риска формирования хорд [267, 287]. Однако при ее выполнении отдельным пациентам с очень короткими (обычно <1 см) стриктурами уретры показатели анатомической проходимости составляют 93% с удовлетворительным качеством жизни и отсутствием хорд [288].

Резюме по данным литературы	УД
Показатели отсутствия рецидива после одноэтапной аугментационной уретропластики пенильного отдела уретры зависят от используемой техники: дорсальная аугментационная пластика слизистой ротовой полости – 70–100%, аугментационная пластика лоскутом кожи полового члена – 67–100%, вентральная аугментационная пластика слизистой ротовой полости – 55–92,6% и дорсальная аугментационная пластика кожным трансплантатом – 62–78%. Общий показатель отсутствия рецидива после этапной аугментационной уретропластики слизистой ротовой полости составляет 70–100%	2b
При этапной уретропластике для полного заживления трансплантата тубуляризацию уретры следует проводить как минимум через 4–6 месяцев	4
Анастомотическая уретропластика не показана для лечения стриктур пенильного отдела из-за риска формирования хорд. Ее можно предлагать отдельным пациентам с очень короткими (<1 см) посттравматическими стриктурами пенильного отдела уретры	3
В случае неблагоприятных интраоперационных данных планируемую одноэтапную уретропластику можно разбить на этапы	3

Рекомендации	СР
Пациентам со стриктурой пенильного отдела уретры показана одномоментная или этапная аугментационная уретропластика, с учетом ранее выполненных операций и характеристик стриктуры	Сильная
В случае удовлетворительного результата первого этапа интервал времени перед вторым этапом должен составлять не менее 4–6 месяцев	Слабая
Анастомотическая уретропластика не показана пациентам со стриктурой пенильного отдела уретры длиной >1 см из-за риска развития хорд	Сильная
Следует информировать пациентов, что в случае выявления неблагоприятных факторов во время операции планируемую одномоментную уретропластику можно разбить на этапы	Сильная

6.3.1.4. Специфические аспекты у пациентов со стриктурой уретры после неудачной пластики гипоспадии

Термин «неудачная пластика гипоспадии» включает различные состояния после предыдущих попыток реконструкции, например деформацию головки, рецидив стриктуры уретры, расхождение швов головки/уретры, уретро-кожный свищ и хорды [289–291]. Лечение таких пациентов представляет собой сложную задачу из-за частого дефицита или отсутствия уретральной пластинки, кожи полового члена и мясистой фасции. Кроме того, во многих случаях нельзя получить полную информацию по анамнезу, и пациенты не всегда указывают важнейшие детали (исходная локализация меатуса, число и тип предыдущих операций) [265, 292]. Для достижения удовлетворительного результата могут потребоваться многоэтапные операции [289]. Как следствие, реконструкция уретры после неудачной пластики гипоспадии относится к сложным случаям и ее рекомендуется выполнять в высокоспециализированных центрах [290, 291, 293, 294].

Термин «гипоспадическая инвалидность» часто используют для описания мужчин, у которых в анамнезе были множественные неудачные попытки выполнить реконструкцию уретры с неблагоприятными результатами, включая тяжелое рубцевание, деформацию и укорочение полового члена, волосы или камни в уретре, уретро-кожный свищ, хорды и функциональные расстройства (нарушения мочеиспускания или сексуальную дисфункцию). Рабочая группа не рекомендует применять данный термин, а вместо него лучше использовать более нейтральный, чтобы не стигматизировать мужчин с гипоспадией, у которых снижена самооценка и уверенность в себе из-за неудовлетворительного косметического результата, расстройств мочеиспусканий и сексуальной дисфункции. Кроме того, в случае неудачной реконструкции у таких пациентов высокие показатели неудовлетворенности и появляется ощущение беспомощности, поскольку им часто говорят, что их состояние слишком сложное для коррекции и им не следует соглашаться на дальнейшую пластику [290–292, 295, 296].

Для лечения стриктур уретры в данной группе пациентов применяются два основных подхода: одно- и многоэтапная уретропластика. Этапная реконструкция рекомендуется при отсутствии достаточной уретральной пластинки для одноэтапной операции. Хирурги должны подписывать согласие на оба типа уретропластики, поскольку в зависимости от благоприятных или неблагоприятных интраоперационных данных тактика лечения может поменяться. Кроме плохого качества уретральной пластинки, неблагоприятные факторы включают выраженное рубцевание, сопутствующий склерозирующий лишай, уретро-кожный свищ и/или хорды. У пациентов после неудачной пластики гипоспадии часто имеется рубцевание кожи или сопутствующий склерозирующий ли-

шай, поэтому не рекомендуется использовать кожные лоскуты или трансплантаты из-за высокого риска рецидива, связанного с данным заболеванием (90% при длительном наблюдении в исследовании Depsaquale и соавт. [36]) [297, 298].

Показатели анатомической проходимости после многоэтапной реконструкции (в основном с использованием слизистой щеки) составляют 71–95% [261, 295, 297, 299, 300], а одноэтапной – 80–100% [297, 299, 301–304]. Необходимо подчеркнуть, что неудачная пластика гипоспадии является собирательным термином, включающим различные клинические состояния, помимо стриктуры уретры (уретро-кожный свищ, хорды, деформацию полового члена), а показатели эффективности, описываемые авторами, не относятся только к анатомической проходимости. К сожалению, во многих исследованиях число ранее проведенных операций не описано или относится ко всем больным с неудачной пластикой гипоспадии в анамнезе без разделения на подгруппы одно- или многоэтапной реконструкции. Barbagli и соавт. провели сравнительный анализ, включавший 345 пациентов после неудачной пластики гипоспадии с длительностью наблюдения 5 лет. Общая частота отсутствия рецидива для всех типов уретропластики составила 48%, а в анализе подгрупп показано, что этапная реконструкция уступает по эффективности одноэтапной [305]. При этом неизвестно, были ли эти группы пациентов сопоставимы по исходным характеристикам, включая возраст, длину стриктуры, число ранее проведенных операций, сопутствующим заболеваниям и т.д. [305]. Если у пациентов в группе этапной уретропластики было больше неблагоприятных факторов, данный факт с большей вероятностью объясняет различие в результатах, чем выбранная тактика лечения. По данным Kozinn и соавт., частота ревизии после первого и второго этапа составляет 16 и 14% соответственно, и она выше у пациентов со стриктурой пенильного отдела уретры и неудачной пластикой гипоспадии в анамнезе [261]. В литературе представлены противоречивые данные по тому, является ли неудачная пластика гипоспадии плохим прогностическим фактором для уретропластики при стриктурах пенильного отдела уретры [259, 306–308]. Во время уретропластики можно также иссечь уретро-кожный свищ [305]. Дополнительная информация представлена в табл. S6.3.

Резюме по данным литературы	УД
У пациентов после неудачной пластики гипоспадии множественные операции в анамнезе, плохое качество тканей, и им требуются сложные реконструктивные операции для достижения удовлетворительного функционального и косметического результата	4
У мужчин после неудачной пластики гипоспадии снижена самооценка из-за расстройств мочеиспускания, сексуальной дисфункции и неудовлетворительного косметического результата	2b
У пациентов с неудачной пластикой гипоспадии в анамнезе часто имеется рубцевание кожи полового члена или сопутствующий склерозирующий лишай. В таких случаях применение кожных трансплантатов или лоскутов дает неудовлетворительные результаты	3

Рекомендации	СР
Реконструкция уретры после пластики гипоспадии считается сложным случаем, и рекомендуется направлять пациентов в специализированные центры	Слабая
Мужчинам с неудовлетворительными косметическими результатами и сексуальной дисфункцией/расстройствами мочеиспускания, связанными с гипоспадией, показана психологическая и/или психосексуальная помощь	Слабая
Не рекомендуется использовать лоскуты или трансплантаты из кожи полового члена у пациентов с гипоспадией в анамнезе при стриктурах, связанных со склерозирующим лишаем или рубцеванием кожи	Сильная

6.3.1.5. Специфические аспекты лечения стриктур пенильного отдела уретры, связанных со склерозирующим лишаем

Учитывая, что склерозирующий лишай поражает кожу, не рекомендуется использовать лоскуты или трансплантаты кожи половых органов из-за высокого риска рецидива (50–100%). Хотя большинство рецидивов развиваются в течение первых двух-трех лет, также описаны поздние рецидивы [309]. Основной стратегией является одно- или многоэтапная уретропластика с использованием слизистой ротовой полости. Рабочая группа ЕАУ по стриктурам уретры провела систематический обзор [6] для изучения роли одноэтапной уретропластики слизистой ротовой полости в лечении стриктур уретры, связанных со склерозирующим лишаем, и сравнения ее эффективности с другими методами (бужирование ± периодическое самостоятельное бужирование; бужирование + введение стероидов ± самостоятельное бужирование; этапная уретропластика с использованием слизистой ротовой полости; уретропластика кожей полового члена; меатотомия/меатопластика; уретротомия (ножом Отиса, ВОУТ); перинеостомия; деривация мочи (например, цистостома)).

Критериям включения соответствовали 15 исследований ($n = 649$, в том числе 366 из пяти нерандомизированных сравнительных исследований и 283 из 10 проспективных наблюдательных исследований с одной группой). Эффективность одноэтапной уретропластики слизистой ротовой полости при средней длительности или медиане наблюдения 12–67 месяцев варьирует от 65 до 100%. При этапной уретропластике слизистой ротовой полости (чаще всего использовалась в качестве метода сравнения) эффективность несколько ниже и составляет 60–79%. Различия в эффективности можно объяснить скорее методологическими недостатками исследований (в основном искажениями при отборе пациентов), чем самой техникой операции. Осложнения встречались редко (0–12%) и имели в основном I–III степень. Из-за очень плохого качества данных систематический обзор не дал ответа на вопрос, превосходит ли одноэтапная уретропластика слизистой ротовой полости другие методы лечения, однако рекомендуется тщательно отбирать пациентов. При отсутствии неблагоприятных изменений местных тканей одноэтапная реконструкция имеет высокую эффективность и позволяет устранить нарушения мочеиспускания и улучшить качество жизни.

Резюме по данным литературы	УД
Склерозирующий лишай представляет собой заболевание кожи, которое может приводить к рубцеванию. После аугментационной уретропластики кожным лоскутом/трансплантатом отмечаются высокие показатели рецидива (50–100%)	4
Показатели анатомической проходимости после одноэтапной уретропластики слизистой ротовой полости составляют 65–100% и не уступают показателям для этапной уретропластики слизистой ротовой полости	3

Рекомендации	СР
Для аугментационной уретропластики при стриктурах пенильного отдела уретры, связанных со склерозирующим лишаем, не рекомендуется использовать кожу половых органов	Сильная
При отсутствии неблагоприятных местных факторов мужчинам со стриктурами, связанными со склерозирующим лишаем, показана одноэтапная уретропластика слизистой ротовой полости	Слабая

6.3.1.6. Стриктуры дистального отдела уретры (меатостеноз, стриктуры ладьевидной ямки)

Открытая пластика стриктур дистального отдела уретры включает меатопластику по Malone, а также меатопластику кожным лоскутом или трансплантатом (кожным или слизистой ротовой полости). При коротких стриктурах меатопластика по Malone (дорсальная и вентральная меатотомия) дает показатели анатомической проходимости до 100%, и 83% пациентов остаются удовлетворены косметическим результатом [310].

По данным трех исследований, включавших 53 пациентов, меатопластика кожным лоскутом дает прекрасные показатели анатомической проходимости в пределах 85–100% [311–313]. Кроме того, отмечается высокая удовлетворенность пациентов послеоперационными показателями и косметическим видом. Операция не приводит к ЭД, а функциональные последствия минимальны (в основном разбрызгивание струи мочи). В исследовании Barbagli и соавт. 2008 г. эффективность меатопластики кожным лоскутом была ниже (57%), однако оно включало всего 7 пациентов [273].

Показатели анатомической проходимости при использовании трансплантата (слизистой ротовой полости или кожного, $n = 85$) варьируют в пределах 69–91% [273, 302, 312, 314]. Пациенты остаются удовлетворены косметическим результатом, а небольшое разбрызгивание мочи со временем проходит (если описано в публикации). Хотя обычно не рекомендуется использовать тубуляризованный трансплантат при одноэтапной уретропластике (см. также раздел 9 «Пересадка тканей»), показатели анатомической проходимости в одном исследовании у отобранных пациентов преимущественно со стриктурами дистальной части пенильного отдела уретры составили 89,9% (подход «два в одном») [315]. Дополнительная информация представлена в табл. S6.4.

Резюме по данным литературы	УД
Показатели анатомической проходимости после меатопластики/уретропластики у пациентов с меатостенозом или стриктурой ладьевидной ямки/дистального отдела уретры составляют 57–100% в зависимости от типа операции. Они редко вызывают осложнения и связаны с высокой удовлетворенностью пациентов	3

Рекомендации	СР
Пациентам с меатостенозом или стриктурой ладьевидной ямки/дистальной уретры показана меатопластика или уретропластика дистального отдела уретры	Слабая

6.3.2. Уретропластика при стриктурах бульбозного отдела уретры

6.3.2.1. Короткие стриктуры бульбозного отдела уретры

Критерии короткой стриктуры бульбозного отдела четко не определены. Как правило, короткими называют стриктуры, при которых можно провести резекцию с формированием ненапряжного анастомоза. Пороговый показатель обычно составляет около 2–3 см, но он может быть выше, в зависимости от анатомии пациента и локализации стриктуры в бульбозном отделе [316]. Пациентам без противопоказаний можно выполнить резекцию уретры с концевым анастомозом (с или без пересечения губчатого тела) или уретропластику свободным трансплантатом.

6.3.2.1.1. Резекция уретры с концевым анастомозом

6.3.2.1.1.1. Резекция уретры с концевым анастомозом и пересечением губчатого тела

Операция заключается в полном пересечении бульбозного отдела уретры на уровне стриктуры и окружающей ее зоны спонгиоза. После этого формируется ненапряжной анастомоз.

6.3.2.1.1.1.1. Показатели анатомической проходимости

Международный консультативный совет по урологическим заболеваниям (ICUD) провел обширный литературный поиск. Композитный показатель анатомической проходимости составил 93,8% [317]. На основании этих результатов резекция уретры с концевым анастомозом и полным пересечением губчатого тела рассматривается в качестве метода выбора при коротких стриктурах бульбозного отдела уретры, если ожидаемые показатели анатомической проходимости для других методик составляют менее 90%. При данной рекомендации не учитывается риск ЭД, который, как обсуждается ниже, является проблемой для данного типа операций. После публикации обзора ICUD проведен ряд других исследований, и описанные показатели анатомической проходимости (76–97%) соответствуют его результатам [318–330].

Как правило, для подтверждения анатомической проходимости уретры не требуется дополнительных вмешательств. В ряде исследований, в которых использовали анатомические критерии рецидива (невозможность провести эндоскоп 16 Ch), получены сопоставимые показатели анатомической проходимости после резекции уретры с концевым анастомозом – от 85,5 до 97% [143, 323, 329, 331] (табл. 6.12). Медиана времени до рецидива после операции составляет от 3,5 до 13 месяцев [143, 320, 321]. Ряд авторов считают резекцию уретры с концевым анастомозом и полным пересечением губчатого тела методом выбора при коротких посттравматических стриктурах бульбозного отдела с полной облитерацией просвета и фиброзом всей толщи губчатого тела [331, 332]. Эти стриктуры представляют собой специфическую нозологию и, как правило, являются следствием травмы «всадника» с полным или практически полным разрывом бульбозного отдела уретры. Облитерации уретры имеют в основном небольшую длину, и, по данным исследования Horiguchi и соавт., показатели анатомической проходимости после резекции с концевым анастомозом и полным пересечением губчатого тела составляют 98,5% [333]. Авторы также описали улучшение эректильной функции через один год после уретропластики. Травма «всадника» (и промежности) являются частым этиологическим фактором в исследованиях по резекции уретры с пересечением губчатого тела, однако отдельных результатов по данной этиологии не описано. Дополнительная информация представлена в табл. S6.5 и S6.6.

6.3.2.1.1.1.2. Осложнения

Graniéri и соавт. [322] проанализировали осложнения уретропластики при стриктурах бульбозного отдела уретры и показали сопоставимую частоту периоперационных (гематома, невралгия), инфекционных, анатомических осложнений и расстройств мочеиспускания для резекции уретры, аугментационной уретропластики и уретропластики свободным трансплантатом. ЭД после операции, как правило, носит транзиторный характер, и эректильная функция улучшается через 3–6 месяцев [334]. Одним из осложнений резекции уретры является образование хорды, но его редко описывают. В крупной серии (n = 352) частота хорд составила 0,3% [331]. В другом исследовании (n = 94) хорды развились у 5 пациентов (5,3%) при средней длине стриктуры 2 см (1,5–4) [318].

Другие осложнения резекции уретры с пересечением губчатого тела включают ощущение холода в головке (1,6–3,2%) и снижение ригидности головки при эрекции (6%) [334, 335]. Последние осложнения (а также ЭД) могут быть связаны с полным пересечением губчатого тела на уровне стриктуры, что приводит к нарушению антеградного кровотока в уретре и губчатом теле. Чтобы избежать этого, описана резекция уретры без пересечения губчатого тела [336]; позднее она была модифицирована [337].

6.3.2.1.1.2. Резекция уретры с концевым анастомозом без пересечения губчатого тела

6.3.2.1.1.2.1. Показатели анатомической проходимости

Кроме пациентов с травмой «всадника», которая обычно связана с полной облитерацией просвета и рубцеванием всей толщи губчатого тела [317, 331], резекция уретры без пересечения губчатого тела является хорошей альтернативой при коротких стриктурах бульбозного отдела уретры другой этиологии. При медиане наблюдения от 17,6 до 37,1 месяца показатели анатомической проходимости составили 93,2–99%; критерием эффективности было отсутствие необходимости в дополнительных вмешательствах [330, 332, 338]. Даже при анатомических критериях (возможность проведения цистоскопа размером 16 Ch) эффективность через 12 месяцев составила 97,9% [331] (см. табл. S6.7).

В двух исследованиях сравнивали резекцию уретры с полным и неполным пересечением губчатого тела. По данным Waterloos и соавт., показатели анатомической проходимости составляют 88,4 и 93,2% соответственно ($p = 0,33$), но в первой группе длительность наблюдения была намного выше (118 и 32 месяца, $p < 0,001$). Кроме того, 11 пациентам, которым планировалось неполное пересечение губчатого тела, выполнена полная резекция, поэтому второй вариант не всегда технически выполним. Используя анатомические критерии эффективности (возможность проведения цистоскопа 16 Ch), Chapman и соавт. описали показатели анатомической проходимости 93,8 и 97,9% соответственно. Длительность наблюдения также была выше в группе с полным пересечением губчатого тела – 74,1 месяца (стандартное отклонение 45,4) и 37,1 месяца (стандартное отклонение 20,5) соответственно ($p < 0,001$) [331].

6.3.2.1.1.2.2. Осложнения

При оценке эректильной функции (через 6 месяцев) резекция уретры без полного пересечения губчатого тела связана с более низкой частотой ЭД (снижение >5 баллов по шкале Sexual health inventory for men (SHIM)) по сравнению с резекцией уретры с пересечением губчатого тела (4,3 и 14,3% соответственно) [331]. По данным многофакторного анализа, полное пересечение уретры во время операции является единственным фактором, связанным с сексуальной дисфункцией [331]. В других исследованиях частота ЭД в течение более 6 месяцев после резекции уретры без полного пересечения уретры составила 2–6% [332, 338, 339]. Осложнения \geq II степени по шкале Clavian–Dindo после резекции уретры с концевым анастомозом с полным и неполным пересечением губчатого тела развиваются в 3,6–8,1 и 4,3–6,8% случаев соответственно (различия статистически незначимы) [330, 331]. К настоящему времени не опубликовано исследований, посвященных сравнению показателей анатомической проходимости и осложнений резекции уретры с концевым анастомозом без полного пересечения губчатого тела и уретропластики свободным трансплантатом.

6.3.2.1.2. Уретропластика свободным трансплантатом

Несмотря на очень высокие показатели анатомической проходимости после резекции уретры с концевым анастомозом, при коротких стриктурах бульбозного отдела уретры можно также выполнить уретропластику свободным трансплантатом. Это связано в основном с развитием ЭД после резекции уретры. В метаанализе десяти публикаций [340], посвященных сравнению резекции уретры с полным пересечением губчатого тела и уретропластики слизистой щеки при коротких стриктурах, показатели анатомической проходимости были выше в первой группе (91,5 и 70%), однако ЭД реже развивалась после уретропластики (9 и 25%). Методология этого метаанализа вызывает сомнения, поскольку он выполнен по результатам когортных исследований без оценки риска искажений и указания временных точек для определения ЭД. С другой стороны, в двух проспективных нерандомизированных исследованиях [143, 341], в которых сравнивали два метода, не выявлено различий в показателях анатомической проходимости (87–90% для резекции уретры и 84–87% для уретропластики) и частоте ЭД (6,7 и 2,2% соответственно). Тем не менее техника операции зависела от длины стриктуры, и резекцию уретры проводили при более коротких (<2 см), а уретропластику – при более протяженных сужениях (>2 см) [341] или невозможности сформировать ненапряжной анастомоз [143]. Выбор техники операции в зависимости от длины стриктуры и других характеристик выравнивает результаты. В другом проспективном исследовании [342], включавшем пациентов со стриктурой пенильного и бульбозного отдела уретры, авторы не подтвердили влияния пересечения уретры на эректильную функцию. В проспективном исследовании эякуляторной функции после различных видов уретропластики, проведенном Erickson и соавт. [343], не выявлено различий между до- и послеоперационными показателями. У больных с исходно плохой эякуляторной функцией наблюдалось ее статистически значимое улучшение, а у мужчин с хорошей эякуляторной функцией не отмечалось ее снижения после операции. Dogra и соавт. [283] проспективно оценивали сексуальную функцию у 87 пациентов после различных видов уретропластики (резекция с концевым анастомозом, заместительная уретропластика пенильного или бульбозного отдела уретры). Во всех группах наблюдалось снижение сексуальной функции на 20% с восстановлением через 6 месяцев. Оптимальное расположение трансплантата при уретропластике обсуждается ниже.

Резюме по данным литературы	УД
При коротких посттравматических стриктурах резекция уретры с концевым анастомозом и полным пересечением губчатого тела дает высокие показатели анатомической проходимости	3
При коротких стриктурах уретры, не связанных с травмой «всадника», показатели анатомической проходимости после резекции с концевым анастомозом (с полным и неполным пересечением губчатого тела) и уретропластики трансплантатом сопоставимы, хотя два последних метода связаны с более низким риском развития ЭД	3

Рекомендации	СР
При коротких посттравматических стриктурах бульбозного отдела уретры с (практически) полной облитерацией просвета и спонгиозом на всю толщу губчатого тела показана резекция уретры с концевым анастомозом	Сильная
При коротких стриктурах бульбозного отдела уретры, не связанных с травмой «всадника», показана резекция стриктуры с концевым анастомозом без пересечения губчатого тела или уретропластика трансплантатом	Слабая

6.3.2.2. Протяженные стриктуры бульбозного отдела уретры

6.3.2.2.1. Уретропластика с использованием трансплантата

При невозможности выполнить резекцию уретры с концевым анастомозом методом выбора является уретропластика с использованием трансплантата. В настоящее время чаще всего применяют слизистую щеки, но также можно использовать и другие трансплантаты (лоскуты), описанные в разделе по пересадке тканей. При длительности наблюдения 12–40 месяцев показатели анатомической проходимости после уретропластики трансплантатом при стриктурах бульбозного отдела уретры составляют 88–91% [268, 344].

Во время пластики бульбозного отдела уретры обычно пересекают бульбозно-спонгиозную мышцу по средней линии, что может привести к повреждению мышц и нервов промежности и вызывать постмиктурическое подкапывание и расстройства эякуляторной функции. Для снижения риска этих осложнений описан промежностный доступ с сохранением мышц и нервов [345]. Хотя его чаще всего используют при уретропластике трансплантатом, его также можно применять при резекции уретры с концевым анастомозом [346]. Elkady и соавт. [339] рандомизировали 50 пациентов в группу промежностного доступа с сохранением мышц и нервов и группу классического промежностного доступа. Авторы не выявили различий во времени операции (100 и 105 минут), но в первой группе реже встречалось постмиктурическое подкапывание (4 и 36%, $p = 0,01$), а нарушения эякуляторной функции были менее выражены (8 и 40%, $p = 0,02$). Fredrick и соавт. [346] провели аналогичное многоцентровое исследование ($n = 50$), но не обнаружили различий в постмиктурическом подкапывании и изменениях эякуляторной функции. Из-за небольшого числа публикаций и противоречивых результатов нельзя дать рекомендации по рутинному сохранению нервов и мышц во время уретропластики при стриктурах бульбозного отдела уретры. Дополнительная информация представлена в табл. S6.8.

6.3.2.2.2. Аугментационная анастомотическая уретропластика

При стриктурах данной локализации также применяется аугментационная анастомотическая уретропластика, в основном в тех случаях, когда протяженность (± 2 –4 см) не позволяет выполнить резекцию с концевым анастомозом [324]. Кроме того, ее можно выполнить при протяженных стриктурах с короткой зоной практически полной облитерации [347]. В этом случае проводятся иссечение наиболее суженного участка, анастомоз уретральной пластинки и реконструкция уретры трансплантатом «onlay» [343].

Показатели анатомической проходимости после аугментационной анастомотической уретропластики при длительности наблюдения 28 месяцев составляют от 91,1 до 91,9% [322, 328] (см. табл. S6.9).

Для преодоления вышеописанных проблем, связанных с пересечением губчатого тела, предложена альтернативная операция – аугментационная анастомотическая уретропластика бульбозного отдела уретры без пересечения губчатого тела. Используя данную методику, Vigeja и соавт. [348] получили анатомическую проходимость уретры в 100% случаев при медиане наблюдения 13 месяцев. У одного пациента (6,7%) развилась стойкая ЭД.

Резюме по данным литературы	УД
При невозможности выполнить резекцию уретры с концевым анастомозом показатели анатомической проходимости после уретропластики с использованием трансплантата составляют 88–91%	1b
При стриктурах бульбозного отдела уретры с практически полной облитерацией аугментационная анастомотическая уретропластика дает хорошие показатели анатомической проходимости	3

Рекомендации	СР
При стриктурах бульбозного отдела уретры, не подходящих для резекции с концевым анастомозом, показана уретропластика с использованием трансплантата	Сильная
При повторной уретропластике у пациентов с протяженными стриктурами необходимо использовать трансплантат слизистой ротовой полости	Сильная

6.3.2.2.3. Расположение трансплантата при уретропластике по поводу стриктур бульбозного отдела уретры. Оптимальное расположение трансплантата во время пластики бульбозного отдела уретры остается противоречивым. В литературе описаны различные методики, включая вентральную, латеральную, дорсолатеральную и дорсальную пластику «onlay» или «inlay». Пластика «onlay» подразумевает расположение пластического материала на уретре, а «inlay» – внутри уретры после вскрытия ее просвета. Рабочая группа провела систематический обзор с 1996 г., включающий публикации не менее чем с 20 пациентами и длительностью наблюдения как минимум 12 месяцев [7]. Всего найдено одно РКИ, четыре нерандомизированных сравнительных исследования и 36 серий наблюдений ($n = 3683$). Vasudeva и соавт. сравнивали в рамках РКИ вентральную ($n = 40$) и дорсальную ($n = 40$) уретропластику слизистой щеки «onlay». При длительности наблюдения 12 месяцев показатели анатомической проходимости составили 90 и 92,5% соответственно ($p = 0,51$) [344]. В нерандомизированных сравнительных исследованиях не выявлено различий в показателях анатомической проходимости между дорсальной и вентральной пластикой «onlay», дорсальной и вентральной пластикой «inlay», дорсальной, вентральной или дорсолатеральной пластикой «onlay». В сериях наблюдений показатели анатомической проходимости для дорсальной и вентральной пластики «onlay» и дорсальной пластики «inlay» составили 62,1–98,3, 74,3–94,4 и 78,4–92% соответственно. В литературе отсутствуют убедительные данные о том, что какая-либо из техник связана с более высоким риском ЭД. Постмиктурическое подкапывание описано в 0–28,1% случаев после дорсальной пластики «onlay» и 20–21% случаев после вентральной пластики «onlay». Частота других осложнений также выглядит сопоставимой. Уретро-кожный свищ и дивертикул уретры описаны только после вентральной пластики «onlay», хотя они развились всего в двух и одном случае соответственно. Показатели анатомической проходимости после двойной вентральной и дорсальной пластики «onlay», предложенной Palminteri и соавт. [144] при стриктурах высокой степени, составляют 91% при длительности наблюдения 22 месяца.

Резюме по данным литературы	УД
Локализация трансплантата не оказывает влияния на показатели анатомической проходимости уретры	1b
Рекомендации	СР
В зависимости от опыта и интраоперационных изменений можно выполнять уретропластику дорзальным, дорзально-латеральным или вентральным доступом	Сильная

6.3.2.3. Этапная уретропластика при стриктурах бульбозного отдела уретры

6.3.2.3.1. Показания

Многоэтапная уретропластика показана в следующих случаях:

- местно-распространенные процессы, включая свищи, ложные ходы, абсцесс или злокачественные опухоли [285, 349, 350];
- неэффективная сложная реконструкция в анамнезе, например пластика гипоспадии [261, 349];
- сомнения хирурга в выборе наиболее целесообразного метода уретропластики [349];
- постлучевые стриктуры [261];
- стриктуры, вызванные склерозирующим лишаем [261] (противоречиво; в ряде исследований это было критерием исключения) [307]; Kozinn и соавт. рекомендуют соблюдать интервал после первого этапа не менее 10 месяцев, чтобы могли развиться проблемы с трансплантатом перед тубуляризацией [261];
- тяжелый спонгиоз [351].

6.3.2.3.2. Результаты

В исследованиях, включавших пациентов со стриктурой бульбозного отдела уретры, при среднем периоде наблюдения 11,2–50 месяцев показатели анатомической проходимости после многоэтапной уретропластики составили 33,3–94,6% [261, 307, 329, 351–353]. Трансплантаты (перфорированные, кожа крайней плоти, слизистая ротовой полости) можно использовать как для этапной аугментации, так и для марсупиализации [329, 351]. У пациентов со склерозирующим лишаем показатели анатомической проходимости после многоэтапной уретропластики составляют 52,2% по сравнению с 86% для одноэтапной пластики с использованием слизистой щеки ($p < 0,01$) [307]. Очень вероятно, что данные различия обусловлены разницей в характеристиках стриктур и пациентов, о чем необходимо помнить при интерпретации результатов. Следует отметить, что 19–45,5% больных отказываются от второго этапа по восстановлению проходимости уретры [261, 352].

Ранние осложнения многоэтапной уретропластики включают расхождение краев раны, ИМВП, эпидидимит, абсцесс мошонки и онемение полового члена. После второго этапа уретропластики по Johanson в 3–15% случаев развивается уретро-кожный свищ. Истинная частота свищей, вероятно, выше, поскольку во многих случаях небольшие свищи закрываются консервативно и не описываются [307, 329, 351]. К поздним осложнениям первого этапа уретропластики относят необходимость ревизии (до 19%) вследствие рецидива склерозирующего лишая в трансплантате (8,8%), сморщивания трансплантата (6,6%) и стеноза стомы (3,3%) [261]. Поздние осложнения второго этапа уретропластики включают постмиктурическое подкапывание (14–18%), стрессовое недержание мочи (до 16%), искривление полового члена (до 9%), ЭД (до 4%), дивертикулы уретры (1%) и холодную головку полового члена [307, 351, 353]. Стрессовое недержание мочи, искривление полового члена и ЭД встречаются особенно часто при этапной уретропластике перфорированным кожным трансплантатом [351, 353].

Результатами данной операции и уретропластики слизистой щеки удовлетворены 86 и 96,6% пациентов соответственно. Небольшой размер исследований, включенных в обзор, не позволяет определить статистическую значимость различий [351]. Во всех ретроспективных исследованиях отличались показания, протяженность и локализация стриктур (не только бульбозный отдел) и группы пациентов. Как следствие, на основании опубликованных данных трудно сделать убедительные выводы. Дополнительная информация представлена в табл. S6.10.

Резюме по данным литературы	УД
При многоэтапной уретропластике при стриктурах бульбозного отдела уретры и стриктурах с его вовлечением показатели анатомической проходимости составляют 33,3–90%, в зависимости от факторов пациента и характеристик стриктуры. Все типы многоэтапной уретропластики связаны с высокой удовлетворенностью пациентов	3
Склерозирующий лишай представляет собой относительное противопоказание к многоэтапной уретропластике, учитывая более низкие отдаленные показатели анатомической проходимости уретры (52,2%) по сравнению с больными без склерозирующего лишая (64,3%)	3
До 45,5% мужчин отказываются от второго этапа (тубуляризации уретры) после успешно выполненного первого этапа	3
До 19% пациентов требуется ревизия после первого этапа уретропластики	3

Рекомендации	СР
Многоэтапная уретропластика показана пациентам со сложными стриктурами передней уретры, при которых не удастся выполнить одномоментную операцию, если нет противопоказаний к реконструкции	Слабая
При стриктуре бульбозного отдела уретры, вызванной склерозирующим лишаем, не показана многоэтапная уретропластика, если можно выполнить одномоментную реконструкцию	Слабая
Многоэтапная уретропластика показана пациентам, которые не определились с выбором между перинеостомией и реконструкцией уретры	Слабая
Необходимо предупреждать пациентов, что этапная уретропластика может занимать больше двух этапов	Слабая

6.3.2.4. Неблагоприятные факторы риска

В четырех исследованиях проводили многофакторный анализ неэффективности уретропластики. По ряду предикторов получены противоречивые результаты (этиология, сопутствующие заболевания, длина стриктуры, ранее проводимое лечение) (табл. 6.6). В большинстве исследований пожилой возраст не выглядит фактором риска для неэффективности уретропластики, за исключением ретроспективной серии Viers и соавт. 2017 г. [354], в которой рецидив встречался реже у пациентов младше 60 лет (<50 лет – 6%, >70 лет – 26%; n = 184, различные виды уретропластики). ЛТ в анамнезе была фактором риска рецидива стриктуры как в публикации Viers [354], так и в ретроспективном исследовании Ahyai 2015 г. [355], с показателями анатомической проходимости всего 71% при медиане наблюдения 29 месяцев. На основании этих данных нельзя дать убедительных рекомендаций.

Таблица 6.6. Факторы риска неэффективности уретропластики на основании многофакторного регрессионного анализа Кокса

Исследование	n	Популяция	Сопутствующие заболевания, отношение рисков (95% ДИ)	Длина, отношение рисков (95% ДИ)	Этиология, отношение рисков (95% ДИ)	Предыдущее лечение, отношение рисков (95% ДИ)
Breyer и соавт., 2010 [356]	443	Смешанная	Не значимо	Не значимо	Не значимо	БОУТ в анамнезе: 1,7 (1,0–3,0) Уретропластика в анамнезе: 1,8 (1,1–3,1)
Kinnaird и соавт., 2014 [357]	604	Смешанная	Не значимо	≥5 см: 2,3 (1,2–4,5)	Ятрогенные: 3,4 (1,2–10,0) Склерозирующий лишай: 5,9 (2,1–16,5) Инфекционные: 7,3 (2,3–23,7)	Не значимо
Chapman и соавт., 2017 [323]	596	Изолированные стриктуры бульбозного отдела	Все сопутствующие заболевания: 2,4 (1,1–5,3) Ожирение: 2,9 (1,3–6,5)	1,2 (1,1–1,3)	Инфекционные: 3,7 (1,3–10,6)	Не значимо
Verla и соавт., 2020 [358]	474	Стриктуры передней уретры	Не значимо	Не значимо	Не значимо	Не значимо

6.3.2.5. Тактика при рецидиве стриктуры бульбозного отдела уретры после уретропластики

Kahokehr и соавт. [328] представили результаты наблюдения около 400 пациентов после уретропластики. Частота рецидива составила 6% (n = 25). В 93% случаев была успешно выполнена БОУТ, и только 8% больных потребовалась повторная реконструкция. Авторы не описали характеристик рецидивных стриктур и длительность наблюдения. Rosenbaum и соавт. [359] и Javali и соавт. [360] ретроспективно проанализировали результаты повторной уретропластики у 51 и 21 пациентов соответственно с использованием трансплантата слизистой щеки (с другой стороны). Показатели анатомической проходимости уретры составили 82–86%, что сопоставимо с эффективностью первичной уретропластики.

Vetterlein и соавт. [361] сравнивали первичную (без открытой уретропластики в анамнезе), повторную (открытая уретропластика в анамнезе трансплантатом слизистой щеки) и вторичную (открытая уретропластика в анамнезе без использования слизистой щеки) уретропластику слизистой щеки в ретроспективной серии из 534 пациентов. Показатели анатомической проходимости при первичной и повторной реконструкции были сравнимы (87%), но при повторной пластике эффективность была ниже (71%). В небольшом исследовании (n = 37) описаны результаты резекции уретры с концевым анастомозом после неэффективной уретропластики при стриктурах длиной в среднем 2,1 см (1–3,5). При среднем периоде наблюдения 30 месяцев показатели анатомической проходимости после резекции уретры (51%) и других видов уретропластики (49%) составили 95 и 94% соответственно [321].

Резюме по данным литературы	УД
Эффективность уретропластики трансплантатом слизистой ротовой полости при рецидиве стриктуры сопоставима по показателям анатомической проходимости с первичной уретропластикой	3

Рекомендации	СР
При повторной уретропластике при протяженных стриктурах необходимо использовать трансплантат слизистой ротовой полости	Сильная

6.3.3. Уретропластика при стриктурах пенильно-бульбозного отдела уретры и тотальных стриктурах уретры

В литературе описаны различные виды реконструкции, которые, как правило, включают комбинации нескольких техник или трансплантатов, помимо слизистой ротовой полости. Показатели анатомической проходимости, как правило, ниже, чем при более коротких стриктурах (табл. 6.7). Hussein и соавт. [362] провели РКИ, посвященное сравнению использования кожных лоскутов и трансплантатов при средней длине стриктуры 15 см. Результаты свидетельствуют об отсутствии различий в показателях анатомической проходимости (72 и 79%) или осложнениях. Warner и соавт. в 2015 г. представили многоцентровой анализ, включавший 466 пациентов с протяженностью стриктуры >8 см [307]. Общая частота анатомической проходимости уретры составила 77,5%. Как обсуждалось ранее, Kozinn и соавт. [261] описали результаты этапной уретропластики в когорте пациентов, из которой у 54,9% были тотальные стриктуры уретры (табл. 6.7).

Kulkarni и соавт. [363] предложили одноэтапную уретропластику промежностным доступом с инвагинацией полового члена и односторонней мобилизацией уретры. Через 59 месяцев наблюдения показатели анатомической проходимости у 117 мужчин со средней длиной стриктурой 14 см составили 83,7%. Другим вариантом для пациентов, отказывающихся или не подходящих для сложных реконструктивных операций, служит перинеостомия (см. раздел 6.3.4 «Перинеостомия»).

Таблица 6.7. Характеристики исследований по стриктурам пенильно-бульбозного отдела уретры и показатели анатомической проходимости

Автор	Исследование	Длина в см (минимальная, средняя, диапазон)	Техника	n	Длительность наблюдения, мес.	Пройодимость
Hussein и соавт., 2011 [362]	РКИ	Не описано, 15, 9–21	Кожный лоскут и трансплантат	37	36, 12–60	72% vs 79%
Hussein и соавт., 2016 [364]	Проспективное	Не описано, 8, не описано	Слизистая щеки и дорзальная пластика кожей «onlay»	69	56, не описано	90% vs 84%
Warner и соавт., 2015 [307]	Ретроспективный анализ	>8, 12,5, 8–24	Слизистая щеки и этапная пластика и кожа	466	20, 12–344	77,5%
El Dahshoury и соавт., 2009 [365]	Ретроспективное	Не описано, 18, 15–20	Кожный лоскут	30	24, не описано	87%
Mathur и соавт., 2010 [366]	Ретроспективное	Не описано, 12, 8–16,5	Трансплантат белочной оболочки	86	36, не описано	89%
Meeks и соавт., 2010 [367]	Ретроспективное	Не описано, 11, 4–24	Трансплантат кожи живота	21	28, 11–52	81%
Kulkarni и соавт., 2012 [363]	Ретроспективное	Не описано, 14	Дорсальная пластика слизистой щеки «onlay»	117	59, не описано	83,7%

Tabassi и соавт., 2014 [368]	Ретроспективное	Не описано, 14,4, не описано	Дорсальная пластика слизистой щеки «onlay»	117 (37)	19, не описано	84%
Xu и соавт., 2017 [303]	Ретроспективное	>8, 12, 8–20	Слизистая щеки и слизистая языка и комбинация	81	>12, 41, 15–86	83%
Alsagheer и соавт., 2018 [369]	Ретроспективное	>8, 11,3	Пластика слизистой щеки «onlay» и кожный лоскут	50	Не описано, 16, не описано	70% vs 77%
Kozinn и соавт., 2013 [261]	Ретроспективное	Не описано, 9,6, 4–17	Этапная уретропластика	91	15, 12–69	90,1%

Резюме по данным литературы	УД
Результаты лечения пациентов с тотальными стриктурами уретры, как правило, публикуются в клиниках с большим потоком пациентов	4
Для реконструкции может потребоваться комбинация различных материалов и техник	3

Рекомендации	СР
Операции при тотальном поражении уретры необходимо проводить в специализированных центрах, поскольку могут потребоваться различные материалы или техники	Слабая
Для лечения тотальных стриктур уретры можно комбинировать различные методики, если ни одна из них не позволяет заместить весь пораженный отдел уретры	Слабая

6.3.4. Перинеостомия

6.3.4.1. Показания

Перинеостомия представляет собой постоянный или временный метод восстановления мочеиспускания у мужчин со сложными стриктурами, который применяется в следующих случаях:

- восстановление проходимости уретры после многочисленных уретропластик не представляется возможным [307, 349] или имеются противопоказания к хирургическому лечению из-за сопутствующей патологии после эндоскопического рассечения [370];
- хирург не уверен в выборе оптимального варианта уретропластики;
- уретрэктомия и/или пенэктомия в анамнезе по поводу рака [371].

6.3.4.2. Типы перинеостомии

Johanson описал инвертированную переднюю мошоночную уретрокутанеостомию (перинеостомию) в 1953 г. В последующем Gil-Vernet и Blandy ее модифицировали, предложив использовать задний лоскут мошонки. Обе методики выполняются через обратный U-образный разрез или разрез в форме лямбды. Модификацией перинеостомии по Gil-Vernet–Blandy стало добавление дорсальной и/или вентральной аугментации трансплантатом слизистой ротовой полости, что позволяет выводить перинеостому у пациентов со стриктурами, связанными с ЛТ [372] или склерозирующим лишаем [263], и/или у мужчин со стенозом перинеостомы или стриктурой, поражающей проксимальную часть бульбозного отдела или мембранозный отдел уретры (аугментационная перинеостомия по Blandy) [370].

Позднее для пациентов с выраженным ожирением или при распространении стриктуры на проксимальную часть бульбозного отдела или мембранозный отдел уретры разработана перинеостомия «7-флар» с использованием одностороннего заднего лоскута мошонки [373]. Вначале эта методика включала пересечение дистальной части бульбозного отдела уретры, но позднее ее модифицировали, предложив петлевую мобилизацию бульбозного отдела (петлевая перинеостомия) [374]. Технику «7-флар» выполняют через срединный доступ, который имеет более благоприятный профиль раневых осложнений, чем обратный U-образный или лямбда-разрез, включая поверхностную инфекцию (1,9 и 18,6%) и поверхностное расхождение краев раны (11,9 и 23,3%) [375, 376]. Кроме того, при срединном доступе выше эффективность уретропластики (соответственно и перинеостомии) по крайней мере при краткосрочном наблюдении (частота стеноза через 6 месяцев – 0 и 6,2%) [375].

Выполнение всех типов перинеостомии занимает примерно одинаковое время, которое варьирует от 97,2 до 112 минут [371, 377].

Перинеостомию стали выполнять чаще [378] – в 2008 г. в специализированном центре на ее долю приходилось 4,5% из 403 операций при сложных стриктурах уретры по сравнению с 38,7% в 2017 г. [379]. Перинеостомию, как правило, выполняют пациентам более старшего возраста, чем уретропластику, – по данным исследования Fuchs и соавт., проведенного в 2018 г., медиана возраста составила 62,6 года по сравнению с 53,2 года в группе передней уретропластики [379]. От 18,7 до 73,4% мужчин, которым выполняется этапная уретропластика по поводу сложных стриктур передней уретры, отказываются от второго этапа (восстановления проходимости) при успешном функционировании перинеостомы [261, 349, 352].

6.3.4.3. Результаты

6.3.4.3.1. Показатели анатомической проходимости

Показатели анатомической проходимости при среднем периоде наблюдения/медиане 20–63 месяца составляют 70–95% [307, 349, 354, 370–372, 374, 377, 379]. Все исследования имели ретроспективный характер и отличались по показаниям и характеристикам пациентов. Как следствие, в литературе представлено недостаточно данных, чтобы определить, какая из методик перинеостомии является наиболее эффективной. По данным McKibben и соавт., показатели анатомической проходимости у 42 пациентов в группе перинеостомии «7-flap» при медиане наблюдения 53,6 месяца составили 92,9% по сравнению со 100% у 20 больных после петлевой перинеостомии при медиане наблюдения 13 месяцев [374].

В исследовании Lumen и соавт. 2015 г. показатели анатомической проходимости перинеостомы по Johanson составили 74,3% по сравнению с 87,5% для перинеостомии по Gil-Vernet-Blandy ($p = 0,248$), хотя в первой группе наблюдение было более длительным (медиана 36 и 9 месяцев) [371]. К настоящему времени Barbagli и соавт. опубликовали самую крупную серию из 173 пациентов (всем планировалась этапная уретропластика по поводу сложных стриктур передней уретры), из которых 127 (73,4%) отказались от второго этапа – тубуляризации уретры. Медиана наблюдения в этом исследовании составила 62 месяца, а показатели анатомической проходимости – 70%, что свидетельствуют об ухудшении результатов перинеостомии (как и всех типов уретропластики) [274, 326] с течением времени [349]. Дополнительная информация представлена в табл. S6.11.

6.3.4.3.2. Осложнения

После перинеостомии осложнения развиваются в 2,5–11,4% случаев и включают поверхностное расхождение краев раны, абсцесс мошонки, кровотечение, транзиторную боль и онемение мошонки [307, 371, 380]. Большинство осложнений имеют степень I (2,9–18,8%) и II (0–2,9%) по шкале Clavien-Dindo. Осложнения III степени встречаются редко (всего в 5,7–6,2% случаев). При среднесрочном наблюдении у 22,2–30,8% больных отмечается постмиктурическое подкапывание [371].

6.3.4.3.3. Исходы, сообщаемые пациентами

Barbagli и соавт. описали, что при медиане наблюдения 62 месяца 168 из 173 пациентов (97,1%) были удовлетворены или очень удовлетворены результатами перинеостомии по Gil-Vernet-Blandy и повторили бы операцию еще раз. При этом 166 из 173 больных (95,9%) чувствовали, что у них прекрасные и хорошие результаты лечения, 145 из 173 (85%) считают, что перинеостомия не вызывает проблем, а 141 из 173 (82%) – что она не создает проблем для партнерши [349]. В проекте Trauma and Urologic Reconstructive Network of Surgeons (TURNS) не выявлено различий в сексуальной функции, но наблюдалось уменьшение выраженности симптомов мочеиспускания в небольшой группе пациентов [381]. Lumen и соавт. получили удовлетворительные или приемлемые показатели шкалы International Prostate Symptom Score (IPSS) у 26/32 пациентов (81,25%) после перинеостомии по Johanson или Gil-Vernet-Blandy при медиане наблюдения 32 месяца и 9 месяцев соответственно.

В исследовании McKibben и соавт. средний показатель общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) у 19 пациентов после петлевой перинеостомии или техники «7-flap» составил 1,3 балла при медиане наблюдения 31 месяц [374].

6.3.4.3.4. Факторы риска отсутствия проходимости перинеостомы

Склерозирующий лишай, травма и инфекция в качестве этиологических факторов стриктуры уретры связаны с более низкими результатами – при медиане наблюдения 62 месяца показатели стеноза перинеостомы составляют 36,7–67% [349, 380]. Неблагоприятные результаты также наблюдаются у пациентов с рецидивом стриктуры после уретропластики и множественными эндоскопическими и открытыми операциями в анамнезе [349, 371, 372].

Barbagli и соавт. показали, что длина стриктуры имеет обратно пропорциональную связь с проходимостью перинеостомы, как и возраст пациента [349]. Напротив, по данным Viers и соавт., старший возраст является неблагоприятным прогностическим фактором – перинеостома была проходима у 100% мужчин младше <50 лет по сравнению с 83% пациентов в возрасте 60–69 лет [354]. В публикации Lopez и соавт. показан более высокий риск стеноза перинеостомы у больных с ишемической болезнью сердца, что может объяснять возрастной характер ухудшения результатов в исследовании Viers и соавт. [380].

При стенозе перинеостомы чаще всего проводится ревизия с V-Y-пластикой, аугментацией или полной реконструкцией, но также можно выполнять периодическое бужирование или деривацию мочи [349, 370, 371]. Дополнительная информация представлена в табл. S6.11.

Резюме по данным литературы	УД
Перинеостомия дает очень хорошие кратко- и долгосрочные результаты у мужчин со сложными стриктурами уретры	3
Перинеостомия дает очень хорошие кратко- и долгосрочные результаты у мужчин, которым нельзя выполнить реконструкцию из-за сопутствующих заболеваний	2b
Все типы перинеостомии дают одинаково хорошие результаты	4
Аугментационная перинеостомия по Gil-Vernet-Blandy или «7-flap» дает хорошие результаты у мужчин со стриктурой, распространяющейся на проксимальную часть бульбозного отдела уретры или мембранозный отдел уретры	2
Перинеостомия «7-flap» дает очень хорошие результаты у мужчин с ожирением	3

Рекомендации	СР
В качестве самостоятельного варианта лечения перинеостомия показана мужчинам со сложными стриктурами передней уретры	Сильная
Перинеостомия показана мужчинам со стриктурами передней уретры, которые отказываются или имеют противопоказания к реконструкции	Слабая
Тип перинеостомии зависит от опыта хирурга и характеристик пациента	Слабая
Пациентам со стриктурой проксимального бульбозного или мембранозного отдела уретры показана аугментационная перинеостомия по Gil-Vernet-Blandy или «7-flap»	Слабая
Мужчинам с ожирением показана уретропластика «7-flap»	Слабая

6.3.5. Задняя уретра

6.3.5.1. Стриктуры задней уретры нетравматической этиологии

6.3.5.1.1. Лечение стриктур задней уретры нетравматической этиологии

В настоящее время применяются различные методы лечения, включая консервативные (см. раздел 6.1 «Консервативные методы»), эндоскопические, открытые или малоинвазивные, в зависимости от целей и состояния здоровья пациента.

6.3.5.1.2. Внутрисветное лечение стриктур задней уретры нетравматической этиологии

6.3.5.1.2.1. Бужирование при стриктурах задней уретры нетравматической этиологии

Бужирование можно выполнить под местной или регионарной анестезией [382–386]. Его применяют при стриктурах ПУА [382–387] или постлучевых стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры [117, 388]. В большинстве описанных в литературе случаев пациенты ранее не получали лечения (см. табл. S6.12). Показатели анатомической проходимости варьируют в пределах 0–89% [117, 382–388]. Бужирование связано с низким риском развития недержания мочи (0–11%); других осложнений не описано. Следует отметить, что в большинстве исследований проводилось бужирование под визуальным контролем [382–386] при стриктурах ПУА без полной облитерации.

6.3.5.1.2.2. Эндоскопическое рассечение/резекция при стриктурах задней уретры нетравматической этиологии (табл. 6.8)

В зависимости от предпочтений хирурга можно рассекать стриктуру в нескольких местах [389]. При этом не рекомендуется выполнять разрезы на 6 и 12 часах условного ци-

ферблата из-за риска повреждения прямой кишки и развития свища с лобковым симфи-зом [187, 390–392]. Особого внимания риск второго осложнения заслуживает у пациентов, получавших ЛТ [393]. ВОУТ в основном выполняют больным с первичной или рецидивной стриктурой ПУА, хотя в одно исследование также включали пациентов со склерозом шейки мочевого пузыря [394], а в два других – с постлучевыми стриктурами бульбозно-мембранозного отдела уретры [117, 388]. ВОУТ/бужирование при стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры, не связанных с ЛТ, обычно описывают в исследованиях по стриктурам передней уретры (см. раздел 6.2 «Внутрипросветные методы лечения стриктур передней уретры у мужчин»). Показатели анатомической проходимости после первой ВОУТ «холодным ножом» или с применением энергии составляют 25–80% [382, 385, 387, 389, 394–399]. При лазерной уретротомии соответствующие показатели достигают 69–100% [385, 387, 400, 401]. По данным ретроспективного исследования без четких критериев отбора, проведенного LaBossiere и соавт., показатели анатомической проходимости после лазерной уретротомии выше по сравнению с бужированием, ВОУТ «холодным ножом» и ТУР [382]. Redshaw и соавт. описали более низкие результаты при склерозе шейки мочевого пузыря для ВОУТ «холодным ножом» по сравнению с ВОУТ с применением энергии с последующим введением митомицина С (50 и 63%; $p = 0,03$) [245] (см. табл. S6.13). Частота недержания мочи в значительной степени варьирует (0–53%), но в ряде исследований не оценивали удержание мочи перед ВОУТ [395, 397]. В тех публикациях, в которых представлены исходные показатели, частота развития недержания мочи составила от 0 до 10% [382, 387, 396, 398, 400]. Исследование Giannarini и соавт. включало 21 пациента с недержанием мочи перед ВОУТ. Из них 11 больных (52%) стали полностью удерживать мочу после операции, а у 8 мужчин (38%) уменьшилась выраженность недержания [396]. В публикации Lagerveld у 1/5 пациентов (20%) отмечалось уменьшение выраженности недержания мочи после ВОУТ [400]. Поскольку в большинстве случаев рецидив развивается в ранние сроки [396, 397], рекомендуется подождать 3–4 месяца после ВОУТ [389, 397, 402], прежде чем выполнять антистрессовую операцию, хотя другие авторы предлагают интервал времени до 12 месяцев [403]. Перед антистрессовой операцией следует выполнить цистоскопию для исключения рецидива [389, 397, 402, 403].

Другим вариантом лечения является резекция зоны стриктуры. По данным Rorke и соавт., показатели анатомической проходимости после ТУР у пациентов со стриктурой ПУА, которые не получали лечения, составляют 47%, и ни у одного из больных не развилось стрессовое недержание мочи [398]. Kranz и соавт. сравнивали результаты ТУР у 87 пациентов со стриктурой ПУА после РПЭ и 60 больных со склерозом шейки мочевого пузыря после ТУР ПЖ. При медиане наблюдения 27 месяцев (1–98) показатели анатомической проходимости составили 40,2 и 58,3% соответственно ($p = 0,031$). Недержание мочи чаще развивалось у больных со стриктурой ПУА, чем со склерозом шейки (13,8 и 1,7%; $p = 0,011$) [404].

В исследовании Kravchick и соавт. частота недержания мочи при стриктурах ПУА была выше после ТУР по сравнению с ВОУТ «холодным ножом» и бужированием (50, 13 и 0% соответственно; $p = 0,005$) [386]. Следует отметить, что это исследование включало небольшое число пациентов и в нем не исключены искажения при отборе в сторону более тяжелых случаев в группе ТУР [386]. Кроме того, причиной недержания мочи может быть термальное повреждение наружного сфинктера во время ТУР (особенно монополярным током) [386]. Brodak и соавт. сравнивали биполярную ТУР ПЖ ($n = 22$) с рассечением и вапоризацией зоны стриктуры гольмиевым лазером ($n = 17$). При среднем периоде наблюдения 42 месяца рецидив развился у двух (9,1%) и четырех (23,5%) пациентов соответственно ($p = 0,37$). Через 6 месяцев Qмакс была выше в группе биполярной резекции (13 и 6,1 мл/сек; $p < 0,001$) [401]. Показатели анатомической проходимости после биполярной вапоризации у 28 пациентов со стриктурой ПУА, ранее перенесших эндоскопическое лечение, составляют 82% при среднем периоде наблюдения 24 месяца [405]. Техника «встречного света» при полной облитерации не рекомендуется из-за очень низкой эффективности и риска создания ложного хода к прямой кишке [402, 406, 407].

Повторные ВОУТ часто позволяют стабилизировать стриктуру [117, 382, 385, 388, 394–396, 404], но в конечном счете в 6–10% случаев требуется деривация мочи [397] или постоянная цистостома [388, 394]. При обструкции, вызванной слущиванием ткани после аблативных методик (HIFU, криоабляция), можно выполнить ТУР ПЖ [101]. Трансуретральная резекция некротических масс после ЛТ технически выполнима, но не имеет важного значения, поскольку риск рецидива составляет 50%, а появления недержания мочи – 15–25% [101].

Таблица 6.8. Результаты эндоскопического рассечения/резекции при стриктурах задней уретры нетравматической этиологии

Исследование	Техника	Тип стриктуры	n	Раннее проводимое лечение, %	Наблюдение, мес.	Показатели анатомической проходимости, о	Недержание мочи, %	Осложнения, %
Merrick и соавт. [388]	Бужирование/ ВОУТ «холодным ножом»	Послужечая стриктура бульбозно-мембранозного отдела	29	0	Не описано	69	Не описано	Не описано
Sullivan и соавт. [117]	Бужирование (n = 15)/ ВОУТ «холодным ножом» (n = 20)	Послужечая стриктура бульбозно-мембранозного отдела	39	0	16 (2-48)	51	11	Не описано
Brede и соавт. [397]	ВОУТ «холодным ножом»	Стриктура ПУА	63	Бужирование: 33 Рассечение: 38 Оба метода: 29	11 (1-144)	73	52*	Не описано
Yurkanin и соавт. [395]	ВОУТ «холодным ножом»	Стриктура ПУА	61	Бужирование: 100	31 (1-77)	87	12**	Не описано
Giannarini и соавт. [396]	ВОУТ «холодным ножом»	Стриктура ПУА	43	0	48 (23-80)	74	0	Не описано
Ramchandani и соавт. [382]	ВОУТ «холодным ножом»	Стриктура ПУА	10	0	Не описано	80	10	0
Nayashi и соавт. [387]	ВОУТ «холодным ножом»	Стриктура ПУА	6	Бужирование: 100	Не описано	50	Не описано	Не описано
Lagerveld и соавт. [400]	ВОУТ гольмиевым лазером	Стриктура ПУА	3	Бужирование + ВОУТ: 100	11-37	100	0	Не описано
	ВОУТ гольмиевым лазером	Стриктура ПУА	10	Нет: 40 Эндоскопическое (бужирование ± ВОУТ ± самостоятельное бужирование): 60	18 (3-29)	100	0	0
Ramirez и соавт. [394]	ВОУТ с применением энергии	Стриктура ПУА: 74% Склероз шейки мочевого пузыря: 26%	50	Нет: 22	16	72	0	Не описано
Gousse и соавт. [399]	ВОУТ с применением энергии	Стриктура ПУА	15	Нет	15 (6-26)	80	100***	Не описано
Bang и соавт. [389]	ВОУТ с применением энергии	Стриктура ПУА	37	Не описано	13 (2-33)	65	100***	Не описано
Popken и соавт. [398]	ВОУТ «холодным ножом»	Стриктура ПУА	6	Нет	12-72	50	0	Не описано
	ТУР	Стриктура ПУА	15	Нет		47	0	Не описано
Kranz и соавт. [404]	ТУР	Стриктура ПУА	87	Не описано	27 (1-98)	40,2	13,8	Не описано
	ТУР	Стриктура ПУА	60	Не описано		58,3	1,7	Не описано
Brodak и соавт. [401]	ТУР (биполярная)	Склероз шейки мочевого пузыря	22	ВОУТ: 45	42 (14-72)	91	Не описано	Не описано
	ВОУТ гольмиевым лазером	Стриктура ПУА	17	ВОУТ: 12		76	Не описано	Не описано
Ozturk и соавт. [405]	ТУР (биполярная)	Стриктура ПУА	28	Бужирование: 75 ВОУТ: 25	24 (6-66)	82	0	0
LaBossiere и соавт. [385]	ВОУТ гольмиевым лазером	Стриктура ПУА	70	Не описано	10	69	Не описано	Не описано
	ВОУТ «холодным ножом»	Стриктура ПУА	8	Не описано		25	Не описано	Не описано
		Стриктура ПУА	36	Не описано		39	Не описано	Не описано

° Показатели после первого эндоскопического лечения.

* Необходимость в антистрессовой операции (установке искусственного мочевого сфинктера или мужского сплина).

** Недержание мочи после ВОУТ, вызывающее определенные проблемы по данным опросников (нет информации по недержанию мочи перед ВОУТ).

*** Все пациенты удерживали мочу до операции.

6.3.5.1.2.3. Тактика лечения после бужирования/внутренней оптической уретротомии при стриктурах задней уретры нетравматической этиологии

6.3.5.1.2.3.1. Периодическое самостоятельное бужирование при стриктурах задней уретры нетравматической этиологии

Как и при поражении передней уретры, мужчины с рецидивными стриктурами задней уретры после бужирования/БОУТ могут выполнять самостоятельное бужирование с целью стабилизации стриктуры. Это особенно важно при наличии противопоказаний или отказе от операции или при постлучевых стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры [117, 385, 388, 408]. Хотя для многих пациентов и урологов самостоятельное бужирование приемлемо, оно обычно связано со снижением качества жизни и низкой комплаентностью [35].

6.3.5.1.2.3.2. Введение препаратов в зону стриктуры задней уретры нетравматической этиологии

Для стабилизации фиброза и снижения риска рецидива предложено введение антифибротических препаратов во время внутрипросветных методов лечения. У большинства пациентов в этих исследованиях была рецидивная стриктура ПУА/склероз шейки мочевого пузыря, в том числе после неоднократных операций. В двух исследованиях оценивали кортикостероиды [386, 402], а в других – митомицин С [245, 403, 406–409]. Показатели анатомической проходимости при введении кортикостероидов составляют от 50 до 100% [386, 402], а митомицина С – от 50 до 79% [245, 403, 406–409]. Ни в одном из исследований не оценивали эффективность дополнительного введения препаратов в зону стриктуры при проведении внутрипросветных методов лечения. Подробная информация представлена в табл. S6.13.

В большинстве публикаций описана низкая частота осложнений, хотя все исследования имели ретроспективный характер. По данным многоцентрового исследования Redshaw и соавт., осложнения III степени развились у 3 из 55 пациентов (7%), включая остеоит лобковой кости (n = 2), склероз шейки мочевого пузыря (n = 1) и ректоуретральный свищ (n = 1) [245]. Трем больным в последующем была выполнена деривация мочи, в том числе в сочетании с колостомой в одном случае [245]. Хотя осложнения встречаются редко, учитывая их тяжесть, не рекомендуется применять митомицин С вне рамок клинических исследований [410].

6.3.5.1.2.3.3. Уретральные стенты при стриктурах задней уретры нетравматической этиологии

В литературе описаны единичные случаи установки стентов при стриктурах задней уретры [252, 253, 385]. Помимо относительно низких показателей анатомической проходимости (47–60%) [252, 253, 385] следует отметить высокую частоту недержания мочи (19–82%) [252, 253].

Резюме по данным литературы	УД
При стриктурах ПУА и постлучевых стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры показатели анатомической проходимости для бужирования под визуальным контролем и БОУТ составляют 0–89% и 25–100% при низкой частоте осложнений. Оба метода можно проводить под местной или регионарной анестезией	3
Глубокое рассечение тканей во время БОУТ на 6 часах может привести к повреждению прямой кишки, а на 12 часах – развитию свища с лобковым симфизом	3
При склерозе шейки мочевого пузыря показатели анатомической проходимости после ТУР коррекции и рассечения шейки с применением энергии составляют 58,4 и 72% при низкой частоте осложнений	3
Повторное внутрипросветное лечение при стриктурах ПУА, постлучевых стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры или склерозе шейки мочевого пузыря позволяет стабилизировать фиброз; кроме того, оно технически проще, чем реконструктивные операции	3
При любом виде внутрипросветного лечения может появляться недержание мочи (до 25%) или усиливаться его выраженность (до 15%)	3
Пациентов со стриктурой ПУА, постлучевыми стриктурами бульбозно-мембранозного отдела уретры и склерозом шейки мочевого пузыря с полной облитерацией не включали в опубликованные исследования, поэтому маловероятно, что внутрипросветные методы лечения будут эффективными	3
Установка стентов в заднюю уретру связана с низкой частотой анатомической проходимости (47–60%) и высокой частотой недержания мочи (19–82%)	3

Рекомендации	СР
В качестве метода первой линии при стриктуре ПУА или бульбозно-мембранозного отдела уретры после ЛТ показано бужирование под визуальным контролем или ВОУТ	Слабая
Во время ВОУТ при стриктуре ПУА или бульбозно-мембранозного отдела уретры после ЛТ не рекомендуется выполнять глубокие разрезы на 6 и 12 часах	Сильная
Пациентам со склерозом шейки мочевого пузыря после операций по поводу ДГПЖ в качестве метода первой линии показана трансуретральная резекция или ВОУТ «холодным ножом»	Сильная
При стриктуре ПУА и склерозе шейки мочевого пузыря показано повторное консервативное лечение (эндоскопическое)	Слабая
Следует информировать пациентов о риске развития или усиления выраженности недержания мочи после эндоскопического лечения	Слабая
Эндоскопическое лечение не показано при стриктуре ПУА, бульбозно-мембранозного отдела уретры и склерозе шейки мочевого пузыря в случае полной облитерации просвета	Сильная
При стриктурах задней уретры не рекомендуется устанавливать стенты	Слабая

6.3.5.1.3. Реконструкция нижних мочевыводящих путей при стриктурах задней уретры нетравматической этиологии

Если внутрипросветные методы лечения, в том числе повторные, неэффективны или имеется полная облитерация задней уретры [406, 407, 411, 412], мотивированным пациентам без противопоказаний можно предложить реконструкцию нижних мочевыводящих путей (рис. 6.1). Выбор метода реконструкции зависит от протяженности, локализации и этиологии стриктуры, диаметра просвета, наличия удержания мочи, функции мочевого пузыря, наличия ЛТ в анамнезе, предпочтений пациента и опыта хирурга.



Рис 6.1. Варианты реконструкции при обструкции (стриктурах) задней уретры нетравматической этиологии

6.3.5.1.3.1. Повторное формирование пузырно-уретрального анастомоза при стриктурах после радикальной простатэктомии

После иссечения стриктуры можно повторно сформировать ПУА. Операцию выполняют позадилоном, промежностным, комбинированным брюшно-промежностным или робот-ассистированным доступом. Nikolavsky и соавт. предлагают использовать позадилоновый доступ при стриктурах ПУА с вовлечением шейки мочевого пузыря, промежностный доступ при коротких стриктурах ПУА с интактной шейкой и брюшно-промежностный доступ при протяженных стриктурах ПУА (>3 см) с поражением шейки [411]. Повторный ПУА должен быть ненатяжным, и с этой целью мож-

но мобилизовать мочевой пузырь (позадилонный доступ), бульбозный отдел уретры с разъединением кавернозных тел и нижней пубэктомией при необходимости (промежностный доступ) или выполнить оба маневра (брюшно-промежностный доступ) [411, 413]. Dinerman и соавт. описали робот-ассистированный брюшно-промежностный доступ при стриктуре длиной 4,5 см с полной облитерацией просвета [414], а Kirshenbaum и соавт. предложили робот-ассистированный абдоминальный доступ. Вне зависимости от доступа операция технически сложна из-за локализации зоны интереса под лобковым симфизом и близости наружного сфинктера [413]. Как следствие, необходимо учитывать травматичность операции. Поскольку большинство пациентов со стриктурой ПУА не имели тяжелой сопутствующей патологии на момент выполнения РПЭ, многие из них остаются в достаточно хорошем состоянии, чтобы им можно было выполнить реконструкцию ПУА [411, 413].

Таблица 6.9. Результаты повторного формирования пузырно-уретрального анастомоза

Исследование	n	Доступ, %	Раннее проведение лече-ние, %	Наблюде-ние, мес.	Длина стрик-туры, см	Показате-ли анато-мической проходимости, %	Недер-жание мочи, %	Осложнения, %
Nikolavsky и соавт. [411]	12	Промежност-ный: 25 Абдоминаль-ный: 67 Брюшно-про-межностный: 17	25	76 (14–120)	2.5 (1–5)	67	58	Стойкая экстравазация мочи из-за несостоятель-ности анастомоза IIIb степени: 8,3 (ЛТ в анамнезе)
Mundy и соавт. [413]	17	Промежност-ный	0	Не описано	Не описано	88	100	Не описано
	6		100	Не описано	Не описано	67	100	Не описано
Schuettfort и соавт. [415]	22	Промежност-ный	0	45 (4–77)	Не описано	91	100*	Повреждение прямой кишки: 4 Нижняя парестезия ног: 4
	1		100		Не описано	0	100*	
Pfalzgraf и соавт. [416]	20	Позадилон-ный	Не описано	63 (15–109)	Не описано	60	65**	ИМВП: 5 Фебрильная температу-ра: 5 Почечная недостаточ-ность: 5 (все II степени)
Giudice и соавт. [417]	10	Промежност-ный: 5 Абдоминаль-ный: 4 Комбиниро-ванный: 1	Не описано	30 (4–106)	Не описано	80	70	Не описано
Dinerman и соавт. [414]	1	Робот-асси-стированный брюшно-про-межностный	0	12	4,5	100	0***	0
Kirshenbaum и соавт. [412]	5	Робот-асси-стированный абдоминальный (±VY-пластика)	0	14 (5–30)	Не описано	60	0	Лобково-пу-зырный свищ IIIb степени: 20

* Недержание мочи перед повторной операцией.

** Недержание мочи появилось у 4 из 7 пациентов.

*** Социально приемлемое недержание (одна прокладка в день).

Показатели анатомической проходимости после повторного формирования ПУА у пациентов, не получавших ЛТ, составляют 60–91% (табл. 6.9) [411–413, 415–417]. ЛТ в анамнезе является фактором риска рецидива стриктуры [413, 415]. Кроме того, постлучевые изменения могут приводить к снижению вместимости и комплаентности мочевого пузыря, спазмам и боли, а также некрозу уретры, что делает реконструкцию невозможной (см. ниже) [393, 413, 418]. Повторный ПУА можно формировать только при нормальной функции мочевого пузыря и отсутствии периуретральной патологии и изменений уретры (некроза, кальцификации, свищей). Для поддержания и защиты анастомоза у пациентов после ЛТ можно использовать лоскуты (тонкой мышцы, брюшины) [411].

При промежностном доступе всегда развивается недержание мочи, поскольку повреждается наружный сфинктер [412, 413, 415, 417]. При позадилоном доступе Pfalzgraf и соавт. описали развитие недержания у 4 из 7 пациентов (36%) [416]. В исследовании Nikolavsky и соавт., которые использовали преимущественно позадилоный доступ, частота недержания мочи составила 58% [411]. Kirshenbaum и соавт. не описали недержания мочи у 5 больных после робот-ассистированного позадилоного доступа [412]. В исследовании Giudice и соавт. недержание мочи после позадилоного доступа развилось у одного из четырех больных [417]. В этой связи ряд авторов [101, 411, 412] считают позадилоный доступ предпочтительным у пациентов с хорошим исходным удержанием мочи, хотя напрямую влияние обоих доступов никогда не сравнивалось. Кроме того, отсутствие диссекции в промежности при позадилоном доступе позволяет сохранить анатомию и кровоснабжение, что упрощает последующую установку искусственного мочевого сфинктера [412]. Не рекомендуется проводить имплантацию сфинктера в ранние сроки из-за риска рецидива стриктуры ПУА и сложности ее лечения при наличии манжетки сфинктера [397, 413]. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по интервалу времени до установки искусственного мочевого сфинктера, но большинство авторов рекомендуют ожидать не менее 3–6 месяцев, чтобы убедиться в проходимости ПУА [393, 410, 413, 415, 416]. Из-за сложности данной патологии рабочая группа ЕАУ по стриктурам уретры рекомендует выполнять реконструкцию при стриктурах ПУА только в специализированных центрах с большим потоком пациентов, в том числе после ЛТ или аблативных методик.

Резюме по данным литературы	УД
Показатели анатомической проходимости при повторном формировании ПУА у пациентов без ЛТ в анамнезе с облитерацией ПУА или неэффективности внутрипросветного лечения составляют 60–91%	3
После формирования ПУА промежностным доступом всегда развивается недержание мочи. При сохранении проходимости ПУА через 3–6 месяцев можно предложить установку искусственного мочевого сфинктера	3
Недержание мочи после повторного формирования ПУА развивается в 0–58% случаев	3

Рекомендации	СР
В случае неэффективности эндоскопического лечения при облитерации или стриктуре ПУА у пациентов без ЛТ в анамнезе или после ЛТ, но с сохранной функцией мочевого пузыря показана реконструкция ПУА	Слабая
Следует предупреждать пациентов, что при реконструкции ПУА промежностным доступом всегда развивается недержание мочи и могут потребоваться антистрессовые операции, но не ранее чем через 3–6 месяцев	Сильная
При сохранении удержания мочи до операции показана реконструкция ПУА позадилоным доступом	Слабая

6.3.5.1.3.2. Стриктуры задней уретры после операций по поводу доброкачественной простатической обструкции

6.3.5.1.3.2.1. Реконструкция шейки мочевого пузыря при склерозе, развившемся после операций по поводу доброкачественной простатической обструкции

Аугментацию шейки мочевого пузыря можно выполнить путем переноса лоскута мочевого пузыря (Y-V- или T-пластика) с или без резекции рубцовой ткани. Такие операции проводятся при рецидиве склероза после эндоскопического лечения [412, 419–421]. При длительности наблюдения 14–45 месяцев показатели анатомической проходимости варьируют от 83 до 100% [412, 419–421]. В последнее время появилась тенденция к малоинвазивной реконструкции шейки мочевого пузыря (лапароскопической, робот-ассистированной) [412, 420, 421]. Частота развития недержания мочи варьирует от 0 до 14% [412, 419–421]. Результаты свидетельствуют о высокой удовлетворенности

пациентов – 88,5% из них утверждают, что довольны операцией, а у 75% улучшилось качество жизни [419, 421]. Недавно описано успешное выполнение робот-ассистированной аугментационной субтригональной пластики слизистой щеки «inlay», но данная методика требует дальнейшего изучения [422]. Дополнительная информация представлена в табл. S6.14.

6.3.5.1.3.2.2. Стриктуры бульбозно-мембранозного отдела уретры после операций по поводу доброкачественной простатической обструкции

При стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры после ТУР ПЖ или аденомэктомии проводится такое же лечение, как и при стриктурах бульбозного отдела уретры, а именно резекция с концевым анастомозом или аугментационная уретропластика трансплантатом, с учетом длины и выраженности стриктуры [84, 423]. Поскольку реконструкция выполняется вблизи наружного сфинктера, а шейка мочевого пузыря уже была повреждена при операции по поводу ДПО, риск недержания мочи составляет до 25% [84].

Резюме по данным литературы	УД
Показатели анатомической проходимости после реконструкции шейки мочевого пузыря (Y-V- или Т-пластики) при резистентном к эндоскопическому лечению склерозе составляют 83–100%	3
Частота недержания мочи после реконструкции шейки мочевого пузыря составляет 14%, а при наличии в анамнезе операций по поводу ДПО – 25%	3

Рекомендации	СР
При рецидивном склерозе шейки мочевого пузыря показана реконструкция с Y-V- или Т-пластикой	Слабая
Следует предупреждать пациентов о риске развития недержания мочи после реконструкции шейки мочевого пузыря или пластики стриктур бульбозно-мембранозного отдела уретры, связанных с операциями по поводу ДПО	Сильная

6.3.5.1.3.3. Стриктуры задней уретры после лучевой терапии/аблативных методик

6.3.5.1.3.3.1. Стриктуры бульбозно-мембранозного отдела уретры после лучевой терапии/аблативных методик

Основной проблемой в лечении постлучевых стриктур является повреждение тканей и снижение регенеративных возможностей, захватывающее не только зону стриктуры, но и прилежащие ткани проксимальнее и дистальнее зоны рубца [413, 424]. Кроме того, близость стриктуры к наружному сфинктеру может дополнительно осложнять реконструкцию [84]. Из-за этих трудностей пациенты с постлучевыми стриктурами бульбозно-мембранозного отдела уретры долгое время считались плохими кандидатами для реконструкции уретры и им проводилась деривация мочи, если эндоскопическое лечение было неэффективным или невыполнимым [413].

Большая часть постлучевых стриктур бульбозно-мембранозного отдела уретры имеют небольшую длину, что делает возможной резекцию с концевым анастомозом [84, 189, 425, 426]. Описанные показатели анатомической проходимости варьируют от 67 до 95% [84, 189, 426, 427]. Недержание мочи развивается у 33–36% больных [84, 189, 426, 427], что превышает показатели для стриктур бульбозного отдела и посттравматических стриктур задней уретры (см. разделы 6.3.2 и 6.3.5). Chung и соавт. описали развитие недержания мочи у 12 из 36 пациентов с постлучевой стриктурой бульбозно-мембранозного отдела уретры (33%) после резекции уретры с концевым анастомозом по сравнению с 4 из 33 больных с дистракционным повреждением уретры (12%) после аналогичной операции ($p = 0,05$) [427].

Резекция с концевым анастомозом дает преимущество в отсутствии необходимости использовать трансплантат или лоскут в плохо кровоснабжаемой зоне. Тем не менее резекция при стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры не всегда возможна из-за протяженности стриктуры, поэтому, несмотря на вышеописанные проблемы, в ряде случаев требуется выполнение аугментационной уретропластики [189, 426, 428, 429]. Glass и соавт. использовали пороговую длину стриктуры в 2,5 см в качестве показания к аугментационной уретропластике, а Meeks и соавт. – 2 см [426, 429]. Ряд авторов даже применяют аугментационную уретропластику в качестве стандартного метода лечения постлучевых стриктур бульбозно-мембранозного отдела уретры [355]. В таких случаях описана дорсальная [423, 428] и вентральная пластика «onlay» [355, 429]. При отсутствии хорошо кровоснабжаемого ложа для трансплантата можно использовать лоскут тонкой мышцы во время вентральной пластики трансплантатом «onlay» [429, 430]. Показатели анатомической про-

ходимости при аугментационной уретропластике варьируют от 50 до 83% [189, 355, 426, 428], а недержание мочи развивается в 11–50% случаев [189, 355, 428] (см. табл. S6.15). По данным Rourke и соавт., показатели анатомической проходимости после резекции уретры и аугментационной уретропластики составляют 91 и 75%, хотя различие статистически незначимо ($p = 0,31$) [428]. Следует отметить, что в группе аугментационной уретропластики стриктуры были более протяженными, чем в группе резекции с концевым анастомозом (6,1 и 2,1 см; $p < 0,001$). Авторы не описали различий в появлении недержания мочи (26 и 25%; $p = 1$), ЭД (35 и 0%; $p = 0,06$) или других осложнений (30 и 33%; $p = 1$) [428].

6.3.5.1.3.3.2. Стриктуры простатического отдела уретры, связанные с лучевой терапией и аблативными методиками

ЛТ и аблативные методики (криоабляция, HIFU) могут вызывать некроз ПЖ, сращивание ткани и обструкцию [101]. При неэффективности ТУР и хорошей вместимости мочевого пузыря можно выполнить простатэктомия, однако следует учитывать профиль осложнений спасительной операции (повреждение прямой кишки, стриктуры ПУА, недержание мочи) [101, 424]. Mundy и соавт. описали результаты лечения 9 пациентов. Анатомическая проходимость уретры была восстановлена у 6 больных (67%), а одному мужчине потребовалась установка искусственного сфинктера по поводу недержания мочи тяжелой степени [413].

В случае нарушения функции мочевого пузыря, некроза уретры и/или периуретральной патологии следует рассмотреть деривацию мочи, особенно при непереносимости цистостомы из-за боли или спазмов мочевого пузыря [393, 410, 413, 418].

Недавно описана техника низведения с инвертированием («pull-through») в качестве альтернативы кожной деривации с целью реконструкции значительно измененной задней уретры на фоне отсутствия функции мочевого пузыря после ЛТ, когда нарушено кровоснабжение и качество тканей [431]. Эта новая техника реконструкции включает спасительную цистэктомию, формирование неobladders и имплантацию уретры. На втором этапе устанавливают искусственный мочевой сфинктер. При медиане наблюдения 58 месяцев (16–84) у всех 11 пациентов была получена анатомическая проходимость задней уретры. В пяти случаях после первого этапа развились осложнения низкой степени, однако ни у одного из больных не описано серьезных осложнений. У 4 из 8 мужчин (50%) произошла эрозия манжетки, потребовавшая удаления и повторной имплантации сфинктера. Медиана числа ревизий составила 2 (0–4), и у всех пациентов было достигнуто социально приемлемое удержание мочи с улучшением качества жизни [431]. Необходимо провести валидацию данной методики, прежде чем ее можно будет рекомендовать для рутинной клинической практики.

Резюме по данным литературы	УД
Показатели анатомической проходимости после резекции уретры с концевым анастомозом и аугментационной уретропластики при постлучевых стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры составляют 67–95% и 50–83% соответственно	3
При постлучевых стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры длиной более 2–2,5 см резекция уретры с концевым анастомозом малоэффективна	3
Показатели недержания мочи и ЭД после пластики постлучевых стриктур бульбозно-мембранозного отдела уретры составляют 11–50% и 0–35% соответственно	3
При стриктурах простатического отдела после ЛТ или аблативных методик спасительная простатэктомия позволяет добиться анатомической проходимости уретры в 67% случаев, но сопровождается высокой частотой осложнений	4

Рекомендации	СР
При рецидиве короткой (<2,5 см) постлучевой стриктуры бульбозно-мембранозного отдела уретры после эндоскопического лечения показана резекция с концевым анастомозом или аугментационная уретропластика, в зависимости от опыта хирурга	Слабая
При протяженных (>2,5 см) постлучевых стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры показана аугментационная уретропластика	Слабая
Следует предупреждать пациентов о риске развития недержания мочи и ЭД после уретропластики при постлучевых стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры	Сильная
Мотивированным пациентам без сопутствующей патологии и с сохранной функцией мочевого пузыря при стриктуре простатического отдела уретры, связанной с ЛТ или аблативными методиками, показана простатэктомия спасения	Слабая

6.3.5.1.4. Экстирпативные операции и деривация мочи при стриктурах задней уретры нетравматической этиологии

В сложных и/или рецидивных случаях [411] не всегда можно провести реконструкцию или она не показана из-за тяжелого некроза, кальцификации и сопутствующих проблем, особенно интенсивного болевого синдрома [410]. Другими показаниями к деривации мочи служат некупируемая гематурия или свищи. Как правило, у таких пациентов в анамнезе была ЛТ или аблативные методы лечения рака предстательной железы и неоднократные попытки устранить стриктуру. Кроме того, не менее важно, что эффективность любого из вариантов лечения при поражении задней уретры зависит от хорошей вместилищности, комплаентности и функции мочевого пузыря, которые позволяют его сохранить, а также от отсутствия проблем с дистальным отделом мочеточников [393, 410]. Последним вариантом лечения остается деривация мочи (континентная или инконтинентная) с или без цистэктомии [413, 418]. Описаны различные методики, выбор между которыми зависит от вместилищности мочевого пузыря, общего состояния и ожиданий пациента. Цистэктомия позволяет устранить некупируемую боль, спазмы мочевого пузыря и гематурию, которые особенно часто встречаются после ЛТ [432-435]. Показатели удовлетворенности составляют 100% и по данным исследования Sack и соавт., подавляющее большинство пациентов выбрали бы деривацию мочи в среднем на 13 месяцев раньше [436]. В исследовании Faris и соавт. 27% пациентов также потребовалось выведение кишечной стомы из-за некупируемых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, что свидетельствует о тяжести лечения данной подгруппы больных [418].

Резюме по данным литературы	УД
Деривация мочи позволяет улучшить качество жизни у пациентов с тяжелым повреждением нижних мочевыводящих путей и дает высокие показатели удовлетворенности	3
Цистэктомия позволяет устранить некупируемую боль, спазмы мочевого пузыря и гематурию	3

Рекомендации	СР
Деривация мочи показана при рецидивных или сложных стриктурах со снижением вместилищности мочевого пузыря и/или некупируемых местных симптомах	Слабая
При некупируемой боли в мочевом пузыре, спазмах и/или гематурии в дополнение к деривации мочи можно выполнить цистэктомию	Слабая

6.3.5.2. Посттравматические стриктуры задней уретры

Лечение дистракционных повреждений уретры в острой фазе обсуждается в рекомендациях ЕАУ по травме в урологии. Стриктура без облитерации развивается в результате частичного повреждения мембранозного отдела уретры или после неудачного раннего сопоставления при частичном или полном повреждении. Облитерация связана с полным повреждением и отсутствием уретры между двумя культурами. В таких случаях промежуток между концами уретры заполнен плотной фиброзной тканью [11].

Отсроченное лечение при дистракционных повреждениях уретры проводится не ранее чем через 3 месяца после травмы. К этому времени практически всегда разрешается тазовая гематома, ПЖ опускается ближе к нормальному положению, заканчивается формирование рубцовой ткани [437], стабилизируется состояние пациента, и он может занять литотомическое положение [437, 438].

6.3.5.2.1. Внутрисветное лечение посттравматических стриктур задней уретры

6.3.5.2.1.1. Внутрисветное лечение в качестве метода первой линии при посттравматических стриктурах задней уретры

Внутрисветное лечение (бужирование, БОУТ) при облитерациях уретры с использованием методики «встречного света» неэффективно [439] и связано с риском создания ложного хода к основанию мочевого пузыря или прямой кишке [440]. При отсутствии облитерации и короткой стриктуре ($\leq 1,5$ см) можно выполнить одну попытку БОУТ или бужирования. По данным Kulkarni и соавт., показатели анатомической проходимости после БОУТ «холодным ножом» и лазерной уретротомии составляют 92,3 и 96,5% соответственно (медиана наблюдения 61 и 57 месяцев) [441]. Эти результаты отличаются от полученных в исследовании Barbagli и соавт., в котором уретротомия гольмиевым лазером была эффективна в 51% случаев, хотя в публикации не описана длительность наблюдения [442]. Cai и соавт. сравнивали эффективность биполярной плазменной вапоризации и БОУТ «холодным ножом» у 53 пациентов с посттравматической (80%) и ятрогенной (20%) стриктурой задней уретры. При среднем периоде наблюдения 13,9 месяца рецидив отсутствовал в 81,5 и 53,8% случаев (различие статистически значимо) [442]. Ни в одной из групп не описано серьезных ослож-

нений. Следует отметить, что биполярная вапоризация занимает меньше времени [442]. По данным Barratt и соавт., после всех типов эндоскопического лечения композитный показатель отсутствия рецидива составляет 20% (включая пациентов со стриктурой и облитерацией уретры) [48]. У 4% больных появилось недержание мочи [48]. Повторное внутрипросветное лечение малоэффективно и не рекомендуется, поскольку увеличивает интервал времени до восстановления мочеиспускания и может приводить к осложнениям [443, 444].

6.3.5.2.1.2. Эндоскопическое лечение при рецидиве посттравматической стриктуры задней уретры после уретропластики

При коротких рецидивных стриктурах после уретропластики (≤ 1 см) можно выполнить эндоскопическое лечение [445, 446]. Хотя после первой и второй БОУТ рецидив не развивается в 22,9–77,3% и 0–60% случаев соответственно, три и более БОУТ неэффективны ни в одном из случаев (см. табл. S6.16) [445–449]. В этой связи повторное внутрипросветное лечение (бужирование и/или эндоскопическое рассечение) можно выполнять только по паллиативным показаниям [446, 450].

Резюме по данным литературы	УД
Внутрипросветное лечение при облитерации задней уретры неэффективно и может осложняться развитием ложного хода к мочевому пузырю или прямой кишке	3
После внутрипросветного лечения коротких стриктур уретры рецидив отсутствует в 20–96,5% случаев	3
Показатель отсутствия рецидива после первой БОУТ при коротких рецидивных стриктурах после резекции уретры с концевым анастомозом составляет 22,9–77,3%	3

Рекомендации	СР
При облитерации уретры эндоскопическое лечение не показано	Сильная
При коротких стриктурах можно выполнить одну попытку эндоскопического лечения	Слабая
При коротких рецидивных стриктурах после резекции уретры с концевым анастомозом по поводу посттравматической стриктуры задней уретры можно выполнить не более двух БОУТ, если целью лечения является восстановление проходимости уретры	Слабая

6.3.5.2.2. Уретропластика при посттравматических стриктурах задней уретры

Учитывая сложность уретропластики и тот факт, что оптимальные результаты достигаются при первой операции, необходимо выполнять ее в специализированных центрах [451–453]. Установлено, что для накопления и поддержания необходимого опыта для реконструкции дистракционных повреждений уретры достаточно одного центра на 12 млн населения (в развитых странах) [452].

6.3.5.2.2.1. Первая уретропластика при посттравматических стриктурах задней уретры

6.3.5.2.2.1.1. Показания и техника уретропластики при посттравматических стриктурах задней уретры
Стандартом лечения облитераций и стриктур уретры в качестве метода первой линии или при рецидиве после первичного внутрипросветного лечения является резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом [48, 454]. Хотя для доступа к задней уретре можно выполнить срединный и обратный U-образный разрез, первый вариант связан с меньшим повреждением поверхностных промежностных и задних мошоночных нервов и сосудов, более низкой частотой раневой инфекции (3,1 и 16,4%) и более короткой госпитализацией [376].

Комбинированный чрезлобковый брюшно-промежностный доступ необходим только в осложненных случаях, например при сопутствующем парауретральном свище основания мочевого пузыря, посттравматическом ректоуретральном свище и повреждении шейки мочевого пузыря [439]. Тотальная пубэктомия во время этого доступа связана с более высокой частотой осложнений (кровотечения, нестабильности таза, появления «мертвого» пространства), чем частичная (верхняя или нижняя), при этом она не дает преимуществ в хирургическом доступе [455]. Хотя ятрогенный ректоуретральный свищ (после неправильно выполненного эндоскопического лечения), посттравматический ректоуретральный свищ на уровне ануса длиной < 5 см, уретро-кожный свищ и уринома также считаются осложненными случаями, реконструкцию, как правило, можно выполнить промежностным доступом [439, 456].

6.3.5.2.2.1.2. Показатели анатомической проходимости после уретропластики при посттравматических стриктурах задней уретры

Общие показатели анатомической проходимости после отсроченной резекции уретры с концевым анастомозом составляют 85,7% [48]. Сильным прогностическим фактором отсутствия рецидива яв-

ляется полное иссечение рубцовой ткани, а число швов (3–5 и 6–7) и длина стриктуры (3,0 и 4,0 см) не имеют прогностического значения [457]. В ретроспективном когортном исследовании показана эффективность выполнения дорсальной передней спатуляции уретры по сравнению с вентральной [458]. В другом ретроспективном исследовании для повышения эффективности перед формированием анастомоза проводилось выворачивание слизистой уретры на обоих концах («вальгусный анастомоз слизистой уретры») [459]. Необходимо подтвердить результаты обоих исследований в проспективных условиях.

С целью сохранения антеградного артериального притока к бульбозному отделу уретры и уменьшения хирургической травмы при классической резекции уретры описана методика с сохранением бульбозной артерии [460]. Первичные показатели анатомической проходимости при длительности наблюдения 20–45 месяцев варьируют в пределах 88,5–100% (см. табл. S6.17) [460–462]. Xie и соавт. использовали только данную методику при дистракционных дефектах уретры длиной до 2,5 см [462]. К настоящему времени отсутствуют данные о том, что резекция уретры с концевым анастомозом и сохранением бульбозной артерии превосходит классическую резекцию по показателям анатомической проходимости уретры и удержания мочи. В случае очень глубокого расположения проксимального конца уретры, когда невозможно сформировать анастомоз, Badenoch описал технику «pull-through», при которой показатели анатомической проходимости достигают 33,3–96,5% при длительности наблюдения 43–126 месяцев (дополнительная информация представлена в табл. S6.18) [440, 463, 464]. С целью снизить риск рецидива Wong и соавт. рекомендуют низводить культю бульбозного отдела на 1,5 см в простатический отдел уретры («pull-through») [463]. В настоящее время изучается робот-ассистированный доступ для облегчения сшивания проксимальной части уретры в глубине под лобковой костью, однако отсутствуют данные об улучшении результатов [465].

Показатели анатомической проходимости у детей варьируют от 75 до 89,8% (табл. 6.10). В этой связи нельзя согласиться с мнением, что резекция уретры с концевым анастомозом у детей менее эффективна [466, 467].

Таблица 6.10. Результаты резекции с концевым анастомозом у детей

Исследование	n	Наблюдение, мес.	Показатели анатомической проходимости	ЭД	Недержание мочи	Брюшно-промежностный доступ
Podesta и соавт. [468]	49	78 (60–264)	44 (89,8%)	3 (6,1%)	9 (18,4%)	21 (43%)
Waterloos и соавт. [469]	7	57 (8–198)	6 (85,7%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)
Singh и соавт. [466]	5	26 (12–42)	4 (80%)	Нет данных	0 (0%)	0 (0%)
Singla и соавт. [470]	28	36 (3–58)	21 (75%)	–	1 (3,6%)	1 (3,6%)
Voelzke и соавт. [471]	18	13 (1–71)	16 (88,9%)	–	–	1 (5,6%)

6.3.5.2.2.1.3. Сексуальная функция, удержание мочи и травма прямой кишки после уретропластики по поводу посттравматических стриктур задней уретры

В проспективном исследовании Hosseini и соавт. не выявлено различий между показателем эректильной функции до резекции уретры с концевым анастомозом и через 3 и 6 месяцев после операции [472]. В другом проспективном исследовании Tang и соавт. также не обнаружили изменения частоты ЭД после уретропластики. В подгруппе пациентов с исходной ЭД, не связанной с сосудистыми нарушениями, наблюдалось повышение частоты ЭД после уретропластики [473]. В метаанализе ретроспективных исследований показано снижение частоты ЭД после уретропластики при стриктурах задней уретры с 43,27 до 24,01% ($p < 0,001$) [474]. Оценку эректильной функции и лечение ЭД (например, установку протезов) следует проводить после двух лет с момента травмы, учитывая возможное восстановление нормальной эрекции в течение данного периода [475, 476].

После отсроченной резекции уретры с концевым анастомозом антеградная эякуляция сохраняется в 98,3–100% случаев [477, 478]. Уменьшение объема эякулята и/или снижение силы эякуляции описано у 17,2–18,7% больных, однако неизвестно, связано ли это с травмой или хирургическим лечением [477, 478]. Удержание мочи после дистракционного повреждения уретры и уретропластики, как правило, зависит от состоятельности шейки мочевого пузыря [48]. С дру-

гой стороны, поскольку большинство разрывов бульбозно-мембранозного отдела уретры происходят ниже наружного сфинктера, во время уретропластики можно сохранить по крайней мере его часть [479]. Как следствие, после отсроченной резекции уретры недержание мочи встречается редко (6,8%) и обычно связано с несостоятельностью шейки мочевого пузыря, хотя она не обязательно приводит к недержанию мочи после операции [48, 479]. Повреждение прямой кишки происходит относительно редко (0–10,2%), но представляет собой тяжелое осложнение резекции уретры (см. табл. S6.19) [437, 449, 455, 458, 480–484]. Риск повреждения прямой кишки выше в осложненных случаях и у пациентов с операциями на уретре в анамнезе [437, 480, 485].

6.3.5.2.2.2. Повторная уретропластика при посттравматических стриктурах задней уретры

В случае рецидивной стриктуры можно выполнить повторную уретропластику. В большинстве случаев, особенно если во время первой резекции использовались не все последовательные маневры по достижению дополнительной длины, можно провести повторную резекцию с концевым анастомозом [468, 480, 481, 486, 487]. При невозможности выполнить ненатяжной анастомоз альтернативным вариантом является техника Badenoch «pull-through» (см. табл. S6.18) [463, 464]. При наличии избыточного «мертвого» пространства после иссечения фиброзной ткани рекомендуется заполнить его тонкой мышцей [485] или лоскутом сальника (выкраивается лапароскопически, если уретропластика выполняется промежностным доступом) [439, 483] с целью поддержания зоны анастомоза. В случае одновременного ушивания ректо-уретрального свища эти лоскуты, а также бульбо-спонгиозная мышца или лоскут подкожной мясистой фасции позволяют разделить линии швов [439, 451, 456, 485]. При невозможности выполнить ненатяжной анастомоз с использованием вышеописанных маневров или ишемическом сужении/некрозе бульбозного отдела уретры варианты лечения включают тубуляризованный островковый лоскут крайней плоти, этапную буккальную уретропластику с лоскутом мясистой оболочки, пластику свободным лучевым лоскутом или энтеро-уретропластику [451, 481, 486, 488]. Для последнего варианта предпочтительно использовать сигмовидную кишку вместо подвздошной (которая в свою очередь лучше, чем желудок) из-за близости сосудистой ножки к промежности. Энтеро-уретропластику следует выполнять только при состоятельной шейке мочевого пузыря, поскольку после нее практически невозможно установить искусственный мочевого сфинктер [488].

Показатели анатомической проходимости для различных типов повторной уретропластики составляют от 37,5 до 100% (табл. 6.11) [446, 451, 453, 480, 481, 483, 486–488]. В качестве альтернативы можно отказаться от восстановления естественного мочеиспускания и выполнить везикостомию по Митрофанову, перинеостомию (при нормальном состоянии кожи мошонки и промежности) или установить постоянную цистостому [481, 488].

Таблица 6.11. Результаты различных видов повторной уретропластики

Исследование	Тип	n	Наблюдение, мес.	Показатели анатомической проходимости
Bhagat и соавт. [486]	Резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом	28	29 (12–108)	36 (83,72%)
	Резекция уретры с концевым анастомозом чрезлобковым доступом	12		
	Тубуляризованный островковый лоскут крайней плоти	1		
	Этапная буккальная уретропластика + лоскут местных тканей	2		
Fu и соавт. [480]	Резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом	55	36 (18–47)	33 (60%)
Garg и соавт. [481]	Резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом	40	31 ± 11	30 (75%)
	Резекция уретры с концевым анастомозом чрезлобковым доступом	2	25	2 (100%)
	Тубуляризованный островковый лоскут крайней плоти	1	25	1 (100%)
	Этапная буккальная уретропластика + лоскут местных тканей	2	17	1 (50%)
		1	15	33 (100%)

Gupta и соавт. [487]	Резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом	52	54 (10–144)	33 (80,8%)
Koraitim M. [446]	Резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом	4	168 (12–300)	33 (100%)
	Резекция уретры с концевым анастомозом чрезлобковым доступом	5		33 (100%)
Kulkarni и соавт. [483]	Резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом	15	18 (6–24)	33 (93,3%)
Kulkarni и соавт. [451]	Резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом	541	68 (12–240)	33 (79,1%)
	Тубуляризованный островковый лоскут крайней плоти	37		33 (81%)
	Этапная буккальная уретропластика	10		33 (60%)
	Этапная буккальная уретропластика + лоскут местных тканей	15		33 (86,6%)
	Энтеро-уретропластика	2		33 (100%)
	Свободный лучевой лоскут	3		33 (100%)
	Переднебоковой лоскут бедра на ножке	1		33 (100%)
Mundy и соавт. [488]	Энтеро-уретропластика	11	Нет данных	33 (63,6%)
Podesta и соавт. [468]	Резекция уретры с концевым анастомозом чрезлобковым доступом	4	120 (72–204)	33 (100%)
Singh и соавт. [453]	Резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом	8	31 (13–90)	33 (37,5%)
Singh и соавт. [466]	Резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом	37	26 (12–42)	33 (86,5%)
Singla и соавт. [470]	Резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом	1	Нет данных	33 (100%)
		2	Нет данных	33 (100%)

Резюме по данным литературы	УД
Первая уретропластика дает самые высокие результаты	4
После резекции с концевым анастомозом у 85,7% пациентов не развивается рецидив. При тщательном выполнении промежностного доступа, как правило, можно избежать брюшно-промежностного доступа	3
При неэффективности эндоскопического лечения стандартным методом лечения стриктур задней уретры остается резекция с концевым анастомозом	3
Срединный и обратный U-образный разрезы на промежности обеспечивают сопоставимый доступ к задней уретре, но первый вариант выглядит более анатомичным и связан с меньшим повреждением сосудов и нервов, более низким риском раневой инфекции и более короткой госпитализацией	2b
Тотальная пубэктомия во время чрезлобковой брюшно-промежностной реконструкции не дает преимуществ в хирургическом доступе, но связана с более высокой частотой осложнений (кровотечение, нестабильность малого таза, «мертвое» пространство), чем верхняя или нижняя пубэктомия	4
При тщательном выполнении промежностного доступа, как правило, можно избежать брюшно-промежностного доступа, за исключением очень протяженных дистракционных дефектов и осложненных случаев, включая парауретральный свищ основания мочевого пузыря, посттравматический ректоуретральный свищ и повреждение шейки мочевого пузыря	3
Если невозможно создать ненапряжной анастомоз при ишемическом сужении/некрозе бульбозного отдела уретры, варианты уретропластики включают тубуляризованный островковый лоскут крайней плоти, этапную буккальную уретропластику с лоскутом мясистой оболочки, уретропластику свободным лучевым лоскутом или энтеро-уретропластику	3
Для заполнения избыточного «мертвого» пространства после иссечения рубцов с целью поддержки зоны анастомоза рекомендуется использовать местные ткани. Лоскуты также отделяют линии швов при одновременном иссечении ректоуретрального свища	3

Рекомендации	СР
Открытую реконструкцию при посттравматических стриктурах задней уретры следует проводить только в специализированных центрах	Слабая
При облитерации уретры показано иссечение рубцов промежностным доступом и резекция уретры с концевым анастомозом	Сильная
При рецидивной стриктуре уретры после эндоскопического лечения показаны иссечение рубцов промежностным доступом и резекция уретры с концевым анастомозом	Сильная
Для реконструкции задней уретры используют срединный промежностный доступ	Сильная
При абдоминально-промежностной реконструкции не следует выполнять тотальную пубэктомию	Сильная
Абдоминально-промежностная реконструкция показана в осложненных случаях, например очень протяженном дистракционном дефекте, парауретральном свище основания мочевого пузыря, посттравматическом ректоуретральном свище и повреждении шейки мочевого пузыря	Слабая
В случае рецидива стриктуры мотивированным пациентам, которые отказываются от паллиативного эндоскопического лечения или постоянной деривации мочи, можно попробовать выполнить вторую уретропластику.	Слабая
Для заполнения избыточного «мертвого» пространства или после иссечения ректоуретрального свища необходимо использовать местные ткани	Слабая

7. Стриктуры уретры у женщин

7.1. Симптомы и признаки стриктур уретры у женщин

Симптомы стриктуры уретры у женщин неспецифические и поэтому, как правило, не позволяют установить диагноз. У пациенток могут быть смешанные миктурические и накопительные симптомы (60,2%), urgenность (51%), слабая струя мочи (42%), неполное опорожнение мочевого пузыря (42%), недержание мочи (36%; стрессовое, urgenное или смешанное), ноктурия (26%), ИМВП (20%) или необходимость натуживаться при мочеиспускании (16%). В редких случаях встречаются боль в уретре (3%), терминальное подкапывание (1%), гематурия (1%) и почечная недостаточность (1%) (см. табл. S7.1) [15, 23, 124, 126, 127, 132, 134, 136, 138, 489-492]. Во многих случаях происходит значительная задержка в постановке диагноза от момента появления симптомов; средний интервал составляет 4,3–12 лет (1–30) [129, 136].

7.2. Диагностика стриктур уретры у женщин

В 24 исследованиях описаны методы диагностики стриктур уретры у женщин (см. табл. S7.2) [13, 15, 124-127, 130-136, 138, 491-500]. Во всех случаях необходимо собирать полный анамнез и проводить тщательное исследование таза для оценки пролапса, образований, рубцов и кожных заболеваний вульвы, например склерозирующего лишая, простого лишая или вульвовагинальной атрофии. В 18 (75%) и 17 (71%) публикациях оценивали скорость мочеиспускания и объем остаточной мочи (по УЗИ). МЦУГ в латеральном положении на рутинной основе проводили в 15 исследованиях (63%), а по необходимости – еще в одном (4%). Уретроцистоскопию выполняли на рутинной основе в 13 исследованиях (63%), по необходимости – еще в двух (8%), а уродинамическое исследование – в 4 (17%) и 7 исследованиях соответственно. Видеоуродинамическое исследование рутинно выполнялось в 3 публикациях (13%), как и калибровка уретры (13%). МРТ малого таза проводили по необходимости в 4 исследованиях (17%); трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и УЗИ почек на рутинной основе – в двух исследованиях (8%), а экскреторную урографию – в одном (4%).

УФМ с определением объема остаточной мочи представляет собой неинвазивный скрининговый метод, позволяющий оценить эффективность лечения. МЦУГ и/или видеоуродинамическое исследование дают возможность диагностировать ИВО [23, 499], визуализировать расширение уретры выше проксимального края стриктуры [134] и определить сопутствующую патологию, например гиперактивность детрузора и стрессовое недержание мочи [127]. Следует отметить, что оба метода требуют установки катетера 6 Ch, что может быть невозможно у ряда пациенток без предварительного бужирования [492]. Аналогично в большинстве случаев перед уретроцистоскопией также требуется бужирование, даже при использовании детского уретерореноскопа [125]. Уретроскопия позволяет оценить дистальный край стриктуры и исключить функциональные причины ИВО [134].

МРТ выполняют в основном для исключения сопутствующей патологии, например дивертикула или рака уретры, но метод также дает возможность оценить выраженность фиброза уретры

на фоне стриктуры [492, 501]. Кроме того, МРТ может быть альтернативой ТРУЗИ, также позволяя визуализировать расширенную уретру выше проксимального края стриктуры [502].

7.3. Лечение стриктур уретры у женщин

7.3.1. Малоинвазивные методы при стриктурах уретры у женщин

Описан ряд малоинвазивных методов лечения, включая БОУТ, бужирование, меатотомию и меатопластику. Последние два варианта у женщин представляют собой по сути одну операцию, поэтому далее будет использоваться только термин «меатопластика».

7.3.1.1. Внутренняя оптическая уретротомия при стриктурах уретры у женщин

Ни в одной из публикаций не описано применение и эффективность БОУТ в лечении стриктур уретры у женщин. Massey и Abrams проводили БОУТ или бужирование [503] для лечения различных патологий, вызывающих обструктивное мочеиспускание, включая стриктуры уретры. Уменьшение выраженности симптомов наблюдалось в 80% случаев. Поскольку исследование включало женщин с различными жалобами и в нем не оценивались уродинамические параметры, результаты в подгруппе с истинными стриктурами уретры неизвестны. БОУТ при стриктурах уретры у женщин включает разрез на 3, 9 и иногда 12 часах условного циферблата [503].

7.3.1.2. Бужирование при стриктурах уретры у женщин

При бужировании уретра расширяется до 30–41 Ch. Часть пациенток продолжают выполнять самостоятельное бужирование. Romman и соавт. в 2012 г. [491] и Popat и Zimmern [492] при необходимости проводили пликацию в зоне кровотока участков меатуса после бужирования. В четырех исследованиях (n = 183) описаны результаты бужирования в качестве монотерапии при длительности наблюдения 12–59 месяцев. Показатели анатомической проходимости составили 7,5–51% (табл. 7.1) [127, 128, 491, 492]. В четырех других исследованиях (n = 31) пациентки продолжали выполнять самостоятельное бужирование, и стабилизация стриктуры с анатомической проходимостью уретры при длительности наблюдения 12–21 месяц была достигнута в 37,3–100% случаев (см. табл. 7.1) [13, 132, 135, 497]. После бужирования очень редко развивается стрессовое недержание мочи (0,8%) и другие осложнения (см. табл. S7.3). Благодаря низкой частоте осложнений, малоинвазивному характеру и приемлемой эффективности бужирование уретры может рассматриваться в качестве метода первой линии при неосложненных стриктурах уретры у женщин.

7.3.1.3. Меатопластика в лечении стриктур уретры у женщин

Меатостеноз встречается крайне редко, и только у 2/58 женщин (3%), обследованных по поводу расстройств мочеиспускания, выявлен истинный меатостеноз [504]. В литературе опубликовано всего три публикации по меатопластике (n = 60; см. табл. S7.4), одна из которых посвящена результатам меатопластики у 58 девочек [505]; во второй проанализированы результаты лечения различных стриктур уретры у женщин, включая одну меатопластику [506], а третья представляет собой описание клинического наблюдения [132]. В исследовании Hensing получены прекрасные показатели анатомической проходимости после меатопластики у 58 девочек (97%) при длительности наблюдения 12 месяцев. Ни в одном из случаев не наблюдалось осложнений. У 48 из 50 пациенток отмечалось устранение рецидивных ИМВП и уменьшение выраженности симптомов [505]. Ни в одной из публикаций не описано недержание мочи или других ранних осложнений. При коротких стриктурах меатуса меатопластика является методом лечения первой линии.

7.3.2. Уретропластика при стриктурах уретры у женщин

Во время литературного поиска, проведенного рабочей группой, найдено 25 публикаций, в которых описаны результаты уретропластики при стриктурах уретры у женщины (n = 231). Рабочая группа проанализировала результаты в зависимости от типа лоскута или трансплантата: влагалищный лоскут, влагалищный трансплантат, трансплантат половых губ/преддверия влагалища, лоскут половых губ/преддверия влагалища или трансплантат слизистой щеки или языка. При уретропластике у женщин выполняется дорсальный доступ с рассечением стриктуры на 12 часах, вентральный доступ на 6 часах и циркулярный доступ для реконструкции уретры по всей окружности.

7.3.2.1. Аугментационная уретропластика трансплантатом влагалища при стриктурах уретры у женщин

Опубликовано четыре исследования, посвященные результатам уретропластики у 37 женщин [15, 495, 500, 507]. Все 37 операций выполнялись дорсальным доступом; средний возраст/ме-

диана составили 47,5–60,6 года (35–70). При длительности наблюдения 22–27 месяцев показатели анатомической проходимости составили 73–100% (см. табл. 7.1). Ни у одной из пациенток не развилось осложнений или недержания мочи. Дополнительная информация представлена в табл. S7.5.

7.3.2.2. Аугментационная уретропластика лоскутом влагалища при стриктурах уретры у женщин

Лоскутная уретропластика выполнялась 70 женщинам и всегда вентральным доступом с использованием обратного U-образного разреза влагалища в пяти исследованиях (n = 52) [126, 127, 130, 489, 490] и латерального C-образного лоскута в трех исследованиях (n = 17) [124, 132, 136]. Кроме того, одной пациентке проведена уретропластика островковым лоскутом влагалища [130]. При среднем периоде/медиане наблюдения 30–80,7 месяца показатели анатомической проходимости составили 67–100% (см. табл. 7.1). В 8 случаях (11,4%) одновременно выполнена установка пубовагинального слинга, в четырех (5,7%) – интерпозиция лоскута Мартиуса, а еще в одном (1,4%) – иссечение дивертикула уретры. У 5 пациенток (7,1%) развилось недержание мочи, у двух (2,9%) – ИМВП, и еще у двух (2,9%) – временное попадание струи мочи во влагалище. Дополнительная информация представлена в табл. S7.6.

7.3.2.3. Аугментационная уретропластика трансплантатом половых губ/преддверия влагалища при стриктурах уретры у женщин

В четырех публикациях описаны результаты уретропластики трансплантатом половых губ/преддверия влагалища у 31 женщины (см. табл. S7.7). При этом 19 пациенткам выполнена вентральная пластика трансплантатом малой половой губы [131, 138, 494], а 12 – дорсальная пластика трансплантатом половой губы [135]. При среднем периоде наблюдения 15–24 месяца показатели анатомической проходимости для вентральной пластики составили 75–100%, а для дорсальной – 100% (наблюдение в течение 6–15 месяцев; см. табл. 7.1). Только у одной женщины после вентральной пластики (5,2%) развилась ИМВП; других осложнений, включая недержание мочи, не описано.

7.3.2.4. Уретропластика лоскутом половых губ/преддверия влагалища при стриктурах уретры у женщин

В литературе представлены две публикации, посвященные результатам уретропластики лоскутом половых губ/преддверия влагалища: в двух случаях проводили вентральную пластику лоскутом малой половой губы [508], а в 17 – дорсальную пластику лоскутом преддверия влагалища [16]. При среднем периоде наблюдения 24 месяца у обеих женщин после вентральной лоскутной пластики не было рецидива (100%), а после дорсальной пластики рецидив отсутствовал у 88% пациенток (n = 15) при среднем периоде наблюдения 12 месяцев (табл. 7.1 и S7.8). Ни в одной из групп не наблюдалось ближайших или отдаленных осложнений.

7.3.2.5. Аугментационная уретропластика слизистой щеки и языка при стриктурах уретры у женщин

Опубликовано 12 статей, в которых описаны результаты уретропластики у 73 пациенток. В 58 случаях для реконструкции использовали слизистую щеки, а в публикации Sharma и соавт. описано применение трансплантата слизистой языка у 15 женщин (дорсальная пластика) [125]. В 44 случаях выполнялась дорсальная пластика «onlay» (слизистой щеки или языка) [125-127, 130, 133, 493, 499, 507, 509], в 27 – вентральная пластика «onlay» слизистой щеки [126, 134, 510, 511], а еще двум женщинам проведена циркулярная уретропластика слизистой щеки [126].

При среднем периоде/медиане наблюдения 6–28 месяцев у 62,5–100% пациенток не было рецидива после дорсальной пластики слизистой ротовой полости, по сравнению с 50–100% в группе вентральной пластики (средний период наблюдения 10–24 месяцев). У обеих женщин после циркулярной уретропластики не наблюдалось рецидива в течение в среднем 21 месяца (см. табл. 7.1). У 7 пациенток (15,9%) после дорсальной уретропластики отмечались осложнения низкой степени, но ни у одной из них не появилось стрессового недержания мочи. Дополнительная информация представлена в табл. S7.9, S7.10 и S7.11.

7.3.2.6. Анастомотическая уретропластика

В литературе описано все два случая уретропластики у женщин с очень короткой стриктурой средней части уретры. У обеих пациенток не было рецидива и не развилось стрессового недержания мочи через 4 и 24 месяца наблюдения соответственно [126, 496] (см. табл. S7.12).

Таблица 7.1. Результаты исследований по лечению стриктур уретры у женщин

Метод лечения	Число исследований	n	Показатели анатомической проходимости, %	Недержание мочи, %	Средний период наблюдения/ медиана, мес.	Ссылки
Бужирование уретры	4	183	7,5–51	0	12–59	[127, 128, 491, 492]
	4	31	37,3–100*	1,9	12–21	[13, 132, 135, 497]
Бужирование уретры + самостоятельное бужирование/ плановое повторное бужирование	4	37	73–100	0	22,4–27	[15, 495, 500, 507]
Дорсальная уретропластика трансплантатом влагалища	8	70	67–100	7	30–80,7	[124, 126, 127, 130, 132, 136, 489, 490]
Вентральная уретропластика лоскутом влагалища	3	19	75–100	0	15–24	[131, 138, 494]
Дорсальная уретропластика трансплантатом половых губ/преддверия влагалища	1	12	100	0	6–15	[135]
Вентральная уретропластика лоскутом половых губ/преддверия влагалища	1	2	100	0	24	[508]
Дорсальная уретропластика лоскутом половых губ/преддверия влагалища	1	15	88	0	12	[16]
Дорсальная уретропластика слизистой щеки	9	44	62,5–100	0	6–28	[125–127, 130, 133, 493, 499, 507, 509]
Вентральная уретропластика слизистой щеки	4	27	50–100	0	10–24	[126, 134, 510, 511]

Резюме по данным литературы	УД
У женщин симптомы стриктуры уретры имеют стойкий и неспецифический характер. Чаще всего встречаются учащенное мочеиспускание, urgency, неполное опорожнение мочевого пузыря и недержание мочи. Важно исключить стриктуру уретры у женщин с СНМ	3
Бужирование уретры до 30–41 Ch редко дает стойкий эффект, и в среднем только у 35% женщин не развивается рецидив при среднем периоде наблюдения 36,3 месяца	3
При бужировании уретры с периодическим самостоятельным бужированием или плановом повторном бужировании в 75% случаев не развивается рецидив стриктуры	3
После уретропластики частота отсутствия рецидива достигает 81–92%. Ни один из видов уретропластики не превосходит по эффективности остальные	3
Меатотомия/меатопластика при коротких стриктурах меатуса эффективна в 95% случаев при длительности наблюдения 12 месяцев	3

Рекомендации	СР
Всем женщинам с рефрактерными СНМ необходимо выполнить УФМ с оценкой объема остаточной мочи, МЦУГ или видеоуродинамическое исследование	Сильная
Первым методом лечения стриктур уретры у женщин является бужирование до 30–41 Ch	Сильная
При первом рецидиве необходимо повторно выполнить бужирование уретры и начать плановое еженедельное самостоятельное бужирование катетером 16–18 Ch	Сильная
Женщинам со вторым рецидивом стриктуры уретры, которые не могут проводить самостоятельное бужирование или обращаются за радикальным лечением, показана уретропластика. Техника зависит от опыта хирурга, доступности и качества трансплантатов/лоскутов и качества вентральной/дорсальной уретры	Сильная
При меатостенозе показана меатомия/меатопластика	Сильная

Женщины с резистентным учащенным мочеиспусканием, urgen-тностью, слабой струей и чувством неполного опорожнения мочевого пузыря

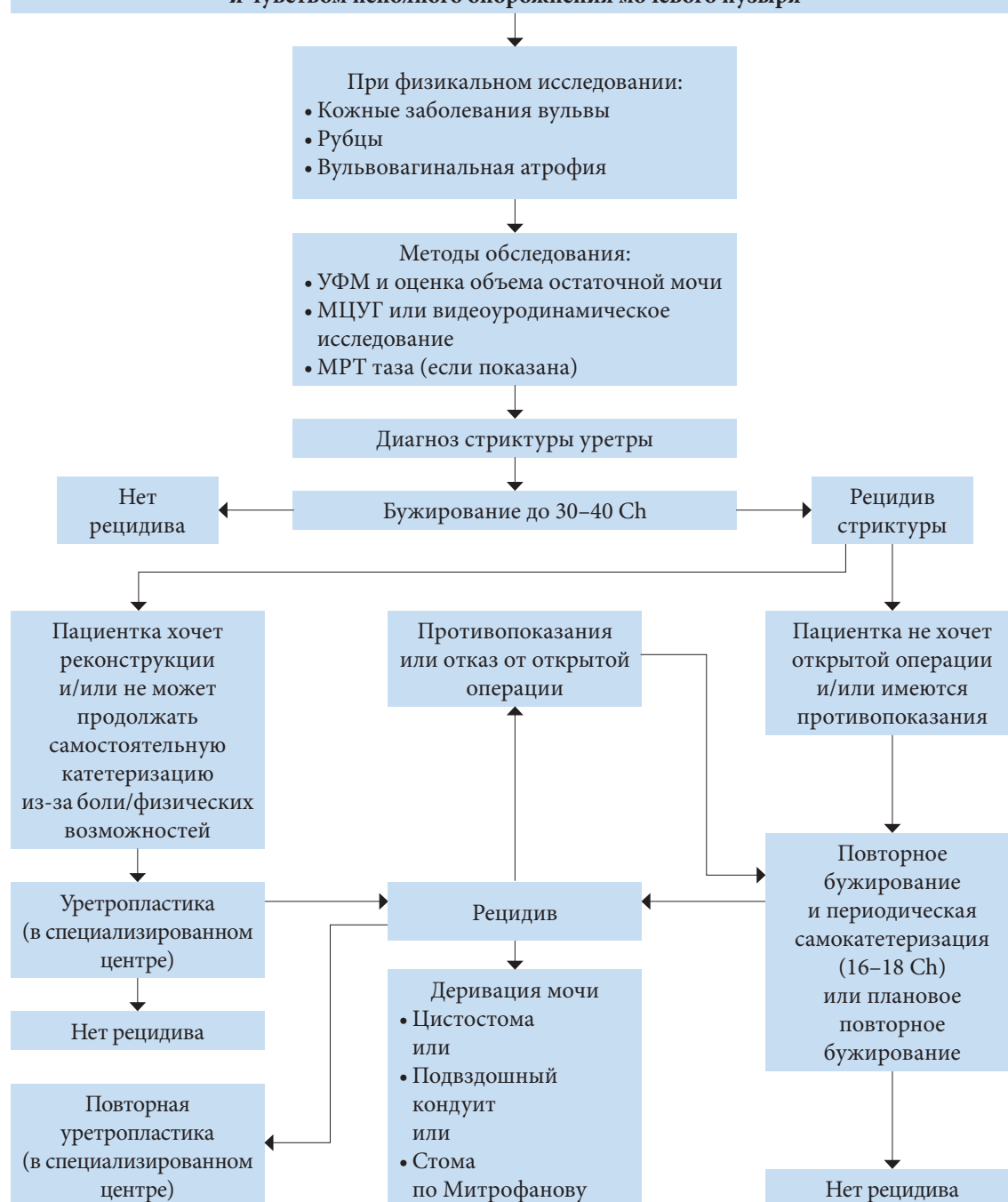


Рис. 7.1. Женщины с резистентным учащенным мочеиспусканием, urgen-тностью, слабой струей и чувством неполного опорожнения мочевого пузыря

8. Лечение стриктур уретры у трансгендеров

8.1. Лечение стриктур уретры у транс-мужчин

Лечение стриктур уретры у транс-мужчин зависит от времени после создания неофаллоса, локализации стриктуры и качества местных тканей [512].

8.1.1. Лечение стриктур в ранние сроки после реконструкции неофаллоса

Операции на уретре в острой воспалительной фазе на фоне заживления раны не показаны, и их следует проводить только после устранения проблем с раной и окончательного формирования рубцовой ткани. Обычно это занимает 6 месяцев [32, 145]. Эндоскопическое рассечение коротких (<3 см) стриктур уретры, в основном в зоне анастомоза, в течение 6 месяцев после реконструкции неофаллоса связано с отсутствием рецидива всего в 16,7% случаев [513]. Методом первой линии при выраженном влиянии обструктивных симптомов на качество жизни, рецидивных ИМВП или задержке мочи является установка цистостомы. Альтернативой служит перинеостомия, которая имеет технические особенности, и ее должен выполнять хирург, владеющий анатомией уретры после операций по смене пола. Перинеостомию можно закрыть во время последующей реконструкции уретры [145].

8.1.2. Лечение меатостеноза у транс-мужчин

При меатостенозе низкой степени вариантом паллиативного лечения является периодическое бужирование. Интервалы зависят от скорости рецидива. При меатостенозе высокой степени, если пациенты отказываются от самостоятельного бужирования или хотят стойкого эффекта, показана простая меатотомия. Показатели анатомической проходимости при среднем периоде наблюдения 39 месяцев составляют 75%, но недостатком операции является формирование гипоспадии [145]. В качестве альтернативы можно предложить этапную уретропластику [145].

8.1.3. Лечение стриктур неофаллоса

В литературе описано эндоскопическое рассечение коротких стриктур, однако публикаций очень мало и в них получены очень плохие отдаленные результаты (показатели анатомической проходимости при медиане наблюдения 51 месяц – 34%) [513].

Одноэтапная уретропластика трансплантатом возможна только в том случае, если он покрывается здоровой окружающей жировой тканью неофаллоса. По данной операции накоплена мало опыта, а показатели анатомической проходимости составляют 50% при среднем периоде наблюдения 102 месяца [145].

Стандартом лечения таких стриктур является этапная уретропластика с аугментацией трансплантатом или без нее [140, 509] (слизистой щеки или полнослойным кожным трансплантатом) [32, 145]. Показатели анатомической проходимости при среднем периоде наблюдения 25 месяцев достигают 69,7% [145]. При сложных (облитерации) или рецидивных стриктурах уретры в неофаллосе требуется полное замещение данного отдела. С этой целью используются различные трансплантаты (свободный лучевой лоскут, свободный лоскут на основе поверхностной огибающей подвздошной артерии, паховый лоскут на ножке). У очень небольшого числа пациентов применялись двусторонние лоскуты, а именно вентральный лоскут, поддерживаемый с помощью ротации части неоскротума или лоскутом тонкой мышцы [512].

8.1.4. Лечение стриктур в зоне анастомоза между уретрой в неофаллосе и фиксированной частью уретры

При коротких стриктурах без облитерации можно провести эндоскопическое лечение. Показатели анатомической проходимости после первой ВОУТ составляют 45,5%, но они снижаются до 0% при трех и более операциях (медиана наблюдения 51 месяц) [513]. По этой причине повторное эндоскопическое лечение можно выполнять только паллиативным пациентам.

При очень коротких (<1 см) стриктурах низкой степени одним из вариантов является уретропластика по Heineke–Mikulicz с показателями анатомической проходимости 57,9% при среднем периоде наблюдения 44 месяца [145].

При неэффективности эндоскопического рассечения или полной или практически полной облитерации уретры варианты реконструкции включают резекцию с концевым анастомозом или аугментационную уретропластику трансплантатом. В случае коротких стриктур (<2–3 см) показатели анатомической проходимости после резекции составляют 57,1% при средней длительности наблюдения 35 месяцев [32, 145]. Если резекция уретры технически невыполнима, обычно при

стриктурах длиной более 2 см, эффективность уретропластики слизистой щеки «onlay» составляет 50% (медиана наблюдения 9,5 месяца) [514]. При дефиците вентральных тканей во время уретропластики трансплантатом рекомендуется защитить зону анастомоза местным кожно-фасциальным лоскутом [515]. В качестве альтернативы (особенно при рецидивных стриктурах) можно выполнить этапную реконструкцию, хотя к настоящему времени не опубликовано соответствующих исследований [514].

8.1.5. Лечение стриктур фиксированной части уретры

Эта часть уретры лучше кровоснабжается; кроме того, с дорсальной стороны она поддерживается кавернозными телами клитора. В этой связи при стриктурах фиксированной части уретры можно выполнить одноэтапную дорсальную уретропластику трансплантатом «inlay», хотя в литературе представлено недостаточно данных [145, 512]. Этапная реконструкция с или без дорсального трансплантата является надежным методом при стриктурах такой редкой локализации [145].

8.1.6. Перинеостомия у транс-мужчин

Подавляющее большинство транс-мужчин настоятельно хотят осуществлять мочеиспускание в положении стоя [512]. По этой причине постоянную перинеостомию следует предлагать только в рецидивных случаях или при отказе пациента от сложной реконструктивной операции [32, 145].

8.2. Периоперационный уход после лечения стриктур у транс-мужчин

В редких случаях после эндоскопического рассечения и уретропластики уретральный катетер сохраняют на две-три недели [513, 514]. Перед удалением катетера рекомендуется выполнить перикатетерную уретрографию, поскольку повторная катетеризация в случае экстравазации может быть затруднительной [514].

8.3. Стриктуры уретры у транс-женщин

При коротких стриктурах без облитерации просвета у транс-женщин можно начинать с бужирования, хотя отдаленная эффективность неизвестна [33, 516]. Если бужирование невозможно или неэффективно, больным с короткой (<1 см) стриктурой меатуса можно выполнить Y-V-меатопластику, после которой в 85% случаев удается избежать рецидива [517]. При более протяженных стриктурах меатуса (1–2 см) показано перемещение лоскута неовагины (обратный U-обратный лоскут или «7-флар»). При медиане наблюдения 37 месяцев не описано рецидивов [518].

Резюме по данным литературы	УД
После реконструкции неофаллоса местные ткани проходят через различные стадии заживления и стабилизация процесса достигается через 6 месяцев	3
После двух неудачных попыток повторное эндоскопическое рассечение стриктур у транс-мужчин неэффективно	3
Двухэтапная уретропластика при стриктурах уретры неофаллоса не сопровождается рецидивом в 69,7% случаев	3
После Y-V-меатопластики при коротком (<1 см) меатостенозе у транс-женщин удается избежать рецидива в 85% случаев	3

Рекомендации	СР
Эндоскопическое рассечение или уретропластику можно проводить только спустя 6 месяцев после неофаллопластики.	Сильная
При стриктурах у транс-мужчин не рекомендуется выполнять более двух эндоскопических рассечений, за исключением паллиативных показаний.	Сильная
Если планируется открытая операция по поводу стриктуры уретры неофаллоса, показана этапная уретропластика.	Слабая
Если планируется открытая операция при коротком меатостенозе (<1 см) у транс-женщин, показана Y-V-меатопластика.	Слабая

9. Пересадка тканей

9.1. Сравнение трансплантатов и лоскутов

В небольшом РКИ, посвященном сравнению пластики слизистой щеки и лоскутом кожи полового члена и не включавшем пациентов со склерозирующим лишаем, не выявлено различий в анатомической проходимости [519]. При выкраивании лоскутов кожи полового члена чаще развиваются осложнения со стороны органов мочеполовой системы (поверхностный некроз кожи полового члена, искривление, гипестезия полового и постмиктурическое подкапывание) и оно занимает больше времени, чем забор слизистой ротовой полости. Кроме того, при использовании кожного лоскута выше неудовлетворенность пациентов [519]. Эти результаты подтверждены в другом небольшом РКИ, также не включавшем больных со склерозирующим лишаем, в котором сравнивали пластику трансплантатом и лоскутом кожи полового члена. Выкраивание лоскута занимало больше времени, и после него чаще развивался поверхностный некроз кожи полового члена при сопоставимых показателях анатомической проходимости уретры при пластике лоскутом и трансплантатом кожи полового члена [273, 275, 280, 520] (табл. 9.1).

Таблица 9.1. Сравнительные исследования трансплантатов и лоскутов для уретропластики при стриктурах передней уретры

Исследование	Тип исследования	Наблюдение, мес.	Лоскут		Трансплантат		Показатель р*
			Тип	Пройодимость уретры	Тип	Пройодимость уретры	
Barbagli и соавт. [273]	Ретроспективное	55	Продольный островковый лоскут	12/18 (67%)	Слизистая ротовой полости/кожа полового члена	36/45 (80%)	0,32
Dubey и соавт. [519]	РКИ	22–24	Продольный островковый лоскут	22/26 (84,6%)	Слизистая щеки	24/27 (88,9%)	0,70
Fu и соавт. [275]	Ретроспективное	>12	Все типы	166/199 (83,4%)	Слизистая языка	80/94 (85,1%)	0,71
Hussein и соавт. [362]	РКИ	36	Поперечный островковый лоскут	15/19 (78,9%)	Кожа полового члена	13/18 (72,2%)	0,25
Lumen и соавт. [280]	Ретроспективное	42–43	Все типы	23/29 (79,3%)	Слизистая ротовой полости/кожа полового члена	63/75 (84%)	0,57
Sa и соавт. [520]	Ретроспективное	28 (18–60)	Поперечный островковый лоскут	28/34 (82,3%)	Слизистая щеки	67/82 (84%)	0,851

* Если не описано в публикации: рассчитано рабочей группой ЕАУ по стриктурам уретры с помощью метода хи-квадрат.

Благодаря хорошему кровоснабжению по сосудистой ножке лоскуты можно сворачивать в трубку при одноэтапной реконструкции [451]. Castagnetti и соавт. показали более высокую частоту осложнений при использовании тубуляризированных трансплантатов по сравнению с лоскутами «onlay» (ОШ 5,86; 95% ДИ 1,5–23,4) [518]. В обзоре Patterson и соавт. также описана высокая частота осложнений и рецидива (около 50%) при сворачивании в трубку трансплантатов [521]. В исследовании Iqbal и соавт. (n = 23) у 87% пациентов, которым проводилась одноэтапная циркулярная уретропластика кожным лоскутом, не было рецидива [284]. В этой связи, если необходимо выполнить реконструкцию полного сегмента уретры с пересадкой ткани в один этап, предпочтительным вариантом является выкраивание лоскута. Поскольку лоскуты имеют собственное

кровооснабжение, их приживление не зависит от васкуляризации ложа уретры. Как следствие, их следует рассматривать при плохом кровооснабжении уретры (после ЛТ или выраженном рубцевании вследствие ранее перенесенной уретропластики) [280, 523]. Кроме того, лоскуты хорошо приживаются при наличии активной мочевой инфекции [524]. Трансплантаты и лоскуты нельзя рассматривать в качестве конкурентов уретральной хирургии. При сложных, многофокусных стриктурах или поражении пенильно-бульбозного отдела уретры можно комбинировать лоскуты и трансплантаты [280, 525, 526].

Резюме по данным литературы	УД
Выкраивание лоскута связано с более высокой частотой осложнений со стороны мочеполовой системы, чем использование трансплантатов, при сопоставимых показателях анатомической проходимости	1b
При выполнении одноэтапной реконструкции с тубуляризацией использование трансплантата связано с более высокой частотой осложнений, чем лоскутная пластика	1b
Кровооснабжение лоскута не зависит от качества тканей в зоне анастомоза	3

Рекомендации	СР
При наличии показаний можно укладывать трансплантат сверху лоскута	Сильная
Не рекомендуется сворачивать трансплантат в трубку при одноэтапной реконструкции	Сильная
При плохом кровооснабжении ложа уретры необходимо выполнять лоскутную пластику	Слабая

9.2. Сравнение различных типов лоскутов

Для уретропластики применяются различные местные лоскуты. На коже полового члена, как правило, отсутствуют волосы, хотя у представителей ряда этнических групп/фенотипов они могут расти по вентральной поверхности вокруг шва. Варианты кожных лоскутов включают поперечный лоскут крайней плоти [527], поперечный дистальный лоскут кожи полового члена [365, 524, 528, 529] и продольный островковый лоскут [527]. Показатели анатомической проходимости варьируют от 74,2 до 100% [275, 365, 524, 527-530]. Осложнения выкраивания лоскута включают некроз кожи (0–3,8%), свищи (0–7%), деформацию полового члена (0–7%), постмикурическое подкапывание (0–79%) и мешотчатое выпячивание (0–16,5%) (см. табл. S9.1). Поскольку не проводилось сравнительных исследований различных лоскутов, нельзя определить, какой из них более предпочтителен. Для пластики также используют кожу промежности и мошонки, на которой растут волосы. Fu и соавт. показали, что пластика лоскутом кожи полового члена превосходит по показателям анатомической проходимости кожные лоскуты мошонки и промежности (87,7, 69 и 66,7% соответственно) [275]. Кожа промежности и мошонки, на которой растут волосы, связана с формированием инкрустации волос и хронической инфекцией, которая может привести к рецидиву. В исследовании Blandy при длительном наблюдении частота ревизии по поводу камней и дивертикулов составила по 3% [531].

В качестве альтернативы можно провести эпиляцию кожи мошонки перед операцией [532, 533] или поместить трансплантат слизистой ротовой полости на подлежащую мясистую фасцию после разделения кожи мошонки и использовать эту заплату в качестве лоскута на втором этапе [451].

Резюме по данным литературы	УД
При использовании кожи, на которой растут волосы, показатели анатомической проходимости ниже, чем при выкраивании кожи без волосяного покрова	3

Рекомендации	СР
Учитывая наличие волосяного покрова, кожу промежности или мошонки можно использовать только при отсутствии других вариантов	Сильная

9.3. Сравнение различных типов трансплантатов

В настоящее время для уретропластики чаще всего используют слизистую щеки. Показатели анатомической проходимости при длительности наблюдения 16–75 месяцев составляют от 75,6 до 91,7% (см. табл. S9.2) [534-540]. Другим популярным трансплантатом является кожа полового члена, особенно у мужчин, которым не проводилось обрезание, поскольку крайняя плоть содержит избыточное количество пластического материала. В исследовании Trivedi и соавт. показатели анатомической проходимости у пациентов со склерозирующим лишаем были выше при использовании слизистой (82,6%) по сравнению с кожными трансплантатами (4%) [541]; по этой причине в таких случаях не рекомендуется использовать кожу половых органов.

К настоящему времени не проводилось РКИ, посвященных сравнению слизистой щеки и кожи полового члена. При дополнительном анализе результатов метаанализа, в котором сравнивали дорсальную и вентральную уретропластику «onlay», показатели анатомической проходимости были выше в группе слизистой щеки, чем кожи полового члена (88,1 и 79%; $p < 0,001$). В этом анализе не учитывались этиология, длина стриктуры и длительность наблюдения, а также другие возможные искажающие факторы [542]. В объединенном анализе нерандомизированных исследований, посвященных сравнению слизистой щеки ($n = 483$) и кожи полового члена ($n = 428$), показатели анатомической проходимости были выше в первой группе (85,9 и 81,8%). Следует отметить, что на результаты могут влиять более длительное наблюдение и большая длина стриктур в группе кожи полового члена [543]. Из крайней плоти можно выкроить длинные спиралевидные лоскуты (до 20 см), что очевидно сложнее сделать при заборе слизистой ротовой полости.

Основные недостатки слизистой щеки включают осложнения со стороны донорского участка, в связи с чем в качестве альтернативы было предложено использовать слизистую языка. В систематическом обзоре и метаанализе, посвященном сравнению слизистой языка и щеки (четыре проспективных, два ретроспективных исследования), не выявлено различий в анатомической проходимости и частоте отдаленных осложнений [544–546]. В этих исследованиях показано, что при использовании слизистой языка чаще наблюдаются трудности при приеме пищи и жидкости, проблемы с речью, протрузия языка и дисгевзия [544, 545]. Через 6 месяцев проблемы с речью сохраняются у 13,8–20% пациентов [544, 545]. В ретроспективном исследовании, проведенном Хи и соавт., нарушения подвижности языка, онемение в донорском участке и проблемы с речью через 12 месяцев описаны в 6,2, 4,9 и 2,5% случаев соответственно [303]. С другой стороны, при заборе слизистой щеки чаще отмечается стеснение во рту – его описывают до 24% больных через 6 месяцев наблюдения [544, 545]. По данным Chauhan и соавт., ранние осложнения со стороны донорского участка чаще наблюдаются при заборе слизистой щеки, кроме кровотечения, частота которого была выше при использовании слизистой языка. Самые частые осложнения в течение первой недели включали онемение (61%), трудности при жевании (54%), отечность (48%) и проблемы с артикуляцией (40%). Поздние осложнения встречались редко [547]. Pal и соавт. описали больше ранних осложнений (нарушения подвижности языка и нечеткая речь) в группе слизистой языка, чем слизистой щеки. При этом отдаленные осложнения (через 3 месяца) в донорском участке (стойкий болевой синдром, онемение в области рта, стеснение во рту, нарушение саливации, рубцевание щеки) отмечались только после забора слизистой щеки [548]. При протяженных стриктурах можно комбинировать слизистую щеки и языка [303].

В литературе также описано использование слизистой нижней губы, которая имеет аналогичное качество со слизистой языка, если требуется трансплантат небольшого размера. В описательном обзоре ретроспективных исследований показана более высокая частота осложнений со стороны донорского участка, которые могут иметь отдаленные последствия (стойкий дискомфорт, нейросенсорный дефицит, изменение выделения слюны и эстетические изменения), не описанные при использовании слизистой языка [549].

Кроме трансплантатов слизистой ротовой полости и кожи полового члена описаны различные другие аутологичные трансплантаты, включая кожу заушной области [526, 550], передней брюшной стенки [367], перфорированный кожный лоскут бедра [351], кожу паховой области [302] и слизистую толстой кишки [551] (табл. 9.2). Maпоj и соавт. использовали кожу заушной области только в том случае, если нельзя было выкраивать кожу половых органов и слизистую ротовой полости [550]. В исследовании Marchal и соавт. при протяженных стриктурах проводилась пластика кожей заушной области и слизистой ротовой полости [526]. Meeks и соавт. описали применение кожи передней брюшной стенки в основном у пациентов с протяженными стриктурами, при которых было бы недостаточно слизистой ротовой полости, или ее уже использовали при предыдущей операции, или пациент отказался от этого варианта [367]. По данным Pfalzgraf и соавт., показатели анатомической проходимости при использовании перфорированного кожного трансплантата и слизистой щеки сопоставимы (84 и 83% соответственно), но в первой группе выше частота девиации полового члена (9 и 0%) и ниже удовлетворенность пациентов (83,3 и 96,7%) [351]. Хи и соавт. использовали слизистую толстой кишки при протяженных стриктурах уретры (>10 см). Хотя показатели анатомической проходимости составили 85,7%, операция требовала абдоминального этапа и у 1 из 35 пациентов развился толстокишечный свищ [551]. Учитывая ограниченный опыт по другим трансплантатам, их следует рассматривать, только если слизистая ротовой полости и кожа полового члена недоступны, не подходят или пациент отказывается от их использования.

Таблица 9.2. Результаты серий наблюдений по другим аутологичным трансплантатам

Исследование	Тип трансплантата	n	Наблюдение, мес.	Длина стриктуры, см	Показатели анатомической проходимости уретры, %
Bastian и соавт., 2012 [302]	Кожа паховой области	34	70 (3–86)	8 (1,5–14)	91
Manoj и соавт., 2009 [550]	Кожа заушной области	35	22 (3–48)	8,9 (3–15)	89
Meeks и соавт., 2010 [367]	Кожа передней брюшной стенки	21	28 (11–52)	11 (4–24)	81
Pfalzgraf и соавт., 2010 [351]	Полнослойный кожный трансплантат	57/68	32	Не описано	84
Xu и соавт., 2009 [551]	Слизистая толстой кишки	35	53,6 (26–94)	15,1 (10–20)	85,7

Резюме по данным литературы	УД
Показатели анатомической проходимости при использовании слизистой щеки и языка сопоставимы	1a
Различные типы трансплантатов слизистой ротовой полости отличаются по профилю осложнений, часть из которых может сохраняться в течение длительного времени	1a
Показатели анатомической проходимости при использовании лоскутов кожи полового члена составляют 79–81,8% по сравнению с 85,9–88,1% для слизистой щеки	3
При стриктурах, связанных со склерозирующим лишаем, лоскуты кожи половых органов связаны с низкими показателями анатомической проходимости (4%)	3

Рекомендации	СР
При необходимости использовать трансплантат предпочтительным вариантом является слизистая щеки или языка, если они доступны	Слабая
При планировании уретропластики необходимо информировать пациента о возможных осложнениях, связанных с забором различных типов слизистой полости рта (щеки, языка и нижней губы)	Сильная
Кожу полового члена для реконструкции можно применять только в тех случаях, когда слизистая щеки/языка недоступна, не подходит или пациент отказывается от ее использования	Слабая
При склерозирующем лишае нельзя использовать лоскуты кожи половых органов	Сильная

9.4. Трансплантаты, созданные с помощью тканевой инженерии

9.4.1 Бесклеточные трансплантаты, созданные с помощью тканевой инженерии

Эти трансплантаты производят из трупного материала или тканей животных (подслизистый слой тонкой кишки свиньи (SIS), бесклеточный матрикс мочевого пузыря, бесклеточный дермальный матрикс). Они полностью лишены клеток и служат в качестве матрицы для врастания клеток реципиента [552]. Основным теоретическим преимуществом является отсутствие необходимости забора с донорского участка [552]. В небольшом РКИ (n = 30), посвященном сравнению бесклеточного матрикса мочевого пузыря и слизистой щеки, показатель анатомической проходимости составил 66,6 и 100%. Использование бесклеточного матрикса наиболее эффективно при измененном ложе уретры [553]. По данным Palminteri и соавт., анатомическая проходимость уретры при использовании SIS составила 76% (19/25) [554]. В их исследовании уретропластика была неэффективной при длине стриктуры >4 см [554]. С другой стороны, Xu и соавт. описали нормальную проходимость уретры у 26/28 пациентов (92,8%) при медиане наблюдения 25 месяцев. Следует отметить, что только у одного пациента в данной публикации в анамнезе была уретропластика, что указывает на минимальный спонгиоз в остальных случаях [555]. Другие исследования включали небольшое число пациентов и короткий период наблюдения. Показатели анатомической проходимости составили от 20 до 100% [552].

Резюме по данным литературы	УД
Показатели анатомической проходимости при использовании бесклеточных трансплантатов, созданных с помощью тканевой инженерии, снижаются при увеличении длины стриктуры и изменениях ложа уретры	1b

Рекомендации	СР
При выраженном спонгиозе в случае рецидива после уретропластики или длине стриктуры >4 см не рекомендуется использовать бесклеточный трансплантат, созданный с помощью тканевой инженерии	Слабая

9.4.2. Аутологичные трансплантаты слизистой ротовой полости, созданные с помощью тканевой инженерии

Данные трансплантаты содержат матрикс, заполненный аутологичными клетками слизистой ротовой полости. С этой целью проводится небольшая биопсия слизистой (~0,5 см²), после чего трансплантат подготавливается в лаборатории. Основным преимуществом является снижение осложнений со стороны донорского участка, а недостатком – стоимость и строгий промежуток времени между производством и имплантацией трансплантата [552]. В проспективном многоцентровом исследовании (n = 99) оценивали применение аутологичных трансплантатов слизистой ротовой полости, созданных с помощью тканевой инженерии [556]. Показатели анатомической проходимости через 12 и 24 месяца составили 67,3 и 58,2% соответственно. Осложнения со стороны ротовой полости были минимальны. К настоящему времени не проводилось сравнительных исследований бесклеточных трансплантатов или собственной слизистой ротовой полости; кроме того, отсутствуют данные по экономической целесообразности [552].

Резюме по данным литературы	УД
В настоящее время до конца не изучены безопасность, показатели анатомической проходимости и экономическая целесообразность аутологичных трансплантатов, созданных с помощью тканевой инженерии	1b

Рекомендации	СР
Не следует использовать аутологичные трансплантаты слизистой, созданные с помощью тканевой инженерии, вне рамок клинических исследований	Сильная

9.5. Ведение раны полости рта после забора слизистой щеки

В ряде РКИ оценивали влияние ушивания донорского участка после забора слизистой щеки. Результаты представлены в табл. 9.3. На их основании нельзя дать убедительных рекомендаций, необходимо ли ушивать донорский участок слизистой, поэтому решение должен принимать оперирующий хирург. В первый день после операции можно полоскать ротовую полость раствором хамомилла [557] или хлоргексидина [545, 558], однако не доказано, что это снижает выраженность болевого синдрома или риск других осложнений.

Таблица 9.3. Влияние ушивания донорского участка после забора слизистой щеки

Исследование	Боль в ротовой полости в ранние сроки	Проблемы при приеме пищи/жидкости	Изменение вкуса	Изменение саливации	Тяжесть во рту	Онемение вокруг рта	Кровотечение	Невнятная речь
Soave и соавт. [557]	=	=	=	=	=	=	=	=
Rourke и соавт. [559]	=	↓	Не описано	Не описано	↓	↓	=	Не описано
Muruganandam и соавт. [560]	↓	=	Не описано	=	=	=	=	Не описано
Wong и соавт. [558]	=	↑	Не описано	Не описано	=	=	=	Не описано
Lumen и соавт. [545]	↑	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано

↓ – травматичность ниже без ушивания; ↑ – травматичность ниже при ушивании; = – отсутствие статистически значимых различий.

10. Периоперационное ведение пациентов, которым проводятся операции на уретре

10.1. Восстановление уретры

После любого типа манипуляций на уретре (катетеризация, бужирование, в том числе самостоятельное, ВОУТ) должен пройти период времени, чтобы уретра восстановилась, а стриктура «созрела», прежде чем можно будет выполнить уретропластику. Это позволяет более точно определить истинные границы фиброза во время операции. Если у пациента развиваются тяжелые обструктивные симптомы или задержка мочи, необходимо установить цистостому. Terlecki и соавт. предложили проводить диагностику через два месяца, а уретропластику – через три месяца после манипуляций. Такие интервалы времени основаны на общих принципах заживления раны [561]. Согласно результатам, данного периода времени достаточно для достоверной оценки стриктуры при уретрографии, которая в свою очередь имеет важное значение для выбора оптимального вида уретропластики [561]. Используя данную стратегию, авторы получили сопоставимые результаты с пациентами, которым не проводилось каких-либо манипуляций на уретре [561]. Тем не менее оптимальный интервал времени перед реконструкцией не определен, и следует учитывать выраженность сопутствующей инфекции и воспаления, и при необходимости отложить уретропластику на более длительное время.

Резюме по данным литературы	УД
После любых манипуляций на уретре перед выполнением уретропластики необходим минимальный период в три месяца, чтобы произошло полное восстановление тканей	3

Рекомендации	СР
После любых манипуляций на уретре реконструкцию следует отложить на три месяца	Слабая

10.2. Антибактериальные препараты

Раневая инфекция и ИМВП представляют собой частые послеоперационные осложнения. Инфекция в зоне анастомоза может обуславливать неэффективность уретропластики. Подавляющее большинство реконструктивных урологов выполняют посев мочи за одну-две недели до операции [562]. Посев превосходит общий анализ мочи, который можно не проводить перед операцией [562]. При выявлении инфекции или колонизации рекомендуется назначить антибактериальную терапию. Учитывая планируемое длительное стояние уретрального катетера, общие принципы предполагают по крайней мере попытку подавить колонизацию с помощью предоперационной антибактериальной терапии [562]. Такая тактика соответствует сильным рекомендациям, представленным рабочей группой ЕАУ по урологическим инфекциям:

- перед урологическими вмешательствами с нарушением слизистой оболочки рекомендуется проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии;
- необходимо проводить лечение катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии перед травматичными урологическими вмешательствами.

Интраоперационная антибактериальная профилактика с учетом локальных показателей резистентности эффективна в снижении частоты раневой инфекции и ИМВП [562]. Хотя большинство урологов продолжают антибактериальную терапию до и даже после удаления катетера, отсутствуют данные о том, что такой курс позволяет снизить частоту инфекционных осложнений [562]. В рекомендациях ЕАУ по урологическим инфекциям не приводится доказательств снижения риска ИМВП при назначении антибиотиков после удаления катетера, и нет оснований предполагать, что это не относится к удалению катетера после операций на уретре.

Резюме по данным литературы	УД
Интраоперационная антибактериальная профилактика эффективна в снижении частоты раневой инфекции и ИМВП	4

Рекомендации	СР
При операциях на уретре показана антибактериальная профилактика	Сильная

10.3. Сроки удаления уретрального катетера

После неосложненной ВОУТ длительное сохранение уретрального катетера не дает дополнительного преимущества и его можно удалить в течение 72 часов [563]. При одноэтапной уретропластике и ушивании уретральной пластинки после этапной реконструкции необходимо не допускать экстравазации мочи в зоне анастомоза [564]. С этой целью следует оставлять уретральный катетер или цистостому с уретральным стентом. В отношении материала катетера в проспективном исследовании с недостаточной статистической мощностью, посвященном сравнению силиконовых и латексных катетеров с гидрогелевым покрытием, не выявлено различий в частоте рецидива или времени до рецидива [564]. Как правило, после операции устанавливают уретральный катетер размером от 14 до 20 Ch [565, 566]. Систематическое применение антихолинергических препаратов не снижает частоту непроизвольного выделения мочи параллельно уретральному катетеру [567].

После уретропластики катетер часто оставляют на две-три недели [566, 568]. Через три недели частота экстравазации на уретрографии после различных типов операций составляет 2,2–11,5% [568–571]. В ряде публикаций описано успешное удаление катетера в более ранние сроки. В исследовании резекции с концевым анастомозом при неосложненных стриктурах передней уретры не выявлено различий в частоте экстравазации (6,8 и 4,5%) и рецидива (4,9 и 5,2%) при удалении катетера через одну и две недели соответственно [572]. По данным Poelaert и соавт., частота экстравазации при удалении катетера через ≤ 10 и > 10 дней составила 3,5 и 8,3% для всех типов уретропластики ($n = 219$) ($p = 0,158$) [565]. Следует отметить, что у больных с длительностью катетеризации > 10 дней были более протяженные и сложные стриктуры [565].

Перед удалением катетера важно исключить экстравазацию для профилактики таких осложнений, как периуретральное воспаление, формирование абсцесса и свища [568, 570]. По данным ряда авторов, экстравазация мочи является прогностическим фактором рецидива стриктуры [565, 573], однако в других исследованиях не смогли подтвердить ее прогностическую роль, хотя в них оценивалась экстравазация любой степени (включая небольшую утечку контраста) [570, 571]. Grossgold и соавт. показали, что выраженная экстравазация (длиной $\geq 1,03$ см и шириной $\geq 0,32$ см) связана с более высокой частотой рецидива. Кроме того, длина экстравазации $\geq 1,03$ см была независимым прогностическим фактором рецидива [573]. В случае сохранения выраженной экстравазации следует оставить или повторно установить уретральный катетер и повторить исследование через неделю [568]. Небольшая экстравазация (в виде «язычков пламени»), вероятно, не влияет на отдаленные показатели рецидива, и в таких случаях можно удалять катетер без повторения уретрограммы [570, 573]. В случае сомнений по выраженности экстравазации можно оставить катетер на одну неделю и повторить уретрографию.

Для оценки экстравазации можно выполнить перикатетерную восходящую уретрографию, классическую восходящую уретрографию или МЦУГ [568]. Наиболее физиологичным методом является МЦУГ после удаления катетера, поскольку уретра визуализируется при нормальном давлении и метод позволяет точнее всего диагностировать резидуальное сужение, которое является сильным прогностическим фактором неэффективности уретропластики с использованием трансплантата при стриктурах бульбозного отдела уретры [571]. Напротив, перикатетерная восходящая уретрография связана с супрафизиологическим повышением интрауретрального давления и теоретически более высокой вероятностью ложноположительного результата [568, 573]. Хотя отсутствуют данные о превосходстве одного метода над другими, при высоком риске экстравазации следует выполнять перикатетерную восходящую уретрографию, поскольку в случае положительного результата метод позволяет избежать повторной катетеризации через недавно реконструированный сегмент уретры. Риск экстравазации зависит от сложности уретропластики (например, длина стриктуры > 10 см, тотальная реконструкция уретры) [570, 573]. Наружные клинические признаки плохого заживления раны (формирование абсцесса, расхождение краев) также связаны с высоким риском несостоятельности анастомоза (71,4%) [565]. Если пациент не может осуществить мочеиспускание во время МЦУГ после удаления катетера, следует выполнить восходящую уретрографию [573].

Несмотря на небольшое количество публикаций по уретропластике у транс-мужчин, авторы одного исследования рекомендуют оставлять уретральный катетер на три недели и перед его удалением выполнять перикатетерную восходящую уретрографию [514]. После перинеостомии или первого этапа уретропластики можно удалить катетер через 3–5 дней без выполнения уретрографии [349, 570].

Резюме по данным литературы	УД
Перед удалением катетера после уретропластики важно исключить экстравазацию мочи с помощью уретрографии для профилактики таких осложнений, как периуретральное воспаление, формирование абсцесса или свища	2b
После неосложненной ВОУТ не требуется оставлять уретральный катетер на длительный период времени	3
Пациентам с короткими, неосложненными стриктурами можно удалить уретральный катетер в более ранние сроки	3

Рекомендации	СР
Для исключения экстравазации мочи перед удалением уретрального катетера следует выполнить уретрографию	Сильная
После неосложненной ВОУТ или бужирования можно удалить уретральный катетер через 3 дня	Слабая
Через 7–10 дней после неосложненной уретропластики следует выполнить первую уретрографию, чтобы определиться, можно ли удалить уретральный катетер, особенно если пациент плохо его переносит	Слабая

11. Наблюдение

11.1. Показания для наблюдения после операций на уретре

Цели наблюдения включают выявление и коррекцию осложнений, а также диагностику рецидива. Как и для любой операции, при кратко- или среднесрочном наблюдении после уретропластики у части пациентов развиваются осложнения, частота которых составляет около 38% для пластики бульбозного отдела уретры [322] и 54% для уретропластики передней уретры [574]. Большинство осложнений (92%) имеют I или II степень по шкале Clavien [322]. Хотя уретропластика имеет самые высокие показатели эффективности при стриктурах уретры, у ряда больных развивается рецидив [326]. Подробная информация по результатам лечения стриктур каждого сегмента уретры представлена в соответствующих разделах настоящих рекомендаций.

Резюме по данным литературы	УД
После уретропластики частота рецидива стриктуры может варьировать и зависит от характеристик стриктуры и техники уретропластики	3

Рекомендации	СР
Всем пациентам после уретропластики показано наблюдение	Сильная

11.2. Критерии эффективности уретропластики

Стандартное «академическое» определение успешной уретропластики заключается в «отсутствии каких-либо вмешательств по поводу рецидивной стриктуры» [575]. Хотя оно широко применяется [307, 322], его проблемой остается игнорирование бессимптомных или даже симптоматических рецидивов у пациентов, которые отказываются от дальнейших операций [575]. Кроме того, имеются разные мнения о том, что считается вмешательством, поскольку ряд авторов допускают проведение эндоскопического лечения, считая неэффективностью только необходимость выполнения повторной уретропластики [308].

Более объективным определением успешной операции является «анатомическая эффективность», определяемая как «нормальный просвет уретры при восходящей уретрографии или цистоскопии, вне зависимости от симптомов пациента». Согласно этому определению, ряд специалистов считают рецидивом стриктуры или анатомической неэффективностью сужение просвета, при котором невозможно провести без сопротивления гибкий цистоскоп 16 Ch [143, 576]. Это определение более строгое, поскольку до 35% рецидивов после уретропластики при стриктурах бульбозного отдела, выявленных при цистоскопии, остаются бессимптомными, и они попадают под критерии «успешной операции», если полагаться на «отсутствие необходимости в дальнейшем лечении» [143]. Другие авторы подразумевают под цистоскопическим рецидивом любое сужение, определяемое при цистоскопии, даже если оно имеет размер >17 Ch [141]. Не при всех анатомически рецидивных стриктурах требуется дальнейшее лечение [575]. Оно показано только в тех случаях, когда анатомический рецидив связан с появлением симптомов, большим объемом остаточной мочи или диаметр уретры составляет <14 Ch, даже если рецидивная стриктура протекает бессимптомно [575].

За последние десять лет оценка результатов уретральной хирургии сдвинулась в сторону критериев эффективности, сообщаемых пациентами. Целью любого вмешательства на уретре является восстановление нормального мочеиспускания и поддержание качества жизни [577] или минимизация симптомов, снижение нетрудоспособности и улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, за счет улучшения мочеиспускания [578]. Даже если хирург создал широкую и проходимую уретру, если у пациента сохраняется боль, сексуальная дисфункция или отсутствует субъективное улучшение функции мочеиспускания, он не будет считать операцию успешной [575]. При многофакторном анализе, включающем исходы, сообщаемые пациентами, и клинические параметры, не показано, что результаты УФМ в значительной степени влияют на удовлетворенность лечением [579]. По данным Kessler и соавт., только 78,3% пациентов с клинически эффективной операцией (очень) удовлетворены результатом. Разочарование связано с искривлением и укорочением полового члена, ухудшением эректильной функции и расстройствами в половой жизни [580]. Напротив, 80% больных с клинически неудачной операцией были (очень) удовлетворены результатом [580]. Вне зависимости от анатомической эффективности уретропластики, послеоперационная боль, сексуальная дисфункция и сохранение СНМ являются независимыми прогностическими факторами неудовлетворенности результатами лечения [579]. Улучшение функции мочеиспускания (показателя шкалы IPSS) не является прогностическим фактором удовлетворенности пациента после операции [581]. При многофакторном анализе, включающем PROM и клинические параметры, показано, что самые сильные прогностические факторы неудовлетворенности пациента после операции включают сохранение расстройств мочеиспускания (слабая струя), боль в органах мочеполовой системы и нарушение сексуальной функции, после поправки на рецидив стриктуры и возраст [579]. Кроме того, укорочение полового члена (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,39–3,69) и хорды (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,44–4,19) также являются независимыми предикторами неудовлетворенности пациента [581] (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Прогностические факторы неудовлетворенности пациента после операций на уретре

Прогностический фактор/симптомы	Размер эффекта	Авторы
Слабая/очень слабая струя мочи	<0,001	Kessler T.M. и соавт., J Urol 2002 [580]
Искривление полового члена	0,001	
Укорочение полового члена	0,001	
Ухудшение эректильной функции	0,001	
Расстройства половой жизни	<0,001	
Изменение сексуальной активности	ОШ 4,36 (1,54–12,37)*	Bertrand L.A. и соавт., J Urol 2016 [579]
Уверенность в эрекции (SHIM)	ОШ 1,53 (1,12–2,07)*	
Невозможность совершить эякуляцию (MSHQ)	ОШ 1,52 (1,15–2,01)*	
Боль в уретре	ОШ 1,71 (1,05–2,77)*	
Боль в мочевом пузыре	ОШ 2,74 (1,12–6,69)*	
Натуживание при мочеиспускании (CLSS)	ОШ 3,23 (1,74–6,01)*	
Задержка в начале мочеиспускания (IPSS)	ОШ 2,01 (1,29–3,13)*	
Качество жизни по шкале IPSS	ОШ 1,96 (1,42–2,72)*	
Гематурия	10	Maciejewski C.C. и соавт., Urology 2017 [581]
Экстравазация мочи	9,1	

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

SHIM = Sexual Health Inventory for Men; MSHQ = Male Sexual Health Questionnaire;

CLSS = Core Lower Urinary Tract Symptom Score; IPSS = International Prostate Symptoms Score.

Из-за сильных различий между оценкой результатов хирургом и пациентом для наблюдения после уретропластики разработаны PROM [158, 578]. Комплексный подход к оценке результатов уретральной хирургии включает определение анатомической, эндоскопической и описываемой пациентом эффективности [324, 575]. Рабочая группа предлагает в клинической практике использовать функциональное определение эффективности, а именно «отсутствие симптомов и/или необходимости дальнейшего лечения».

Сбор стандартизированных данных, включающих субъективную оценку пациентом симптомов и объективный анатомический результат, можно проводить только с академической целью, чтобы сравнивать результаты различных реконструктивных хирургов и центров. При оценке результатов уретропластики следует оценивать и описывать объективные и субъективные показатели (по отдельности) [575].

11.3. Наблюдение после операций на уретре

11.3.1. Методы диагностики для наблюдения

11.3.1.1. Калибровка уретры

Различие между калибровкой и бужированием уретры в большой степени субъективное, поскольку во время калибровки можно разбуживать мягкие стриктуры [582]; по этой причине ее следует проводить с осторожностью. С этой целью необходимо использовать специализированные калибровочные бужи, а не металлические.

11.3.1.2. Уретроцистоскопия во время наблюдения после операций на уретре

Уретроцистоскопия считается самым точным методом для подтверждения или исключения рецидива стриктуры [141, 583], поскольку у 35% пациентов с рецидивом отсутствуют симптомы [143]. Кроме того, цистоскоп позволяет калибровать суженный просвет, поскольку чаще всего используются эндоскопы размером 15,7 Ch (диаметр 5 мм) или 17,3 Ch (диаметр 5,5 мм) [583]. Уретроцистоскопия позволяет дифференцировать рецидив в виде диафрагмы/заслонки, при которых эффективны простые манипуляции, и рубцовую стриктуру, требующую повторного вмешательства или уретропластики [584]. Эндоскопическая оценка через три месяца после уретропластики передней уретры позволяет прогнозировать риск хирургического лечения в течение года. По сравнению с отсутствием изменений отношение рисков повторной операции при большом размере уретры (>17 Ch) составляет 3,1 (1,35–7,29) по сравнению с 23,7 (12,44–45,15) при размере уретры <17 Ch, после поправки на возраст, длину, локализацию и этиологию стриктуры [141]. Основной проблемой при использовании уретроцистоскопии для рутинного наблюдения является низкая комплаентность, поскольку всего 54% больных соглашались на эндоскопический осмотр в течение года после уретропластики, даже если она входит в протокол исследования [143].

11.3.1.3. Восходящая уретрография и микционная цистоуретрография

Восходящая уретрография в комбинации с МЦУГ часто применяются при подозрении на рецидив [585, 586] или в рамках рутинного протокола для послеоперационной оценки проходимости уретры [587, 588].

11.3.1.4. Ультразвуковое исследование уретры – соноуретрография

Соноуретрографию редко применяют при наблюдении пациентов после операции, хотя она является достоверным методом диагностики рецидива стриктуры [585].

11.3.2. Скрининговые инструменты для наблюдения после операций на уретре

Эти инструменты используются при подозрении на рецидив стриктуры и необходимости дообследования (см. раздел 5 «Диагностика»).

11.3.2.1. Анализ скорости мочеиспускания

Определение Qмакс является самым частым скрининговым инструментом. Для подтверждения рецидива или показаний к дообследованию предложены различные пороговые показатели, например 15 или 12 мл/сек [587]. При этом точного показателя не описано, поскольку у 19% больных с Qмакс <14 мл/сек уретра проходима и позволяет провести цистоскоп 15 Ch [144]. На скорость мочеиспускания могут влиять ошибки оператора, ДПО/СНМ, дисфункция мочевого пузыря и различия во вместимости мочевого пузыря. Другим ограничением УФМ является требование к минимальному объему мочеиспускания (125–150 мл), чтобы получить достоверные результаты, прогнозирующие отклонения от нормы [582]. Даже в контролируемых условиях всего у 31% пациентов удается получить адекватную до- и послеоперационную УФМ [588]. Другим вариантом является сравнение до- и послеоперационной Qмакс – различие 10 мл/сек и менее представляет собой достоверный скрининговый показатель рецидива (чувствительность 92%, специфичность 78%). Этот критерий имеет сильную воспроизводимость (R = 0,52) [588]. Следует отметить, что улучшение мочеиспускания после уретропластики значительно отличается в зависимости от возрастной группы. Среднее изменение скорости у пациентов старше 65 лет составляет менее 10 мл/сек, возможно вследствие ДПО и/или дисфункции мочевого пузыря [589]. Другим оцениваемым параметром является форма кривой, которая может быть плоской (обструктивной) или в виде колокола [590]. Чувствительность обструктивной формы кривой в прогнозировании рецидивной стриктуры составляет 93%, а чувствительность и отрицательная прогностическая ценность симптомов в комбинации обструктивного типа кривой – по 99% [590].

11.3.2.2. Измерение объема остаточной мочи при ультразвуковом исследовании

Объем остаточной мочи у пациентов с рецидивными стриктурами выше, чем при отсутствии рецидива [585]. Следует отметить, что на объем остаточной мочи влияют асцит, дивертикулы мочевого пузыря и/или плохая функция мочевого пузыря [582]. В ряде исследований описана неубедительная

корреляция объема остаточной мочи с обструкцией при наличии ДПО. Измерение объема остаточной мочи на УЗИ зависит от оператора и имеет сильные различия между исследователями. В сочетании с другими методами (УФМ, шкала IPSS, соноуретрография) объем остаточной мочи имеет хорошую прогностическую точность [585], но в настоящее время отсутствуют данные о его использовании в качестве самостоятельного показателя для диагностики рецидива стриктуры [591].

11.3.2.3. Шкалы симптомов

Хотя шкала IPSS разработана для оценки ДПО, после успешной уретропластики наблюдается улучшение показателя, и описана его обратная корреляция с Qмакс [581, 582]. После операции среднее улучшение показателя составляет -11 баллов (от -19 до -5) [589].

Таблица 11.2. Изменение показателя шкалы IPSS после уретропластики

Автор	n	Средний исходный показатель	Средний послеоперационный показатель	Изменение	Статистическая значимость
Morey A.F. и соавт., 1998 [592]	50	26,9	4,4	Не описано	p <0,0001
DeLong J. и соавт., 2013 [589]	110	Не описано	Не описано	-11 (межквартильный размах: -19–(-5))	p <0,001
Maciejewski C.C. и соавт., 2017 [581]	94	18,7 (±9)	5,8 (±5)	Не описано	p <0,0001

Для диагностики рецидива можно использовать комбинацию шкалы IPSS и Qмакс. Пороговый показатель шкалы 10 баллов в сочетании с Qмакс >15 мл/сек позволяет отказаться от инвазивных исследований у 34% пациентов, поскольку будет пропущено всего 4,3% стриктур с диаметром уретры <14 Ch, а пороговый показатель шкалы 15 баллов в сочетании с Qмакс >15 мл/сек – в 37% случаев, при этом будет пропущено 6% стриктур (±14 Ch) [593].

Для диагностики рецидивных стриктур также используется шкала Visual Prostate Symptom Score (VPSS), которая позволяет сократить время на заполнение по сравнению со шкалой IPSS, особенно у неграмотных пациентов или больных с низким уровнем образования. Показатель шкалы VPSS имеет хорошую корреляцию со шкалой IPSS, Qмакс и диаметром уретры. Отрицательная прогностическая ценность показателя шкалы VPSS >8 баллов в сочетании с Qмакс <15 мл/сек в диагностике рецидивных стриктур уретры составляет 89%, а положительная – 87% [594]. По данным отдельного вопроса шкалы USS-PROM, постмиктурическое подкапывание до операции определяется у 73% пациентов по сравнению с 40% после пластики стриктур передней уретры. У 6,3% больных оно появляется только после операции. Локализация стриктуры и тип уретропластики не влияют на появление постмиктурического подкапывания [148].

11.3.3. Оценка качества жизни, включая болезнь-специфические опросники

Стриктура уретры влияет на качество жизни, оцениваемое по опроснику EQ-5D-3L. У 29% пациентов имеются тревожность и депрессия. Они появляются у 10% больных после операции, и к прогностическим факторам относят снижение сексуальной функции и плохое описываемое состояние здоровья [595]. Рекомендуются оценивать качество жизни, связанное с заболеванием [596]. Хотя шкала USS-PROM позволяет определить эффективность пластики стриктур передней уретры [578], ее критикуют, поскольку по ряду общих вопросов качество жизни не улучшается даже после успешной уретропластики, поскольку они не специфичны для заболевания [597]. Североамериканской объединенной группой разработана и валидирована другая версия PROM, включающая вопросы по влиянию стриктуры уретры на сексуальную функцию [159]. При каждом обращении пациента следует заполнять опросники PROM для оценки функциональной эффективности, поскольку показатели могут со временем улучшаться.

Опросник Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS) используют для оценки боли в мочевом пузыре, половом члене/уретре и промежности/мошонке. После уретропластики наблюдается улучшение по большинству показателей, но до 29% пациентов отмечают усиление боли в промежности [598].

Если сексуальная функция не входит в PROM, ее необходимо оценивать с помощью валидированных опросников. Кроме того, для определения эректильной и эякуляторной функции после уретропластики также применяют Международный индекс эректильной функции (МИЭФ), SHIM, O'Leary Brief Male Sexual Function Inventory (BMFSI), SLQQ (Sexual Life Quality Questionnaire) и Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ). Другие невалидированные инструменты включают Post-Urethroplasty Sexual Questionnaire (PUSQ) [599] или специфический опросник по внешнему виду половых органов (длина, искривление) или их чувствительности [600].

Резюме по данным литературы	УД
Восходящая уретрография и уретроцистоскопия позволяют подтвердить анатомическую эффективность уретропластики	2a
Наблюдаются значительные различия между объективными и субъективными результатами уретропластики. Опросники PROM представляют собой специфический инструмент оценки субъективных результатов и удовлетворенности пациента после уретропластики	2a
Валидированные опросники позволяют оценить влияние операций на уретре на сексуальную функцию	2a

Рекомендации	СР
Для оценки анатомической эффективности уретропластики необходимо проводить цистоскопию или восходящую уретрографию	Слабая
Для оценки субъективных результатов и удовлетворенности пациента можно использовать опросники PROM	Сильная
Для оценки сексуальной функции после хирургического лечения стриктур уретры необходимо использовать валидированные опросники	Сильная

11.4. Оптимальный интервал наблюдения после операций на уретре

Оптимальная стратегия наблюдения позволяет оценить анатомические и функциональные результаты для определения эффективности хирургического лечения, при этом избегая избыточных инвазивных методов, которые приводят к ненужным расходам, дискомфорту, тревожности и рискам [575]. Через 3 месяца после пластики стриктур передней уретры в 21% случаев у больных с рецидивом имеются клинические проявления, и он подтверждается при цистоскопии [601], а через 1 год – у 96% [584]. Факторы риска раннего рецидива включают склерозирующий лишай, пожилой возраст, длину стриктуры и использование кожных трансплантатов [601].

11.5. Длительность наблюдения после операций на уретре

Медиана времени до рецидива после пластики стриктур бульбозного отдела уретры составляет около 10 месяцев [328]. В сериях наблюдений от 55,4% [601] до 96% [584, 587] всех рецидивов диагностированы в течение первого года. В 23% случаев рецидив выявляется на втором году наблюдения, но далее пропорция рецидивов снижается [326]. С другой стороны, в исследованиях подчеркивается роль длительности наблюдения в качестве прогностического фактора рецидива после пластики стриктур бульбозного отдела уретры [326, 603]. Поздние рецидивы в сроки более пяти лет после уретропластики встречаются в 15% случаев [144, 326]. Они развиваются преимущественно после аутоментационной уретропластики, особенно при использовании кожных трансплантатов [586]. Необходимо рекомендовать пациентам обращаться для обследования в случае появления симптомов рецидива в отдаленном периоде [603].

11.6. Стратификация наблюдения после операций на уретре по риску

Самые высокие расходы на наблюдение после уретропластики приходятся на первый год наблюдения [602]. По данным литературного обзора, его стоимость составляет от 205 до 1784 долларов. Расходы выше после пластики стриктур задней уретры [602]. Поскольку риск рецидива и осложнений зависит от типа стриктуры и техники уретропластики, предложены различные схемы наблюдения, экономическая целесообразность которых подтверждена в США. Они позволяют уменьшить расходы в течение пяти лет на 85% [576]:

- уретропластики с низким риском рецидива (резекция с концевым анастомозом у пациентов без ЛТ, гипоспадии или склерозирующего лишая в анамнезе). Наблюдение может включать оценку симптомов с помощью опросника IPSS каждые 3 месяца в течение года и далее ежегодно;
- уретропластика со стандартным риском рецидива (с использованием трансплантатов, лоскутов и/или после ЛТ, пластики гипоспадии и/или у пациентов со склерозирующим лишаем). УФМ следует проводить в сочетании с оценкой симптомов с помощью опросника IPSS каждые 3 месяца в течение года, далее ежегодно. Кроме того, через 3 и 12 месяцев рекомендуется выполнять восходящую уретрографию. По этому протоколу уретроцистоскопия проводится только по показаниям [576]. Другой протокол наблюдения включает уретроцистоскопию или восходящую уретрографию/МЦУГ через 3 месяца после операции, чтобы исключить ранний рецидив, особенно при использовании трансплантата. При подтверждении хорошего анатомического результата, данные УФМ и опросников через 3 месяца рассматриваются в качестве новых исходных показателей. После этого можно безопасно проводить наблюдение с помощью неинвазивных методов (оценка Qмакс и формы кривой на УФМ, опросники). В случае ухудшения результатов показано выполнение уретроцистоскопии [591].

Недавно предложен протокол, включающий также оценку СНМ, сексуальной функции (эректильной и эякуляторной) и боли в нижних мочевыводящих путях, которые необходимо сравнить с исходными данными, в том числе PROM [575]. Цистоскопию и УФМ следует выполнить через 3–6 месяцев после операции, и результаты УФМ рассматриваются в качестве новых исходных показателей для последующего сравнения. При снижении Q_{макс} или Q_{ср} на 25–30% показана цистоскопия для исключения анатомического рецидива, даже при отсутствии симптомов [575]. По усмотрению хирурга может быть выполнена цистоскопия через 12–15 месяцев, в зависимости от группы риска, определяемой по трем аспектам: факторы высокого риска, признаки частичного сужения уретры через 3 месяца, хирурги с небольшим опытом [575].

Резюме по данным литературы	УД
Самый высокий процент рецидивов наблюдается в течение первых 12 месяцев после уретропластики	2а
Адаптированный по риску протокол наблюдения выглядит экономически целесообразным и безопасным	3

Рекомендации	СР
Рутинное наблюдение после уретропластики проводится в течение не менее одного года	Сильная
Схема наблюдения зависит от риска рецидива	Слабая

11.7. Протокол наблюдения после уретропластики

11.7.1. Операции с низким риском рецидива

Анастомотическая уретропластика при стриктурах бульбозного/(бульбозно-) мембранозного отдела уретры при отсутствии в анамнезе ЛТ, гипоспадии или признаков ксеротического баланита/склерозирующего лишая.

Таблица 11.3. Протокол наблюдения после уретропластики при низком риске рецидива

Метод	3 месяца	12 месяцев	24 месяца
УФМ	+	+	+
Исходы, сообщаемые пациентами (включая сексуальную функцию)	+	+	+
Анатомическая оценка (уретроцистоскопия/восходящая уретрография/МЦУГ)	+	On indication	On indication

* Наблюдение можно прекратить через два года, однако пациент должен обращаться при ухудшении симптомов. В академических центрах могут проводить более длительное наблюдение в научных целях.

** Рабочая группа предлагает выполнять анатомическую оценку через 3 месяца.

11.7.2. Варианты хирургического лечения при стандартном риске рецидива

- Анастомотическая уретропластика при стриктурах бульбозного отдела уретры у пациентов с ЛТ, гипоспадией в анамнезе или признаками склерозирующего лишая.
- Уретропластика при стриктурах пенильного отдела уретры.
- Уретропластика при стриктурах задней уретры нетравматической этиологии.
- Заместительная уретропластика трансплантатом и/или лоскутом.

Таблица 11.4. Протокол наблюдения после уретропластики при стандартном риске рецидива

Метод	3 месяца	12 месяцев	24 месяца	5 лет*
УФМ	+	+	+	+
Исходы, сообщаемые пациентами (включая сексуальную функцию)	+	+	+	+
Анатомическая оценка (уретроцистоскопия/восходящая уретрография/МЦУГ)	+	+	+	По показаниям

* Наблюдение можно прекратить через два года, однако пациент должен обращаться при ухудшении симптомов. После уретропластики стриктур пенильного отдела и заместительной уретропластики требуется более длительное наблюдение. В академических центрах могут проводить более длительное наблюдение в научных целях.

** Рабочая группа предлагает выполнять анатомическую оценку через 3 месяца.

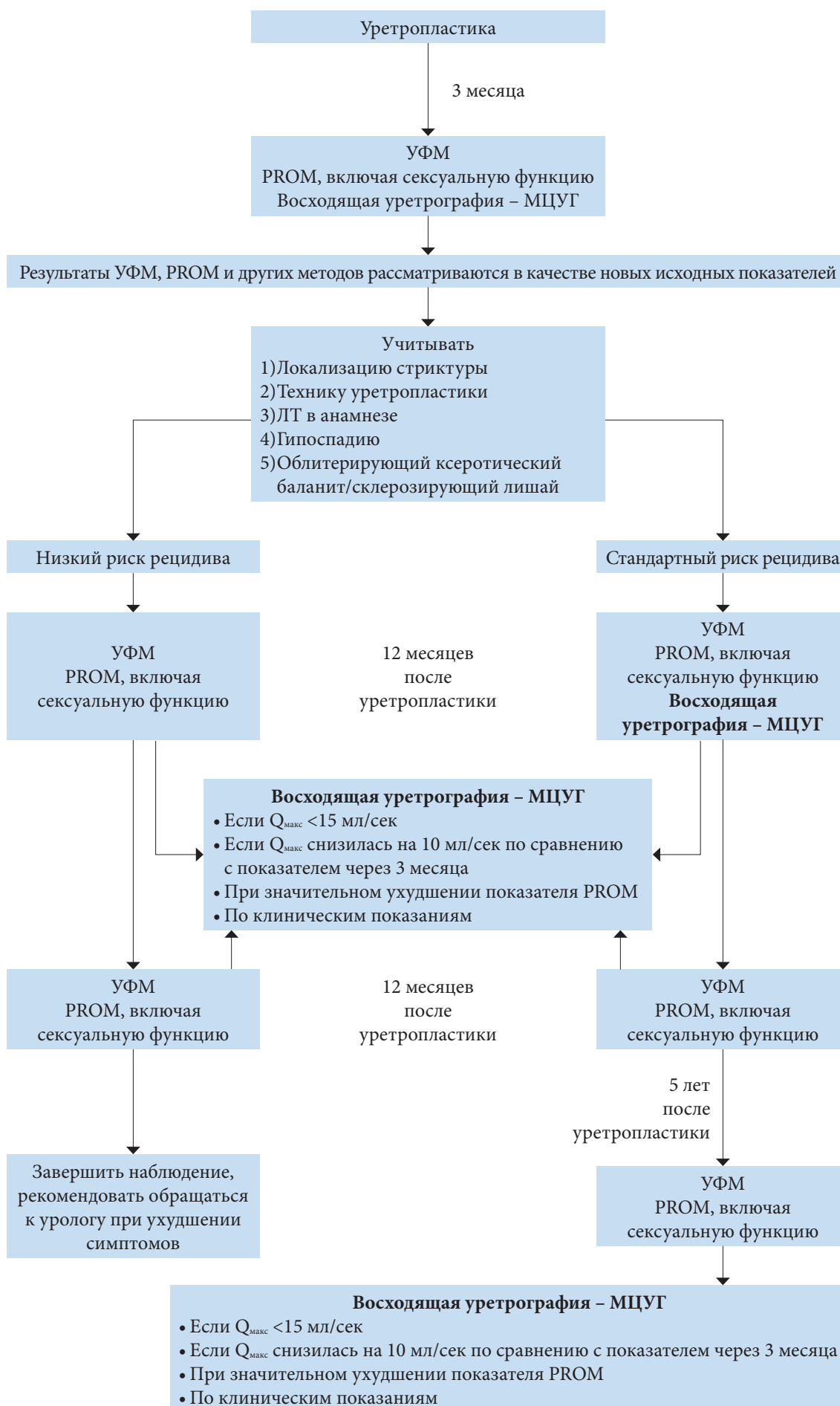


Рис. 11.1. Наблюдение после уретропластики

12. Литература

1. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
2. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
3. Philips, C.B. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). 2014:Updated Jeremy Howick March 2009.
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine- levels-of-evidence-march-2009>
4. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
5. Hoebeke, P., et al. [Principles of wound healing as applied to urethra surgery]. *Ann Urol (Paris)*, 1993. 27: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8239546/>
6. Esperto, F., et al. What is the role of single-stage oral mucosa graft urethroplasty in the surgical management of lichen sclerosus-related stricture disease in men? A systematic review. *World J Urol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34448008/>
7. Barratt, R., et al. Free Graft Augmentation Urethroplasty for Bulbar Urethral Strictures: Which Technique Is Best? A Systematic Review. *Eur Urol*, 2021. 80: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33875306/>
8. Lumen, N., et al. European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture Disease (Part 1): Management of Male Urethral Stricture Disease. *Eur Urol*, 2021. 80: 190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34059397/>
9. Campos-Juanatey, F., et al. European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture Disease (Part 2): Diagnosis, Perioperative Management, and Follow-up in Males. *Eur Urol*, 2021. 80: 201.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34103180/>
10. Riechardt, S., et al. European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture Disease Part 3: Management of Strictures in Females and Transgender Patients. *Eur Urol Focus*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34393082/>
11. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. *BJU Int*, 2011. 108: 310.
12. Latini, J.M., et al. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*, 2014. 83: S1.
13. Smith, A.L., et al. Female urethral strictures: successful management with long-term clean intermittent catheterization after urethral dilatation. *BJU Int*, 2006. 98: 96.
14. Osman, N.I., et al. A systematic review of surgical techniques used in the treatment of female urethral stricture. *Eur Urol*, 2013. 64: 965.
15. Singh, M., et al. Dorsal onlay vaginal graft urethroplasty for female urethral stricture. *Indian J Urol*, 2013. 29: 124.
16. Montorsi, F., et al. Vestibular flap urethroplasty for strictures of the female urethra. Impact on symptoms and flow patterns. *Urol Int*, 2002. 69: 12.
17. Alwaal, A., et al. Epidemiology of urethral strictures. *Transl Androl Urol*, 2014. 3: 209.
18. Palminteri, E., et al. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology*, 2013. 81: 191.
19. Groutz, A., et al. Bladder outlet obstruction in women: definition and characteristics. *Neurourol Urodyn*, 2000. 19: 213. URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022 79
20. Chuang, F.C., et al. Lower Urinary Tract Symptoms and Video-Urodynamic Characteristics of Women with Clinically Unsuspected Bladder Outlet Obstruction. *Low Urin Tract Symptoms*, 2013. 5: 23.
21. Malde, S., et al. Female bladder outlet obstruction: Common symptoms masking an uncommon cause. *Low Urin Tract Symptoms*, 2019. 11: 72.
22. Nitti, V.W., et al. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol*, 1999. 161: 1535.
23. Kuo, H.C. Videourodynamic characteristics and lower urinary tract symptoms of female bladder outlet obstruction. *Urology*, 2005. 66: 1005.
24. Santucci, R.A., et al. Office dilation of the female urethra: a quality of care problem in the field of urology. *J Urol*, 2008. 180: 2068.
25. Vetterlein, M.W., et al. Anterior Urethral Strictures in Children: Disease Etiology and Comparative Effectiveness of Endoscopic Treatment vs. Open Surgical Reconstruction. *Front Pediatr*, 2019. 7.
26. Snodgrass, W.T., et al. Management of Urethral Strictures After Hypospadias Repair. *Urol Clin North Am*, 2017. 44: 105.

27. Stein, D.M., et al. A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location. *BJU Int*, 2013. 112: 830.
28. Dielubanza, E.J., et al. Distal urethroplasty for fossa navicularis and meatal strictures. *Transl Androl Urol*, 2014. 3: 163.
29. Mangera, A., et al. Urethral stricture disease. *Surgery (Oxford)*, 2011. 29: 272.
30. Daneshvar, M., et al. Surgical Management of Fossa Navicularis and Distal Urethral Strictures. *Curr Urol Rep*, 2018. 19: 43.
31. Tonkin, J.B., et al. Management of distal anterior urethral strictures. *Nat Rev Urol*, 2009. 6: 533.
32. Santucci, R.A. Urethral Complications After Transgender Phalloplasty: Strategies to Treat Them and Minimize Their Occurrence. *Clin Anat*, 2018. 31: 187.
33. Dreher, P.C., et al. Complications of the neovagina in male-to-female transgender surgery: A systematic review and meta-analysis with discussion of management. *Clin Anat*, 2018. 31: 191.
34. Bertrand, L.A., et al. Lower urinary tract pain and anterior urethral stricture disease: prevalence and effects of urethral reconstruction. *J Urol*, 2015. 193: 184.
35. Lubahn, J.D., et al. Poor quality of life in patients with urethral stricture treated with intermittent selfdilation. *J Urol*, 2014. 191: 143.
36. Greenwell, T.J., et al. Repeat urethrotomy and dilation for the treatment of urethral stricture are neither clinically effective nor cost-effective. *J Urol*, 2004. 172: 275.
37. Santucci, R.A., et al. Male urethral stricture disease. *J Urol*, 2007. 177: 1667.
38. Lumen, N., et al. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *J Urol*, 2009. 182: 983.
39. Lazzeri, M.S., et al. Incidence, Causes, and Complications of Urethral Stricture Disease. *Eur Urol Suppl*, 2016. 15: 2.
40. Heyns, C., et al. A. Etiology of male urethral strictures-Evaluation of temporal changes at a single center, and review of the literature. *African J Urol*, 2012. 18: 4.
41. Depasquale, I., et al. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int*, 2000. 86: 459. 80 URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022
42. Regauer, S. Immune dysregulation in lichen sclerosis. *Eur J Cell Biol*, 2005. 84: 273.
43. Mallon, E., et al. Circumcision and genital dermatoses. *Arch Dermatol*, 2000. 136: 350.
44. Hofer, M.D., et al. Lichen sclerosis in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking. *World J Urol*, 2014. 32: 105.
45. Erickson, B.A., et al. Understanding the Relationship between Chronic Systemic Disease and Lichen Sclerosis Urethral Strictures. *J Urol*, 2016. 195: 363.
46. Bjekic, M., et al. Risk factors for genital lichen sclerosis in men. *Br J Dermatol*, 2011. 164: 325.
47. Falcone, M., et al. Current Management of Penile Fracture: An Up-to-Date Systematic Review. *Sex Med Rev*, 2018. 6: 253.
48. Barratt, R.C., et al. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: S29.
49. Tausch, T.J., et al. Gunshot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive armamentarium. *J Urol*, 2007. 178: 1346.
50. Fenton, A.S., et al. Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. *Urology*, 2005. 65: 1055.
51. Sunay, M., et al. Single-institution outcomes of open reconstruction techniques for management of pediatric and adolescent post-traumatic urethral strictures. *Urology*, 2011. 77: 706.
52. Hollingsworth, J.M., et al. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013. 159: 401.
53. Davis, N.F., et al. Long-term outcomes of urethral catheterisation injuries: a prospective multiinstitutional study. *World J Urol*, 2020. 38: 473.
54. Kashefi, C., et al. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. *J Urol*, 2008. 179: 2254.
55. Davis, N.F., et al. Incidence, Cost, Complications and Clinical Outcomes of Iatrogenic Urethral Catheterization Injuries: A Prospective Multi-Institutional Study. *J Urol*, 2016. 196: 1473.
56. Daneshgari, F., et al. Evidence-based multidisciplinary practice: improving the safety and standards of male bladder catheterization. *Medsurg Nurs*, 2002. 11: 236.
57. Ghaffary, C., et al. A practical approach to difficult urinary catheterizations. *Curr Urol Rep*, 2013. 14: 565.
58. Davoodian, P., et al. Inappropriate use of urinary catheters and its common complications in different hospital wards. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012. 23: 63.
59. Fernandez-Ruiz, M., et al. Inappropriate use of urinary catheters in patients admitted to medical wards in a university hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2013. 31: 523.
60. Fakhri, M.G., et al. Effect of establishing guidelines on appropriate urinary catheter placement. *Acad Emerg Med*, 2010. 17: 337.

61. Fakih, M.G., et al. Avoiding potential harm by improving appropriateness of urinary catheter use in 18 emergency departments. *Ann Emerg Med*, 2014. 63: 761.
62. Shimoni, Z., et al. Will more restrictive indications decrease rates of urinary catheterisation? An historical comparative study. *BMJ Open*, 2012. 2: e000473. URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022 81
63. Thomas, A.Z., et al. Avoidable iatrogenic complications of urethral catheterization and inadequate intern training in a tertiary-care teaching hospital. *BJU Int*, 2009. 104: 1109.
64. Manalo, M., Jr., et al. Medical interns' knowledge and training regarding urethral catheter insertion and insertion-related urethral injury in male patients. *BMC Med Educ*, 2011. 11: 73.
65. Davis, N.F., et al. Preventing Urethral Trauma from Inadvertent Inflation of Catheter Balloon in the Urethra during Catheterization: Evaluation of a Novel Safety Syringe after Correlating Trauma with Urethral Distension and Catheter Balloon Pressure. *J Urol*, 2015. 194: 1138.
66. Davis, N.F., et al. Clinical Evaluation of a Safety-device to Prevent Urinary Catheter Inflation Related Injuries. *Urology*, 2018. 115: 179.
67. Bugeja, S., et al. A new urethral catheterisation device (UCD) to manage difficult urethral catheterisation. *World J Urol*, 2019. 37: 595.
68. Yuminaga, Y., et al. Multi-centre, prospective evaluation of the Seldinger technique for difficult male urethral catheter insertions by non-urology trained doctors. *BJU Int*, 2017. 120 Suppl 3: 21.
69. Yuruk, E., et al. Catheter dwell time and diameter affect the recurrence rates after internal urethrotomy. *Turk J Urol*, 2016. 42: 184.
70. Liss, M.A., et al. Preventing perioperative complications of robotic-assisted radical prostatectomy. *Urology*, 2013. 81: 319.
71. Ferrie, B.G., et al. Comparison of silicone and latex catheters in the development of urethral stricture after cardiac surgery. *Br J Urol*, 1986. 58: 549.
72. Nacey, J.N., et al. Catheter-induced urethritis: a comparison between latex and silicone catheters in a prospective clinical trial. *Br J Urol*, 1985. 57: 325.
73. Lam, T.B., et al. Types of indwelling urethral catheters for short-term catheterisation in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: CD004013.
74. Robertson, G.S., et al. Effect of catheter material on the incidence of urethral strictures. *Br J Urol*, 1991. 68: 612.
75. Goodwin, M.I., et al. Meatal strictures after transurethral prostatectomy using latex or polyvinyl chloride three-way catheters. *Ann R Coll Surg Engl*, 1990. 72: 125.
76. Hart, A.J., et al. Incidence of urethral stricture after transurethral resection of prostate. Effects of urinary infection, urethral flora, and catheter material and size. *Urology*, 1981. 18: 588.
77. Lawrence, E.L., et al. Materials for urinary catheters: a review of their history and development in the UK. *Med Eng Phys*, 2005. 27: 443.
78. Cornu, J.N., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol*, 2015. 67: 1066.
79. Chen, M.L., et al. Urethral Strictures and Stenoses Caused by Prostate Therapy. *Rev Urol*, 2016. 18: 90.
80. Michielsen, D.P., et al. Urethral strictures and bipolar transurethral resection in saline of the prostate: fact or fiction? *J Endourol*, 2010. 24: 1333.
81. Balbay, M.D., et al. Development of urethral stricture after transurethral prostatectomy: a retrospective study. *Int Urol Nephrol*, 1992. 24: 49. 82 URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022
82. Rassweiler, J., et al. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol*, 2006. 50: 969.
83. Robinson, H.P., et al. Postoperative contracture of the vesical neck. II. Experimental production of contractures in dogs: transurethral series. *J Urol*, 1962. 87: 610.
84. Lumen, N., et al. Challenging non-traumatic posterior urethral strictures treated with urethroplasty: a preliminary report. *Int Braz J Urol*, 2009. 35: 442.
85. Doluoglu, O.G., et al. Impact of asymptomatic prostatitis on re-operations due to urethral stricture or bladder neck contracture developed after TUR-P. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1085.
86. Tao, H., et al. Analysis of risk factors leading to postoperative urethral stricture and bladder neck contracture following transurethral resection of prostate. *Int Braz J Urol*, 2016. 42: 302.
87. Tan, G.H., et al. Urethral strictures after bipolar transurethral resection of prostate may be linked to slow resection rate. *Investig Clin Urol*, 2017. 58: 186.
88. Gunes, M., et al. Does resectoscope size play a role in formation of urethral stricture following transurethral prostate resection? *Int Braz J Urol*, 2015. 41: 744.
89. Park, J.K., et al. Is warm temperature necessary to prevent urethral stricture in combined transurethral resection and vaporization of prostate? *Urology*, 2009. 74: 125.

90. Varkarakis, J., et al. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up. *Prostate*, 2004. 58: 248.
91. Lee, Y.H., et al. Comprehensive study of bladder neck contracture after transurethral resection of prostate. *Urology*, 2005. 65: 498.
92. Lan, Y., et al. Thulium (Tm:YAG) laser vaporesction of prostate and bipolar transurethral resection of prostate in patients with benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 2018. 33: 1411.
93. Sciarra, A., et al. Use of cyclooxygenase-2 inhibitor for prevention of urethral strictures secondary to transurethral resection of the prostate. *Urology*, 2005. 66: 1218.
94. Bailey, M.J., et al. The role of internal urethrotomy in the prevention of urethral stricture following transurethral resection of prostate. *Br J Urol*, 1979. 51: 28.
95. Steenfos, H.H., et al. The importance of internal urethrotomy a.m. Otis for the incidence of urethral stricture following transurethral prostatectomy. *Int Urol Nephrol*, 1988. 20: 55.
96. Schultz, A., et al. Prevention of urethral stricture formation after transurethral resection of the prostate: a controlled randomized study of Otis urethrotomy versus urethral dilation and the use of the polytetrafluoroethylene coated versus the uninsulated metal sheath. *J Urol*, 1989. 141: 73.
97. Nielsen, K.K., et al. Does internal urethrotomy prevent urethral stricture after transurethral prostatectomy. Early and late results. *Eur Urol*, 1989. 16: 258.
98. Nielsen, K.K., et al. Urethral stricture following transurethral prostatectomy. *Urology*, 1990. 35: 18.
99. Faul, P. Video TUR: raising the gold standard. New aspects, techniques and tendencies to minimize invasiveness. *Eur Urol*, 1993. 24: 256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8375449/>
100. Rocco, N.R., et al. An update on best practice in the diagnosis and management of postprostatectomy anastomotic strictures. *Ther Adv Urol*, 2017. 9: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28588647/URETHRAL-STRICTURES-LIMITED-UPDATE-2022-83>
101. Browne, B.M., et al. Management of Urethral Stricture and Bladder Neck Contracture Following Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. *Curr Urol Rep*, 2017. 18: 76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28776126/>
102. Herschorn, S., et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer. *Urology*, 2014. 83: S59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361008/>
103. Tewari, A., et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol*, 2012. 62: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405509/>
104. Sujenthiran, A., et al. National cohort study comparing severe medium-term urinary complications after robot-assisted vs laparoscopic vs retropubic open radical prostatectomy. *BJU Int*, 2018. 121: 445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032582/>
105. Hu, J.C., et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA*, 2009. 302: 1557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826025/>
106. Almatar, A., et al. Effect of radical prostatectomy surgeon volume on complication rates from a large population-based cohort. *Can Urol Assoc J*, 2016. 10: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26977206/>
107. Patel, V.R., et al. Robotic radical prostatectomy in the community setting--the learning curve and beyond: initial 200 cases. *J Urol*, 2005. 174: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947662/>
108. Spector, B.L., et al. Bladder Neck Contracture Following Radical Retropubic versus Robotic- Assisted Laparoscopic Prostatectomy. *Curr Urol*, 2017. 10: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878598/>
109. Gillitzer, R., et al. Single center comparison of anastomotic strictures after radical perineal and radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 2010. 76: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19969328/>
110. Hu, J.C., et al. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12560426/>
111. Srougi, M., et al. The influence of bladder neck mucosal eversion and early urinary extravasation on patient outcome after radical retropubic prostatectomy: a prospective controlled trial. *BJU Int*, 2005. 95: 757.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15794777/>

112. Kowalewski, K.F., et al. Interrupted versus Continuous Suturing for Vesicourethral Anastomosis During Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 980.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907547/>
113. Bai, Y., et al. Assessing the Impact of Barbed Suture on Vesicourethral Anastomosis During Minimally Invasive Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 2015. 85: 1368.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868736/>
114. Awad, M.A., et al. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and metaanalysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296018/>
115. Moltzahn, F., et al. Urethral strictures after radiation therapy for prostate cancer. *Investig Clin Urol*, 2016. 57: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617311/>
116. Hofer, M.D., et al. Treatment of Radiation-Induced Urethral Strictures. *Urol Clin North Am*, 2017. 44: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908375/>
117. Sullivan, L., et al. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2009. 91: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097660/>
118. Hindson, B.R., et al. Urethral strictures following high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: analysis of risk factors. *Brachytherapy*, 2013. 12: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561217/>
119. Kowalczyk, K.J., et al. Optimal timing of early versus delayed adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol*, 2014. 32: 303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321259/84> URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022
120. Seppenwoolde, Y., et al. HDR prostate monotherapy: dosimetric effects of implant deformation due to posture change between TRUS- and CT-imaging. *Radiother Oncol*, 2008. 86: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054101/>
121. Mohammed, N., et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82: 204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167653/>
122. Lumen, N., et al. Urethroplasty for failed hypospadias repair: a matched cohort analysis. *J Pediatr Urol*, 2011. 7: 170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965140/>
123. Cotter, K.J., et al. Trends in Urethral Stricture Disease Etiology and Urethroplasty Technique From a Multi-institutional Surgical Outcomes Research Group. *Urology*, 2019. 130: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880075/>
124. Simonato, A., et al. Vaginal flap urethroplasty for wide female stricture disease. *J Urol*, 2010. 184: 1381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727538/>
125. Sharma, G.K., et al. Dorsal onlay lingual mucosal graft urethroplasty for urethral strictures in women. *BJU Int*, 2010. 105: 1309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874307/>
126. Onol, F.F., et al. Techniques and results of urethroplasty for female urethral strictures: our experience with 17 patients. *Urology*, 2011. 77: 1318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459417/>
127. Blaivas, J.G., et al. Management of urethral stricture in women. *J Urol*, 2012. 188: 1778.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22998912/>
128. Rijal, A., et al. Bladder outflow problems in females. *Nepal Med Coll J*, 2013. 15: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24592794/>
129. Xu, Y.M., et al. A rationale for procedure selection to repair female urethral stricture associated with urethrovaginal fistulas. *J Urol*, 2013. 189: 176.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174242/>
130. Kowalik, C., et al. Intermediate outcomes after female urethral reconstruction: graft vs flap. *Urology*, 2014. 83: 1181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674113/>
131. Onol, F.F., et al. Ventral inlay labia minora graft urethroplasty for the management of female urethral strictures. *Urology*, 2014. 83: 460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210559/>
132. Spilotros, M., et al. Female urethral stricture: a contemporary series. *World J Urol*, 2017. 35: 991.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27704202/>
133. Powell, C.R., et al. Dorsal Onlay Buccal Urethroplasty in the Female is Associated with High Quality of Life Using Validated Lower Urinary Tract Symptom Instruments. *Urol Pract*, 2017. 4: 48.
<https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.urpr.2016.02.002>

134. Mukhtar, B.M.B., et al. Ventral-onlay buccal mucosa graft substitution urethroplasty for urethral stricture in women. *BJU Int*, 2017. 120: 710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28749039/>
135. Tao, T.T., et al. Novel surgical technique for female distal urethral stricture disease: an evaluation of efficacy and safety compared with urethral dilatation. *Int J Clin Exp Med*, 2018. 11: 12002.
<http://www.ijcem.com/files/ijcem0080490.pdf>
136. Romero-Maroto, J., et al. Lateral-based Anterior Vaginal Wall Flap in the Treatment of Female Urethral Stricture: Efficacy and Safety. *Eur Urol*, 2018. 73: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692474/>
137. West, C., et al. Female urethroplasty: contemporary thinking. *World J Urol*, 2019. 37: 619.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30456711/>
138. Rehder, P., et al. Dorsal urethroplasty with labia minora skin graft for female urethral strictures. *BJU Int*, 2010. 106: 1211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230383/>
139. Wood, D.N., et al. Peritoneal and perineal anatomy and surgical approaches. *BJU Int*, 2004. 94: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329090/>
140. Terlecki, R.P., et al. Grafts are unnecessary for proximal bulbar reconstruction. *J Urol*, 2010. 184: 2395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952000/>
141. Baradaran, N., et al. Clinical significance of cystoscopic urethral stricture recurrence after anterior urethroplasty: a multi-institution analysis from Trauma and Urologic Reconstructive Network of Surgeons (TURNS). *World J Urol*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712091/URETHRAL-STRICTURES-LIMITED-UPDATE-2022-85>
142. Purohit, R.S., et al. Natural History of Low-stage Urethral Strictures. *Urology*, 2017. 108: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552818/>
143. Erickson, B.A., et al. Multi-institutional 1-year bulbar urethroplasty outcomes using a standardized prospective cystoscopic follow-up protocol. *Urology*, 2014. 84: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24837453/>
144. Palminteri, E., et al. Two-sided dorsal plus ventral oral graft bulbar urethroplasty: long-term results and predictive factors. *Urology*, 2015. 85: 942.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817122/>
145. Lumen, N., et al. Urethroplasty for strictures after phallic reconstruction: a single-institution experience. *Eur Urol*, 2011. 60: 150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21145648/>
146. Rourke, K., et al. The clinical spectrum of the presenting signs and symptoms of anterior urethral stricture: detailed analysis of a single institutional cohort. *Urology*, 2012. 79: 1163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446349/>
147. Nuss, G.R., et al. Presenting symptoms of anterior urethral stricture disease: a disease specific, patient reported questionnaire to measure outcomes. *J Urol*, 2012. 187: 559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177165/>
148. Cotter, K.J., et al. Prevalence of Post-Micturition Incontinence before and after Anterior Urethroplasty. *J Urol*, 2018. 200: 843.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654804/>
149. Anwar M.S., et al. To find out the Incidence of Erectile Dysfunction among patients of Stricture Urethra. *Pak J Med Hlth Sci* 2018. 12: 746.
https://pjmhsonline.com/2018/april_june/pdf/746.pdf
150. Mondal, S., et al. Erectile dysfunction in anterior urethral strictures after urethroplasty with reference to vascular parameters. *Med J Armed Forces India*, 2016. 72: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843181/>
151. Blaschko, S.D., et al. De novo erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2013. 112: 655.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23924424/>
152. Kaluzny, A., et al. Ejaculatory Disorders in Men With Urethral Stricture and Impact of Urethroplasty on the Ejaculatory Function: A Systematic Review. *J Sex Med*, 2018. 15: 974.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960631/>
153. Browne, B.M., et al. Use of Alternative Techniques and Grafts in Urethroplasty. *Urol Clin North Am*, 2017. 44: 127.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908367/>
154. Gelman, J., et al. Posterior Urethral Strictures. *Adv Urol*, 2015. 2015: 628107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26691883/>

155. Potts, B.A., et al. Intraurethral Steroids are a Safe and Effective Treatment for Stricture Disease in Patients with Biopsy Proven Lichen Sclerosus. *J Urol*, 2016. 195: 1790.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707511/>
156. Anderson, K.M., et al. Management of the devastated posterior urethra and bladder neck: refractory incontinence and stenosis. *Transl Androl Urol*, 2015. 4: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816811/>
157. Simms, M.S., et al. Well leg compartment syndrome after pelvic and perineal surgery in the lithotomy position. *Postgrad Med J*, 2005. 81: 534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16085748/>
158. Jackson, M.J., et al. Defining a patient-reported outcome measure for urethral stricture surgery. *Eur Urol*, 2011. 60: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419566/>
159. Breyer, B.N., et al. Comprehensive Qualitative Assessment of Urethral Stricture Disease: Toward the Development of a Patient Centered Outcome Measure. *J Urol*, 2017. 198: 1113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28559007/>
160. Bonkat G, et al. Urological Infections, in EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022., The European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands.
<https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
161. Lambert, E., et al. Validated uroflowmetry-based predictive model for the primary diagnosis of urethral stricture disease in men. *Int J Urol*, 2018. 25: 792.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021245/86> URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022
162. Bishara S., et al. Can urodynamics distinguish between urethral strictures and Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)?. *J Clin Urol*, 2015. 8: 274.
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2051415814565371>
163. Rosenbaum, C.M., et al. Management of Anterior Urethral Strictures in Adults: A Survey of Contemporary Practice in Germany. *Urol Int*, 2017. 99: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28601862/>
164. Mahmud, S.M., et al. Is ascending urethrogram mandatory for all urethral strictures? *J Pak Med Assoc*, 2008. 58: 429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18822639/>
165. Krukowski, J., et al. Comparison between cystourethrography and sonourethrography in preoperative diagnostic management of patients with anterior urethral strictures. *Med Ultrason*, 2018. 20: 436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30534649/>
166. Kalabhavi S., et al. Role of Sonourethrogram in Evaluation of Anterior Urethral Stricture and its Correlation with Retrograde Urethrogram and Intraoperative Findings-A Prospective Study. *J Clin Diag Res*, 2018. 12: PC01.
<https://www.researchgate.net/publication/326945990>
167. Bach, P., et al. Independently interpreted retrograde urethrography does not accurately diagnose and stage anterior urethral stricture: the importance of urologist-performed urethrography. *Urology*, 2014. 83: 1190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24767528/>
168. Goel, A., et al. Antegrade urethrogram: A technique to visualize the proximal bulbous urethral segment in anterior urethral stricture. *Indian J Urol*, 2009. 25: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19881146/>
169. Sung, D.J., et al. Obliterative urethral stricture: MR urethrography versus conventional retrograde urethrography with voiding cystourethrography. *Radiology*, 2006. 240: 842.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16857977/>
170. Kathpalia, R., et al. Effect of phallic stretch on length of bulbous urethral stricture during retrograde urethrography. *Urol Int*, 2014. 93: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24080710/>
171. Buckley, J.C., et al. Impact of urethral ultrasonography on decision-making in anterior urethroplasty. *BJU Int*, 2012. 109: 438.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615851/>
172. Bansal, A., et al. Urethro-venous intravasation: a rare complication of retrograde urethrogram. *BMJ Case Rep*, 2016. 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045054/>
173. Berna-Mestre, J.D., et al. Optimisation of sonourethrography: the clamp method. *Eur Radiol*, 2018. 28: 1961.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247355/>
174. Shahrour, W., et al. The Benefits of Using a Small Caliber Ureteroscope in Evaluation and Management of Urethral Stricture. *Adv Urol*, 2018. 2018: 9137892.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584423/>

175. Bircan, M.K., et al. Diagnosis of urethral strictures: is retrograde urethrography still necessary? *Int Urol Nephrol*, 1996. 28: 801.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9089050/>
176. Li, X., et al. Flexible cystoscope for evaluating pelvic fracture urethral distraction defects. *Urol Int*, 2012. 89: 402.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221433/>
177. Bryk, D.J., et al. Outpatient Ultrasound Urethrogram for Assessment of Anterior Urethral Stricture: Early Experience. *Urology*, 2016. 93: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993351/>
178. Ravikumar, B.R., et al. A comparative study of ascending urethrogram and sono-urethrogram in the evaluation of stricture urethra. *Int Braz J Urol*, 2015. 41: 388.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26005985/>
179. Talreja, S.M., et al. Comparison of sonoelastography with sonourethrography and retrograde urethrography in the evaluation of male anterior urethral strictures. *Turk J Urol*, 2016. 42: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27274893/>
180. Talreja, S.M., et al. 'Real-time sonoelastography' in anterior urethral strictures: A novel technique for assessment of spongiofibrosis. *Cent Eur J Urol*, 2016. 69: 417.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28127461/URETHRAL-STRICTURES-LIMITED-UPDATE-2022-87>
181. Chen, L., et al. Three-Dimensional Computerized Model Based on the Sonourethrogram: A Novel Technique to Evaluate Anterior Urethral Stricture. *J Urol*, 2018. 199: 568.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866465/>
182. Murugesan V.K., et al. Role of Magnetic Resonance Urethrography in Evaluation of Male Urethral Stricture Against Conventional Retrograde Urethrography. *J Clin Diagn Res*, 2018. 12: 7.
<https://www.researchgate.net/publication/325867037>
183. Fath El-Bab, T.K., et al. Magnetic resonance urethrography versus conventional retrograde urethrography in the evaluation of urethral stricture Comparison with surgical findings. *Egypt J Radiol Nucl Med*, 2015. 46: 199.
<https://www.researchgate.net/publication/276316898>
184. El-Ghar, M.A., et al. MR urethrogram versus combined retrograde urethrogram and sonourethrography in diagnosis of urethral stricture. *Eur J Radiol*, 2010. 74: e193.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608363/>
185. Oh, M.M., et al. Magnetic resonance urethrography to assess obliterative posterior urethral stricture: comparison to conventional retrograde urethrography with voiding cystourethrography. *J Urol*, 2010. 183: 603.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018323/>
186. Horiguchi, A., et al. Pubourethral Stump Angle Measured on Preoperative Magnetic Resonance Imaging Predicts Urethroplasty Type for Pelvic Fracture Urethral Injury Repair. *Urology*, 2018. 112: 198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158171/>
187. Bugeja, S., et al. Fistulation into the Pubic Symphysis after Treatment of Prostate Cancer: An Important and Surgically Correctable Complication. *J Urol*, 2016. 195: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301787/>
188. Whybrow, P., et al. How Men Manage Bulbar Urethral Stricture by Concealing Urinary Symptoms. *Qual Health Res*, 2015. 25: 1435.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711843/>
189. Hofer, M.D., et al. Outcomes after urethroplasty for radiotherapy induced bulbomembranous urethral stricture disease. *J Urol*, 2014. 191: 1307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333513/>
190. Fuchs, J.S., et al. Role of Chronic Suprapubic Tube in the Management of Radiation Induced Urethral Strictures. *Urol Pract*, 2017. 4: 479.
<https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.urpr.2016.10.004>
191. Harrison, S.C., et al. British Association of Urological Surgeons' suprapubic catheter practice guidelines. *BJU Int*, 2011. 107: 77.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054755/>
192. Ferguson G.G., et al. Minimally invasive methods for bulbar urethral strictures: a survey of members of the American Urological Association. *Urology*, 2011. 78: 701.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21762965/>
193. Ather M.H., et al. The Safety and Efficacy of Optical Urethrotomy Using a Spongiosum Block With Sedation: A Comparative Nonrandomized Study. *J Urol*, 2009. 181: 2134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296978/>

194. Munks D.G., et al. Optical urethrotomy under local anaesthesia is a feasible option in urethral stricture disease. *Trop Doct*, 2010. 40: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850602/>
195. Uzun H., et al. Internal Urethrotomy Under Local Urethral Anaesthesia Is Feasible With Sedation and Analgesia. *Nephro-Urol Mon*, 2012. 4: 636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23573506/>
196. Steenkamp J.W., et al. Internal Urethrotomy versus dilatation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomised comparison. *J Urol* 1997. 157: 98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976225/>
197. Wong, S.S., et al. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012. 12: CD006934.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235635/>
198. Stephenson, R., et al. Open urethroplasty versus endoscopic urethrotomy--clarifying the management of men with recurrent urethral stricture (the OPEN trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2015. 16: 600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718754/>
199. Diamond, D.A., et al. What is the optimal surgical strategy for bulbous urethral stricture in boys? *J Urol*, 2009. 182: 1755.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692008/88> URETHRAL STRICTURES – LIMITED UPDATE 2022
200. Santucci R., et al. Urethrotomy Has a Much Lower Success Rate Than Previously Reported. *J Urol*, 2010. 183: 1859.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303110/>
201. Pansadoro V., et al. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long term follow-up. *J Urol*, 1996. 156: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648841/>
202. Kluth L.A., et al. Direct Vision Internal Urethrotomy for Short Anterior Urethral Strictures and Beyond: Success Rates, Predictors of Treatment Failure, and Recurrence Management. *Urology*, 2017. 106: 210.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479479/>
203. Barbagli G., et al. Focus on Internal Urethrotomy as Primary Treatment for Untreated Bulbar Urethral Strictures: Results from a Multivariable Analysis. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 164.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409684/>
204. Al Taweel W., et al. Visual Internal Urethrotomy for Adult Male Urethral Stricture Has Poor Long-Term Results. *Adv Urol*, 2015: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494995/>
205. Pal D.K., et al. Direct visual internal urethrotomy: Is it a durable treatment option? *Urol Ann*, 2017. 9: 18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216923/>
206. Launonen, E., et al. Role of visual internal urethrotomy in pediatric urethral strictures. *J Pediatr Urol*, 2014. 10: 545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24388665/>
207. Redon-Galvez, L., et al. Predictors of urethral stricture recurrence after endoscopic urethrotomy. *Actas Urol Esp*, 2016. 40: 529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207599/>
208. Harraz A.M., et al. Is there a way to predict failure after direct vision internal urethrotomy for single and short bulbar urethral strictures? *Arab J Urol*, 2015. 13: 277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26609447/>
209. Goulao, B., et al. Surgical Treatment for Recurrent Bulbar Urethral Stricture: A Randomised Openlabel Superiority Trial of Open Urethroplasty Versus Endoscopic Urethrotomy (the OPEN Trial). *Eur Urol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32636099/>
210. Brown, E.T., et al. Direct visual internal urethrotomy for isolated, post-urethroplasty strictures: a retrospective analysis. *Ther Adv Urol*, 2017. 9: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203286/>
211. Rosenbaum, C.M., et al. Internal urethrotomy in patients with recurrent urethral stricture after buccal mucosa graft urethroplasty. *World J Urol*, 2015. 33: 1337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428791/>
212. Farrell, M.R., et al. Internal Urethrotomy With Intralesional Mitomycin C: An Effective Option for Endoscopic Management of Recurrent Bulbar and Bulbomembranous Urethral Strictures. *Urology*, 2017. 110: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735714/>
213. Jin, T., et al. Safety and efficacy of laser and cold knife urethrotomy for urethral stricture. *Chin Med J (Engl)*, 2010. 123: 1589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819517/>

214. Heyns, C.F., et al. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? *J Urol*, 1998. 160: 356.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9679876/>
215. Cotta, B.H., et al. Endoscopic Treatment of Urethral Stenosis. *The Urologic clinics of North America*, 2017. 44: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908368/>
216. Buckley, J.C., et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Dilation, internal urethrotomy, and stenting of male anterior urethral strictures. *Urology*, 2014. 83: S18.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286602/>
217. Shaw, N.M., et al. Endoscopic Management of Urethral Stricture: Review and Practice Algorithm for Management of Male Urethral Stricture Disease. *Curr Urol Rep* , 2018. 19: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479640/>
218. Torres Castellanos, L., et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of Laser versus Cold Knife Urethrotomy in the Management of Patients with Urethral Strictures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Urol Int*, 2017. 99: 453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697506/URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022 89>
219. Chen, J., et al. Comparison of holmium laser combined ureteroscopy and cold knife urethrotomy in treatment of simple urethral stricture: a 5 year follow-up study. *Int J Clin Exp Med* 2018. 11: 13792.
<http://www.ijcem.com/files/ijcem0079991.pdf>
220. Yenice, M.G., et al. Comparison of cold-knife optical internal urethrotomy and holmium:YAG laser internal urethrotomy in bulbar urethral strictures. *Cent Eur J Urol*, 2018. 71: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732217/>
221. Holzhauer, C., et al. Is the laser mightier than the sword? A comparative study for the urethrotomy. *World J Urol*, 2018. 36: 663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29332261/>
222. Cecen, K., et al. PlasmaKinetic versus cold knife internal urethrotomy in terms of recurrence rates: a prospective randomized study. *Urol Int*, 2014. 93: 460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25138990/>
223. Ozcan, L., et al. Internal urethrotomy versus plasmakinetic energy for surgical treatment of urethral stricture. *Arch Ital Urol Androl*, 2015. 87: 161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26150037/>
224. Basok, E.K., et al. Can bipolar vaporization be considered an alternative energy source in the endoscopic treatment of urethral strictures and bladder neck contracture? *Int Braz J Urol*, 2008. 34: 577.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18986561/>
225. Graversen, P.H., et al. Erectile dysfunction following direct vision internal urethrotomy. *Scand J Urol Nephrol*, 1991. 25: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1947846/>
226. Yu, S.C., et al. High-pressure balloon dilation for male anterior urethral stricture: single-center experience. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016. 17: 722.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604864/>
227. Horiguchi, A., et al. Do Transurethral Treatments Increase the Complexity of Urethral Strictures? *J Urol*, 2018. 199: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866464/>
228. Hudak, S.J., et al. Repeat transurethral manipulation of bulbar urethral strictures is associated with increased stricture complexity and prolonged disease duration. *J Urol*, 2012. 187: 1691.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425115/>
229. Akkoc, A., et al. Use and outcomes of amplatz renal dilator for treatment of urethral strictures. *Int Braz J Urol*, 2016. 42: 356.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256192/>
230. Nomikos, M., et al. The use of Amplatz renal dilators in the minimally invasive management of complex urethral strictures. *Cent Eur J Urol*, 2017. 70: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104795/>
231. Chhabra, J.S., et al. Urethral Balloon Dilatation: Factors Affecting Outcomes. *Urol Int*, 2016. 96: 427.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845345/>
232. Kallidonis, P., et al. The use of S-curved coaxial dilator for urethral dilatation: Experience of a tertiary department. *Urol Ann*, 2018. 10: 375.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386089/>
233. Jackson, M.J., et al. Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014: CD010258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523166/>

234. Greenwell, T.J., et al. Clean intermittent self-catheterization does not appear to be effective in the prevention of urethral stricture recurrence. *Scand J Urol*, 2016. 50: 71.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26428415/>
235. Bodker A., et al. Treatment of recurrent urethral stricture by internal urethrotomy and intermittent self-catheterisation: A controlled study of a new therapy. *J Urol*, 1992. 148: 308.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1635124/>
236. Kjaeergard B., et al. Prevention of urethral stricture recurrence using clean intermittent self catheterisation. *Jr J Urol*, 1994. 73: 692.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8032838/>
237. Khan S., et al. Role of clean intermittent self catheterisation (CISC) in the prevention of recurrent urethral strictures after internal optical urethrotomy. *J Ayub Med Coll, JAMC*, 2011. 23: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24800335/>
238. Rijal, A., et al. Intermittent self dilatation--still a viable option for treatment of urethral stricture disease. *Nepal Med Coll J, NMCJ*, 2008. 10: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19253858/> 90 URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022
239. Zhang, K., et al. Efficacy and safety of local steroids for urethra strictures: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol*, 2014. 28: 962.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745607/>
240. Ergun, O., et al. A prospective, randomized trial to evaluate the efficacy of clean intermittent catheterization versus triamcinolone ointment and contractubex ointment of catheter following internal urethrotomy: long-term results. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 909.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913052/>
241. Regmi, S., et al. Efficacy of Use of Triamcinolone Ointment for Clean Intermittent Self Catheterization following Internal Urethrotomy. *JNMA*, 2018. 56: 745.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30387461/>
242. Moradi, M., et al. Safety and efficacy of Intraurethral Mitomycin C Hydrogel for prevention of posttraumatic anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy. *J Inj Violence Res*, 2016. 8: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093204/>
243. Ali, L., et al. Efficacy of mitomycin C in reducing recurrence of anterior urethral stricture after internal optical urethrotomy. *Korean J Urol*, 2015. 56: 650.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26366278/>
244. Kumar, S., et al. Efficacy of Optical Internal Urethrotomy and Intralesional Injection of Vatsala- Santosh PGI Tri-Inject (Triamcinolone, Mitomycin C, and Hyaluronidase) in the Treatment of Anterior Urethral Stricture. *Adv Urol*, 2014. 2014: 192710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349604/>
245. Redshaw, J.D., et al. Intralesional injection of mitomycin C at transurethral incision of bladder neck contracture may offer limited benefit: TURNS Study Group. *J Urol*, 2015. 193: 587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25200807/>
246. Rezaei, M., et al. The effect of platelet-rich plasma injection on post-internal urethrotomy stricture recurrence. *World J Urol*, 2019. 37: 1959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535714/>
247. Abdallah, M.M., et al. Thermo-expandable metallic urethral stents for managing recurrent bulbar urethral strictures: To use or not? *Arab J Urol*, 2013. 11: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579252/>
248. Wong, E., et al. Durability of Memokath urethral stent for stabilisation of recurrent bulbar urethral strictures medium-term results. *BJU Int*, 2014. 113 Suppl 2: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053476/>
249. Atesci, Y.Z., et al. Long-term results of permanent memotherm urethral stent in the treatment of recurrent bulbar urethral strictures. *Int Braz J Urol*, 2014. 40: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642153/>
250. Temeltas, G., et al. The long-term results of temporary urethral stent placement for the treatment of recurrent bulbar urethral stricture disease? *Int Braz J Urol*, 2016. 42: 351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256191/>
251. Jordan, G.H., et al. Effect of a temporary thermo-expandable stent on urethral patency after dilation or internal urethrotomy for recurrent bulbar urethral stricture: results from a 1-year randomized trial. *J Urol*, 2013. 190: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313208/>

252. Erickson, B.A., et al. Management for prostate cancer treatment related posterior urethral and bladder neck stenosis with stents. *J Urol*, 2011. 185: 198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074796/>
253. Sertcelik, M.N., et al. Long-term results of permanent urethral stent Memotherm implantation in the management of recurrent bulbar urethral stenosis. *BJU Int*, 2011. 108: 1839.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21756278/>
254. Jung, H.S., et al. Early experience with a thermo-expandable stent (memokath) for the management of recurrent urethral stricture. *Korean J Urol*, 2013. 54: 851.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24363867/>
255. Buckley, J.C., et al. Removal of endoprosthesis with urethral preservation and simultaneous urethral reconstruction. *J Urol*, 2012. 188: 856.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819407/>
256. Angulo, J.C., et al. Urethroplasty After Urethral Urolume Stent: An International Multicenter Experience. *Urology*, 2018. 118: 213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29751026/>
257. Chapple, C.R., et al. Management of the failure of a permanently implanted urethral stent-a therapeutic challenge. *Eur Urol*, 2008. 54: 665.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18054424/URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022 91>
258. Angulo, J.C., et al. Urethral reconstruction in patients previously treated with Memokath urethral endoprosthesis. *Acta Urol Esp*, 2019. 43: 26.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100140/>
259. Ekerhult, T.O., et al. Limited experience, high body mass index and previous urethral surgery are risk factors for failure in open urethroplasty due to penile strictures. *Scand J Urol*, 2015. 49: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25854925/>
260. Joshi, P.M., et al. A novel composite two-stage urethroplasty for complex penile strictures: A multicenter experience. *Indian J Urol*, 2017. 33: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28469305/>
261. Kozinn, S.I., et al. Management of complex anterior urethral strictures with multistage buccal mucosa graft reconstruction. *Urology*, 2013. 82: 718.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876581/>
262. Pfalzgraf, D., et al. Redo-urethroplasty: comparison of early functional results and quality of life in penile and bulbar strictures. *World J Urol*, 2014. 32: 1191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24154812/>
263. Kulkarni, S., et al. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur Urol*, 2009. 55: 945.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18691809/>
264. Shukla, A.R., et al. The 2-stage hypospadias repair. Is it a misnomer? *J Urol*, 2004. 172: 1714.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371797/>
265. Mori, R.L., et al. Staged urethroplasty in the management of complex anterior urethral stricture disease. *Transl Androl Urol*, 2015. 4: 29.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816806/>
266. Horiguchi, A. Substitution urethroplasty using oral mucosa graft for male anterior urethral stricture disease: Current topics and reviews. *Int J Urol*, 2017. 24: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600871/>
267. Mangera, A., et al. Management of anterior urethral stricture: an evidence-based approach. *Curr Opin Urol*, 2010. 20: 453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20827208/>
268. Mangera, A., et al. A systematic review of graft augmentation urethroplasty techniques for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur Urol*, 2011. 59: 797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353379/>
269. Barbagli, G., et al. Current controversies in reconstructive surgery of the anterior urethra: a clinical overview. *Int Braz J Urol*, 2012. 38: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22765862/>
270. Hudak, S.J. Use of overlapping buccal mucosa graft urethroplasty for complex anterior urethral strictures. *Transl Androl Urol*, 2015. 4: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26813234/>
271. Martins, F.E., et al. Management of Long-Segment and Panurethral Stricture Disease. *Adv Urol*, 2015. 2015: 853914.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779259/>

272. Aldaqadossi, H., et al. Dorsal onlay (Barbagli technique) versus dorsal inlay (Asopa technique) buccal mucosal graft urethroplasty for anterior urethral stricture: A prospective randomized study. *Int J Urol*, 2014. 21: 185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23931150/>
273. Barbagli, G., et al. Retrospective outcome analysis of one-stage penile urethroplasty using a flap or graft in a homogeneous series of patients. *BJU Int*, 2008. 102: 853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485036/>
274. Barbagli, G., et al. Long-term followup and deterioration rate of anterior substitution urethroplasty. *J Urol*, 2014. 192: 808.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24533999/>
275. Fu, Q., et al. Substitution urethroplasty for anterior urethral stricture repair: comparison between lingual mucosa graft and pedicled skin flap. *Scand J Urol*, 2017. 51: 479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738760/>
276. Goel, A., et al. Buccal mucosal graft urethroplasty for penile stricture: only dorsal or combined dorsal and ventral graft placement? *Urology*, 2011. 77: 1482.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354596/>
277. Xu, Y.M., et al. Outcome of 1-stage urethroplasty using oral mucosal grafts for the treatment of urethral strictures associated with genital lichen sclerosis. *Urology*, 2014. 83: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24200196/> URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022
278. Jinga, V., et al. Ventral buccal mucosa graft urethroplasty for penile urethral strictures: a predictable failure? *Chirurgia (Bucur)*, 2013. 108: 245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23618576/>
279. Mellon, M.J., et al. Ventral onlay buccal mucosa urethroplasty: a 10-year experience. *Int J Urol*, 2014. 21: 190.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980634/>
280. Lumen, N., et al. Urethroplasty for urethral strictures: quality assessment of an in-home algorithm. *Int J Urol*, 2010. 17: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070412/>
281. Salako, A.A., et al. Pendulous urethral stricture: peculiarities and relevance of longitudinal penile fascio-cutaneous flap reconstruction in poor resource community. *Urol J*, 2014. 10: 1088.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469655/>
282. Jiang, J., et al. Combined Dorsal Plus Ventral Double-Graft Urethroplasty in Anterior Urethral Reconstruction. *Indian J Surg*, 2015. 77: 996.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011497/>
283. Dogra, P.N., et al. Erectile dysfunction after anterior urethroplasty: a prospective analysis of incidence and probability of recovery--single-center experience. *Urology*, 2011. 78: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550645/>
284. Iqbal, Z., et al. Comparison of onlay and circumferential tubular fasciocutaneous penile skin flap for penile urethral strictures. *J. Med. Sci*, 2015. 23: 134.
<https://www.researchgate.net/publication/321342370>
285. Peterson, A.C., et al. Heroic measures may not always be justified in extensive urethral stricture due to lichen sclerosis (balanitis xerotica obliterans). *Urology*, 2004. 64: 565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351594/>
286. Palminteri, E., et al. Urethral reconstruction in lichen sclerosis. *Curr Opin Urol*, 2012. 22: 478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965317/>
287. Chapple, C., et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. *Urology*, 2014. 83: S31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411214/>
288. Shakir, N.A., et al. Excision and Primary Anastomosis Reconstruction for Traumatic Strictures of the Pendulous Urethra. *Urology*, 2019. 125: 234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30125648/>
289. Hampson, L.A., et al. Male urethral strictures and their management. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346008/>
290. Kulkarni, S.B., et al. Redo hypospadias surgery: current and novel techniques. *Res Rep Urol*, 2018. 10: 117.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320039/>
291. Craig, J.R., et al. Management of adults with prior failed hypospadias surgery. *Transl Androl Urol*, 2014. 3: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816767/>

292. Rourke, K., et al. Transitioning patients with hypospadias and other penile abnormalities to adulthood: What to expect? *Can Urol Assoc J*, 2018. 12: S27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681271/>
293. Lee, O.T., et al. Predictors of secondary surgery after hypospadias repair: a population based analysis of 5,000 patients. *J Urol*, 2013. 190: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376710/>
294. Spilotros, M., et al. Penile urethral stricture disease. *J Clin Urol*, 2018. 12: 145.
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2051415818774227>
295. Wu, M., et al. Management of failed hypospadias: choosing the right method and achieving optimal results. *Int Urol Nephrol*, 2018. 50: 1795.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30121720/>
296. Kiss, A., et al. Long-term psychological and sexual outcomes of severe penile hypospadias repair. *J Sex Med*, 2011. 8: 1529.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091883/>
297. Morrison, C.D., et al. Surgical Approaches and Long-Term Outcomes in Adults with Complex Reoperative Hypospadias Repair. *J Urol*, 2018. 199: 1296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198998/>
298. Myers, J.B., et al. Treatment of adults with complications from previous hypospadias surgery. *J Urol*, 2012. 188: 459.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698621/URETHRAL-STRICTURES-LIMITED-UPDATE-2022-93>
299. Aldamanhori, R.B., et al. Contemporary outcomes of hypospadias retrieval surgery in adults. *BJU Int*, 2018. 122: 673.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671932/>
300. Pandey, A., et al. The Staged Urethroplasty with Vascularised Scrotal Flap and Buccal Mucosa Graft after Failed Hypospadias Surgery: A Reliable Technique with a Novel Tool. *Urol Int*, 2017. 99: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285314/>
301. Li, H.B., et al. One-stage dorsal lingual mucosal graft urethroplasty for the treatment of failed hypospadias repair. *Asian J Androl*, 2016. 18: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26228042/>
302. Bastian, P.J., et al. Single-stage dorsal inlay for reconstruction of recurrent peno-glandular stenosis. *World J Urol*, 2012. 30: 715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21989815/>
303. Xu, Y.M., et al. Intermediate-Term Outcomes and Complications of Long Segment Urethroplasty with Lingual Mucosa Grafts. *J Urol*, 2017. 198: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286073/>
304. Xu, Y.M., et al. Treatment of urethral strictures using lingual mucosae urethroplasty: experience of 92 cases. *Chin Med J (Engl)*, 2010. 123: 458.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20193487/>
305. Barbagli, G., et al. Correlation Between Primary Hypospadias Repair and Subsequent Urethral Strictures in a Series of 408 Adult Patients. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753858/>
306. Liu, Y., et al. One-stage dorsal inlay oral mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture. *BMC Urol*, 2014. 14: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885070/>
307. Warner, J.N., et al. A Multi-institutional Evaluation of the Management and Outcomes of Longsegment Urethral Strictures. *Urology*, 2015. 85: 1483.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868738/>
308. Blaschko, S.D., et al. Repeat urethroplasty after failed urethral reconstruction: outcome analysis of 130 patients. *J Urol*, 2012. 188: 2260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083654/>
309. Belsante, M.J., et al. The contemporary management of urethral strictures in men resulting from lichen sclerosus. *Transl Androl Urol*, 2015. 4: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816805/>
310. Treiye, A., et al. [Treatment of urethral meatus stenosis due to Balanitis xerotica obliterans. Long term results using the meatoplasty of Malone]. *Actas Urol Esp*, 2011. 35: 494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514696/>
311. Babu, P., et al. Evaluation of Jordan's meatoplasty for the treatment of fossa navicularis strictures. A retrospective study. *Cent Eur J Urol*, 2017. 70: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28461997/>

312. Meeks, J.J., et al. Distal urethroplasty for isolated fossa navicularis and meatal strictures. *BJU Int*, 2012. 109: 616.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615852/>
313. Tijani, K.H., et al. Dorsal Island Penile Fasciocutaneous Flap for Fossa Navicularis and Meatal Strictures: Short and Intermediate Term Outcome in West African Men. *Urol J*, 2015. 12: 2267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341770/>
314. Onol, S.Y., et al. Reconstruction of distal urethral strictures confined to the glans with circular buccal mucosa graft. *Urology*, 2012. 79: 1158.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449449/>
315. Campos-Juanatey, F., et al. Single-stage tubular urethral reconstruction using oral grafts is an alternative to classical staged approach for selected penile urethral strictures. *Asian J Androl*, 2020. 22: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441450/>
316. Morey, A.F., et al. Proximal bulbar urethroplasty via extended anastomotic approach--what are the limits? *J Urol*, 2006. 175: 2145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697823/>
317. Morey, A.F., et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Anterior urethra--primary anastomosis. *Urology*, 2014. 83: S23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24373726/> 94 URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022
318. Ekerhult, T.O., et al. Low risk of sexual dysfunction after transection and nontransection urethroplasty for bulbar urethral stricture. *J Urol*, 2013. 190: 635.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485502/>
319. Chen, M.L., et al. Substitution urethroplasty is as successful as anastomotic urethroplasty for short bulbar strictures. *Can J Urol*, 2014. 21: 7565.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25483766/>
320. Suh, J.G., et al. Surgical Outcome of Excision and End-to-End Anastomosis for Bulbar Urethral Stricture. *Korean J Urol*, 2013. 54: 442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23878686/>
321. Siegel, J.A., et al. Repeat Excision and Primary Anastomotic Urethroplasty for Salvage of Recurrent Bulbar Urethral Stricture. *J Urol*, 2015. 194: 1316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003205/>
322. Granieri, M.A., et al. Critical Analysis of Patient-reported Complaints and Complications After Urethroplasty for Bulbar Urethral Stricture Disease. *Urology*, 2015. 85: 1489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868735/>
323. Chapman, D., et al. Independent Predictors of Stricture Recurrence Following Urethroplasty for Isolated Bulbar Urethral Strictures. *J Urol*, 2017. 198: 1107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28483575/>
324. Levy, M., et al. The Impact of Age on Urethroplasty Success. *Urology*, 2017. 107: 232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28579068/>
325. Akyuz, M., et al. Characteristics of the urethroplasty and our approach-Experience in patients with urethral stricture. *Turk J Urol*, 2019. 45: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30468425/>
326. Barbagli, G., et al. Treatments of 1242 bulbar urethral strictures: multivariable statistical analysis of results. *World J Urol*, 2019. 37: 1165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220045/>
327. Ekerhult, T.O., et al. Sclerosis as a predictive factor for failure after bulbar urethroplasty: a prospective single-centre study. *Scand J Urol*, 2018. 52: 302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30382795/>
328. Kahokehr, A.A., et al. A Critical Analysis of Bulbar Urethroplasty Stricture Recurrence: Characteristics and Management. *J Urol*, 2018. 200: 1302.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012364/>
329. Sawant, A.S., et al. An Audit of Urethroplasty Techniques used for Managing Anterior Urethral Strictures at a Tertiary Care Teaching Institute-What We Learned. *J Clin Diagn Res*, 2018. 12: PC17.
<https://www.researchgate.net/publication/323677279>
330. Waterloos, M., et al. Excision and Primary Anastomosis for Short Bulbar Strictures: Is It Safe to Change from the Transecting towards the Nontransecting Technique? *Biomed Res Int*, 2018. 2018: 3050537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515389/>
331. Chapman, D.W., et al. Non-Transecting Techniques Reduce Sexual Dysfunction After Anastomotic Bulbar Urethroplasty: Results of a Multi-Institutional Comparative Analysis. *J Urol*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266331/>

332. Ivaz, S., et al. The Nontransecting Approach to Bulbar Urethroplasty. *Urol Clin North Am*, 2017. 44: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908372/>
333. Horiguchi, A., et al. Surgical and patient-reported outcomes of urethroplasty for bulbar stricture due to a straddle injury. *World J Urol*, 2020. 38: 1805.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31559477/>
334. Beysens, M., et al. Anastomotic Repair versus Free Graft Urethroplasty for Bulbar Strictures: A Focus on the Impact on Sexual Function. *Adv Urol*, 2015. 2015: 912438.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494997/>
335. Barbagli, G., et al. Long-term followup of bulbar end-to-end anastomosis: a retrospective analysis of 153 patients in a single center experience. *J Urol*, 2007. 178: 2470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17937939/>
336. Jordan, G.H., et al. The technique of vessel sparing excision and primary anastomosis for proximal bulbous urethral reconstruction. *J Urol*, 2007. 177: 1799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437823/>
337. Andrich, D.E., et al. Non-transecting anastomotic bulbar urethroplasty: a preliminary report. *BJU Int*, 2012. 109: 1090.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933325/URETHRAL-STRICTURES-LIMITED-UPDATE-2022-95>
338. Virasoro, R., et al. International multi-institutional experience with the vessel-sparing technique to reconstruct the proximal bulbar urethra: mid-term results. *World J Urol*, 2015. 33: 2153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25690318/>
339. Elkady, E., et al. Bulbospongiosus Muscle Sparing Urethroplasty Versus Standard Urethroplasty: A Comparative Study. *Urology*, 2019. 126: 217.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605695/>
340. Yuri, P., et al. Comparison Between End-to-end Anastomosis and Buccal Mucosa Graft in Short Segment Bulbar Urethral Stricture: a Meta-analysis Study. *Acta Med Indones*, 2016. 48: 17.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241540/>
341. Choudhary, A.K., et al. Is anastomotic urethroplasty really superior than BMG augmented dorsal onlay urethroplasty in terms of outcomes and patient satisfaction: Our 4-year experience. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: E22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624962/>
342. Haines, T., et al. The effect of urethral transection on erectile function after anterior urethroplasty. *World J Urol*, 2017. 35: 839.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27562579/>
343. Erickson, B.A., et al. Prospective analysis of ejaculatory function after anterior urethral reconstruction. *J Urol*, 2010. 184: 238.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483147/>
344. Vasudeva, P., et al. Dorsal versus ventral onlay buccal mucosal graft urethroplasty for long-segment bulbar urethral stricture: A prospective randomized study. *Int J Urol*, 2015. 22: 967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138109/>
345. Barbagli, G., et al. Muscle- and nerve-sparing bulbar urethroplasty: a new technique. *Eur Urol*, 2008. 54: 335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384930/>
346. Fredrick, A., et al. Functional Effects of Bulbospongiosus Muscle Sparing on Ejaculatory Function and Post-Void Dribbling after Bulbar Urethroplasty. *J Urol*, 2017. 197: 738.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686691/>
347. Abouassaly, R., et al. Augmented anastomotic urethroplasty. *J Urol*, 2007. 177: 2211.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509322/>
348. Bugeja, S., et al. Non-transecting bulbar urethroplasty. *Transl Androl Urol*, 2015. 4: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816808/>
349. Barbagli, G., et al. Clinical outcome and quality of life assessment in patients treated with perineal urethrostomy for anterior urethral stricture disease. *J Urol*, 2009. 182: 548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524945/>
350. Secrest, C.L. Staged urethroplasty: indications and techniques. *Urol Clin North Am*, 2002. 29: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12371236/>
351. Pfalzgraf, D., et al. Two-staged urethroplasty: buccal mucosa and mesh graft techniques. *Aktuelle Urol*, 2010. 41 Suppl 1: S5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20094954/>
352. Levine, M.A., et al. Revision urethroplasty success is comparable to primary urethroplasty: a comparative analysis. *Urology*, 2014. 84: 928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129537/>

353. Pfalzgraf, D., et al. Staged urethroplasty: comparison of early functional results and quality of life in mesh graft and buccal mucosa technique. *Can J Urol*, 2015. 22: 7720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891336/>
354. Viers, B.R., et al. Urethral Reconstruction in Aging Male Patients. *Urology*, 2018. 113: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031840/>
355. Ahyai, S.A., et al. Outcomes of Ventral Onlay Buccal Mucosa Graft Urethroplasty in Patients after Radiotherapy. *J Urol*, 2015. 194: 441.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25846417/>
356. Breyer, B.N., et al. Multivariate analysis of risk factors for long-term urethroplasty outcome. *J Urol*, 2010. 183: 613.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018318/>
357. Kinnaird, A.S., et al. Stricture length and etiology as preoperative independent predictors of recurrence after urethroplasty: A multivariate analysis of 604 urethroplasties. *Can Urol Assoc J*, 2014. 8: E296.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940453/> URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022
358. Verla, W., et al. Independent risk factors for failure after anterior urethroplasty: a multivariate analysis on prospective data. *World J Urol*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076822/>
359. Rosenbaum, C.M., et al. Redo buccal mucosa graft urethroplasty: success rate, oral morbidity and functional outcomes. *BJU Int*, 2016. 118: 797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170089/>
360. Javali, T.D., et al. Management of recurrent anterior urethral strictures following buccal mucosal graft-urethroplasty: A single center experience. *Urol Ann*, 2016. 8: 31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834398/>
361. Vetterlein, M.W., et al. The Impact of Surgical Sequence on Stricture Recurrence after Anterior 1-Stage Buccal Mucosal Graft Urethroplasty: Comparative Effectiveness of Initial, Repeat and Secondary Procedures. *J Urol*, 2018. 200: 1308.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126826/>
362. Hussein, M.M., et al. The use of penile skin graft versus penile skin flap in the repair of long bulbopenile urethral stricture: a prospective randomized study. *Urology*, 2011. 77: 1232.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208648/>
363. Kulkarni, S.B., et al. Management of Panurethral Stricture Disease in India. *J Urol*, 2012. 188: 824.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908373/>
364. Hussein, M.M., et al. Urethroplasty for treatment of long anterior urethral stricture: buccal mucosa graft versus penile skin graft-does the stricture length matter? *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 1831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401984/>
365. El Dahshoury, Z.M. Modified annular penile skin flap for repair of pan-anterior urethral stricture. *Int Urol Nephrol*, 2009. 41: 889.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189226/>
366. Mathur, R.K., et al. Tunica albuginea urethroplasty for panurethral strictures. *Urol J*, 2010. 7: 120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20535700/>
367. Meeks, J.J., et al. Urethroplasty with abdominal skin grafts for long segment urethral strictures. *J Urol*, 2010. 183: 1880.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303098/>
368. Tavakkoli Tabassi, K., et al. Dorsally Placed Buccal Mucosal Graft Urethroplasty in Treatment of Long Urethral Strictures Using One-Stage Transperineal Approach. *International scholarly research notices*, 2014. 2014: 792982.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27437449/>
369. Alsagheer, G.A., et al. Management of long segment anterior urethral stricture (≥ 8 cm) using buccal mucosal (BM) graft and penile skin (PS) flap: outcome and predictors of failure. *Int Braz J Urol*, 2018. 44: 163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211404/>
370. DeLong, J., et al. Augmented perineal urethrostomy using a dorsal buccal mucosal graft, bi-institutional study. *World J Urol*, 2017. 35: 1285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108798/>
371. Lumen, N., et al. Perineal Urethrostomy: Surgical and Functional Evaluation of Two Techniques. *BioMed Res Int*, 2015. 2015: 365715.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25789316/>
372. Myers, J.B., et al. The outcomes of perineal urethrostomy with preservation of the dorsal urethral plate and urethral blood supply. *Urology*, 2011. 77: 1223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21215434/>

373. French, D., et al. The “7-flap” perineal urethrostomy. *Urology*, 2011. 77: 1487.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21256550/>
374. McKibben, M.J., et al. Versatile algorithmic midline approach to perineal urethrostomy for complex urethral strictures. *World J Urol*, 2019. 37: 1403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334075/>
375. Bascom, A., et al. Assessment of Wound Complications After Bulbar Urethroplasty: The Impact of a Lambda Perineal Incision. *Urology*, 2016. 90: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777749/>
376. Lin, Y., et al. Perineal midline vertical incision verses inverted-U incision in the urethroplasty: which is better? *World J Urol*, 2018. 36: 1267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29541891/>
377. Starke, N.R., et al. ‘7-flap’ perineal urethrostomy: an effective option for obese men with devastated urethras. *Can J Urol*, 2015. 22: 7902.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26267029/URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022 97>
378. Granieri, M.A., et al. The evolution of urethroplasty for bulbar urethral stricture disease: lessons learned from a single center experience. *J Urol*, 2014. 192: 1468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859444/>
379. Fuchs, J.S., et al. Changing Trends in Reconstruction of Complex Anterior Urethral Strictures: From Skin Flap to Perineal Urethrostomy. *Urology*, 2018. 122: 169.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30138682/>
380. Lopez, J.C., et al. Perineostomy: the last opportunity. *Int Braz J Urol*, 2015. 41: 91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928514/>
381. Murphy, G.P., et al. Urinary and Sexual Function after Perineal Urethrostomy for Urethral Stricture Disease: An Analysis from the TURNS. *J Urol*, 2019. 201: 956.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676476/>
382. Ramchandani, P., et al. Vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy: efficacy of transurethral balloon dilation. *Radiology*, 1994. 193: 345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7972741/>
383. Ishii, G., et al. High pressure balloon dilation for vesicourethral anastomotic strictures after radical prostatectomy. *BMC Urol*, 2015. 15: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134267/>
384. Kumar, P., et al. Management of post-radical prostatectomy anastomotic stricture by endoscopic transurethral balloon dilatation. *Scand J Urol Nephrol*, 2007. 41: 314.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17763223/>
385. LaBossiere, J.R., et al. Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis after Radical Prostatectomy: Outcomes and Predictors of Success. *J Urol*, 2016. 195: 1495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719028/>
386. Kravchick, S., et al. Transrectal ultrasonography-guided injection of long-acting steroids in the treatment of recurrent/resistant anastomotic stenosis after radical prostatectomy. *J Endourol*, 2013. 27: 875.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461798/>
387. Hayashi, T., et al. Successful treatment of recurrent vesicourethral stricture after radical prostatectomy with holmium laser: report of three cases. *Int J Urol*, 2005. 12: 414.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15948734/>
388. Merrick, G.S., et al. Risk factors for the development of prostate brachytherapy related urethral strictures. *J Urol*, 2006. 175: 1376.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16516001/>
389. Bang, S.L., et al. Post Prostatectomy Vesicourethral Stenosis or Bladder Neck Contracture with Concomitant Urinary Incontinence: Our Experience and Recommendations. *Curr Urol*, 2017. 10: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28559775/>
390. Matsushita, K., et al. Pubovesical fistula: a rare complication after treatment of prostate cancer. *Urology*, 2012. 80: 446.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698471/>
391. Gupta, S., et al. Pubic symphysis osteomyelitis in the prostate cancer survivor: clinical presentation, evaluation, and management. *Urology*, 2015. 85: 684.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733290/>
392. Shapiro, D.D., et al. Urosymphyseal Fistulas Resulting From Endoscopic Treatment of Radiationinduced Posterior Urethral Strictures. *Urology*, 2018. 114: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305945/>

393. Sukumar, S., et al. The Devastated Bladder Outlet in Cancer Survivors After Local Therapy for Prostate Cancer. *Curr Bladder Dysf Rep*, 2016. 11: 79.
<https://www.researchgate.net/publication/299530474>
394. Ramirez, D., et al. Deep lateral transurethral incisions for recurrent bladder neck contracture: promising 5-year experience using a standardized approach. *Urology*, 2013. 82: 1430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24054130/>
395. Yurkanin, J.P., et al. Evaluation of cold knife urethrotomy for the treatment of anastomotic stricture after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 2001. 165: 1545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342914/>
396. Giannarini, G., et al. Cold-knife incision of anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy with bladder neck preservation: efficacy and impact on urinary continence status. *Eur Urol*, 2008. 54: 647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18155824/98 URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022>
397. Brede, C., et al. Continence outcomes after treatment of recalcitrant postprostatectomy bladder neck contracture and review of the literature. *Urology*, 2014. 83: 648.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24365088/>
398. Popken, G., et al. Anastomotic stricture after radical prostatectomy. Incidence, findings and treatment. *Eur Urol*, 1998. 33: 382.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9612681/>
399. Gousse, A.E., et al. Two-stage management of severe postprostatectomy bladder neck contracture associated with stress incontinence. *Urology*, 2005. 65: 316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708045/>
400. Lagerveld, B.W., et al. Holmium:YAG laser for treatment of strictures of vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy. *J Endourol*, 2005. 19: 497.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15910265/>
401. Brodak, M., et al. Bipolar transurethral resection of anastomotic strictures after radical prostatectomy. *J Endourol*, 2010. 24: 1477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20653423/>
402. Eltahawy, E., et al. Management of recurrent anastomotic stenosis following radical prostatectomy using holmium laser and steroid injection. *BJU Int*, 2008. 102: 796.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18671784/>
403. Sourial, M.W., et al. Mitomycin-C and urethral dilatation: A safe, effective, and minimally invasive procedure for recurrent vesicourethral anastomotic stenoses. *Urol Oncol*, 2017. 35: 672 e15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844555/>
404. Kranz, J., et al. Differences in Recurrence Rate and De Novo Incontinence after Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis and Bladder Neck Stenosis. *Front Surg*, 2017. 4: 44.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848735/>
405. Ozturk, H. Treatment of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy using plasma-button vaporization. *Scand J Urol*, 2015. 49: 371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697282/>
406. Vanni, A.J., et al. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures. *J Urol*, 2011. 186: 156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575962/>
407. Nagpal, K., et al. Durable Results of Mitomycin C Injection with Internal Urethrotomy for Refractory Bladder Neck Contractures: Multi-institutional Experience. *Urol Pract*, 2015. 2: 250.
<https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.urpr.2014.12.007>
408. Farrell, M.R., et al. Visual Internal Urethrotomy With Intralesional Mitomycin C and Short-term Clean Intermittent Catheterization for the Management of Recurrent Urethral Strictures and Bladder Neck Contractures. *Urology*, 2015. 85: 1494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099892/>
409. Lyon, T.D., et al. Bipolar Transurethral Incision of Bladder Neck Stenoses with Mitomycin C Injection. *Adv Urol*, 2015. 2015: 758536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635876/>
410. Kahohehr, A.A., et al. Posterior urethral stenosis after prostate cancer treatment: contemporary options for definitive management. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: 580.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30211048/>
411. Nikolavsky, D., et al. Open reconstruction of recurrent vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 2147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25134944/>

412. Kirshenbaum, E.J., et al. Patency and Incontinence Rates After Robotic Bladder Neck Reconstruction for Vesicourethral Anastomotic Stenosis and Recalcitrant Bladder Neck Contractures: The Trauma and Urologic Reconstructive Network of Surgeons Experience. *Urology*, 2018. 118: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777787/>
413. Mundy, A.R., et al. Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. *BJU Int*, 2012. 110: 304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22340079/>
414. Dinerman, B.F., et al. Robotic-Assisted Abdomino-perineal Vesicourethral Anastomotic Reconstruction for 4.5 Centimeter Post-prostatectomy Stricture. *Urol Case Rep*, 2017. 14: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607874/>
415. Schuettfort, V.M., et al. Transperineal reanastomosis for treatment of highly recurrent anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy: extended follow-up. *World J Urol*, 2017. 35: 1885.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674908/URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022 99>
416. Pfalzgraf, D., et al. Open retropubic reanastomosis for highly recurrent and complex bladder neck stenosis. *J Urol*, 2011. 186: 1944.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944115/>
417. Giudice, C.R., et al. Surgical approach to vesicourethral anastomotic stricture following radical prostatectomy. *Actas Urol Esp*, 2016. 40: 124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26515118/>
418. Faris, S.F., et al. Urinary diversions after radiation for prostate cancer: indications and treatment. *Urology*, 2014. 84: 702.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168555/>
419. Rosenbaum, C.M., et al. The T-plasty as therapy for recurrent bladder neck stenosis: success rate, functional outcome, and patient satisfaction. *World J Urol*, 2017. 35: 1907.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28929299/>
420. Shu, H.Q., et al. Laparoscopic T-Plasty for the Treatment of Refractory Bladder Neck Stenosis. *Am J Mens Health*, 2019. 13: 1557988319873517.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31470756/>
421. Musch, M., et al. Robot-assisted laparoscopic Y-V plasty in 12 patients with refractory bladder neck contracture. *J Robot Surg*, 2018. 12: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451939/>
422. Avallone, M.A., et al. Robotic-assisted Laparoscopic Subtrigonal Inlay of Buccal Mucosal Graft for Treatment of Refractory Bladder Neck Contracture. *Urology*, 2019. 130: 209.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063762/>
423. Blakely, S., et al. Dorsal Onlay Urethroplasty for Membranous Urethral Strictures: Urinary and Erectile Functional Outcomes. *J Urol*, 2016. 195: 1501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26602890/>
424. Chi, A.C., et al. Urethral strictures and the cancer survivor. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24809412/>
425. Fuchs, J.S., et al. Improving Outcomes of Bulbomembranous Urethroplasty for Radiation-induced Urethral Strictures in Post-Urolume Era. *Urology*, 2017. 99: 240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496299/>
426. Glass, A.S., et al. Urethroplasty after radiation therapy for prostate cancer. *Urology*, 2012. 79: 1402.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22521189/>
427. Chung, P.H., et al. Incidence of Stress Urinary Incontinence After Posterior Urethroplasty for Radiation-induced Urethral Strictures. *Urology*, 2018. 114: 188.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191643/>
428. Rourke, K., et al. Observations and outcomes of urethroplasty for bulbomembranous stenosis after radiation therapy for prostate cancer. *World J Urol*, 2016. 34: 377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26047655/>
429. Meeks Joshua, J., et al. Urethroplasty for Radiotherapy Induced Bulbomembranous Strictures: A Multi-Institutional Experience. *J Urol*, 2011. 185: 1761.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420123/>
430. Palmer, D.A., et al. Urethroplasty for high risk, long segment urethral strictures with ventral buccal mucosa graft and gracilis muscle flap. *J Urol*, 2015. 193: 902.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261802/>
431. Patil, M.B., et al. Total bladder and posterior urethral reconstruction: salvage technique for defunctionalized bladder with recalcitrant posterior urethral stenosis. *J Urol*, 2015. 193: 1649.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534328/>

432. Pisters, L.L., et al. Salvage prostatectomy with continent catheterizable urinary reconstruction: a novel approach to recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol*, 2000. 163: 1771.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799179/>
433. Ullrich, N.F., et al. A technique of bladder neck closure combining prostatectomy and intestinal interposition for unsalvageable urethral disease. *J Urol*, 2002. 167: 634.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11792934/>
434. De, E., et al. Salvage prostatectomy with bladder neck closure, continent catheterizable stoma and bladder augmentation: feasibility and patient reported continence outcomes at 32 months. *J Urol*, 2007. 177: 2200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509319/>
435. Spahn, M., et al. Last resort in devastated bladder outlet: bladder neck closure and continent vesicostomy--long-term results and comparison of different techniques. *Urology*, 2010. 75: 1185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206979/100 URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022>
436. Sack, B.S., et al. Cystectomy and Urinary Diversion for the Management of a Devastated Lower Urinary Tract Following Prostatic Cryotherapy and/or Radiotherapy. *WMJ*, 2016. 115: 70.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197339/>
437. Lumen, N., et al. Perineal anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture with or without previous urethral manipulations: a review of 61 cases with long-term followup. *J Urol*, 2009. 181: 1196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152939/>
438. Brandes, S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488283/>
439. Koraitim, M.M. Complex pelvic fracture urethral distraction defects revisited. *Scand J Urol*, 2014. 48: 84.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23883274/>
440. Kulkarni, S.B., et al. Posterior urethral stricture after pelvic fracture urethral distraction defects in developing and developed countries, and choice of surgical technique. *J Urol*, 2010. 183: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092843/>
441. Barbagli, G., et al. The spectrum of pelvic fracture urethral injuries and posterior urethroplasty in an Italian high-volume centre, from 1980 to 2013. *Arab J Urol*, 2015. 13: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019976/>
442. Cai, W., et al. Bipolar plasma vaporization using plasma-cutting and plasma-loop electrodes versus cold-knife transurethral incision for the treatment of posterior urethral stricture: a prospective, randomized study. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016. 71: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872076/>
443. Tausch, T.J., et al. Unintended negative consequences of primary endoscopic realignment for men with pelvic fracture urethral injuries. *J Urol*, 2014. 192: 1720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972309/>
444. Horiguchi, A., et al. Primary Realignment for Pelvic Fracture Urethral Injury Is Associated With Prolonged Time to Urethroplasty and Increased Stenosis Complexity. *Urology*, 2017. 108: 184.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606774/>
445. Hong, Y.K., et al. Predictors for success of internal urethrotomy in patients with urethral contracture following perineal repair of pelvic fracture urethral injuries. *Injury*, 2017. 48: 1035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259378/>
446. Koraitim, M.M. Unsuccessful outcomes after posterior urethroplasty: definition, diagnosis, and treatment. *Urology*, 2012. 79: 1168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449452/>
447. Ali, S., et al. Delayed Single Stage Perineal Posterior Urethroplasty. *J Coll Phys Surg—Pakistan, JCPSP*, 2015. 25: 438.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100998/>
448. Helmy, T.E., et al. Internal urethrotomy for recurrence after perineal anastomotic urethroplasty for posttraumatic pediatric posterior urethral stricture: could it be sufficient? *J Endourol*, 2013. 27: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23441683/>
449. Hussain, A., et al. Outcome of end-to-end urethroplasty in post-traumatic stricture of posterior urethra. *J Coll Phys Surg—Pakistan, JCPSP*, 2013. 23: 272.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23552538/>
450. Fu, Q., et al. Use of anastomotic urethroplasty with partial pubectomy for posterior urethral obliteration injuries: 10 years experience. *World J Urol*, 2009. 27: 695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19238398/>
451. Kulkarni, S.B., et al. Management of complex and redo cases of pelvic fracture urethral injuries. *Asian J Urol*, 2018. 5: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736373/>

452. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. *BJU Int*, 2011. 108: 630.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21854524/>
453. Singh, B.P., et al. Impact of prior urethral manipulation on outcome of anastomotic urethroplasty for post-traumatic urethral stricture. *Urology*, 2010. 75: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854488/>
454. Gomez, R.G., et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries. *Urology*, 2014. 83: S48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210734/URETHRAL-STRICTURES-LIMITED-UPDATE-2022-101>
455. Koraitim, M.M. Transpubic urethroplasty revisited: total, superior, or inferior pubectomy? *Urology*, 2010. 75: 691.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19962726/>
456. Xu, Y.M., et al. Surgical treatment of 31 complex traumatic posterior urethral strictures associated with urethrorectal fistulas. *Eur Urol*, 2010. 57: 514.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282100/>
457. Koraitim, M.M., et al. Perineal repair of pelvic fracture urethral injury: in pursuit of a successful outcome. *BJU Int*, 2015. 116: 265.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552421/>
458. Hosseini, J., et al. Dorsal versus ventral anterior urethral spatulation in posterior urethroplasty. *Urol J*, 2010. 7: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170856/>
459. Zhang, L., et al. The application of valvular urethral mucosa anastomosis in the operation of posterior urethral stricture. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613432/>
460. Gomez, R.G., et al. Reconstruction of Pelvic Fracture Urethral Injuries With Sparing of the Bulbar Arteries. *Urology*, 2016. 88: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26616094/>
461. Verla, W., et al. Vessel-sparing Excision and Primary Anastomosis. *J Visual Exp, JoVE*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30663665/>
462. Xie, H., et al. Preliminary Experience of Nontransecting Urethroplasty for Pelvic Fracture-related Urethral Injury. *Urology*, 2017. 109: 178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735015/>
463. Wang, P., et al. Modified urethral pull-through operation for posterior urethral stricture and long-term outcome. *J Urol*, 2008. 180: 2479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930502/>
464. Yin, L., et al. Urethral pull-through operation for the management of pelvic fracture urethral distraction defects. *Urology*, 2011. 78: 946.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21777964/>
465. Unterberg, S.H., et al. Robotic-assisted Proximal Perineal Urethroplasty: Improving Visualization and Ergonomics. *Urology*, 2019. 125: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30452962/>
466. Singh, S.K., et al. Transperineal bulboprostatic anastomotic repair of pelvic fracture urethral distraction defect and role of ancillary maneuver: A retrospective study in 172 patients. *Urol Ann*, 2010. 2: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20882154/>
467. Ranjan, P., et al. Post-traumatic urethral strictures in children: what have we learned over the years? *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21764640/>
468. Podesta, M., et al. Delayed surgical repair of posttraumatic posterior urethral distraction defects in children and adolescents: long-term results. *J Pediatr Urol*, 2015. 11: 67 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25869826/>
469. Waterloos, M., et al. Urethroplasty for urethral injuries and trauma-related strictures in children and adolescents: a single-institution experience. *J Pediatr Urol*, 2019. 15: 176 e1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581060/>
470. Singla, M., et al. Posttraumatic posterior urethral strictures in children--management and intermediate-term follow-up in tertiary care center. *Urology*, 2008. 72: 540.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18619659/>
471. Voelzke, B.B., et al. Blunt pediatric anterior and posterior urethral trauma: 32-year experience and outcomes. *J Pediatr Urol*, 2012. 8: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664873/>

472. Hosseini, J., et al. Effects of Anastomotic Posterior Urethroplasty (Simple or Complex) on Erectile Function: a Prospective Study. *Urol J*, 2018. 15: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299889/>
473. Tang, C.Y., et al. Erectile dysfunction in patients with traumatic urethral strictures treated with anastomotic urethroplasty: a single-factor analysis. *Can J Urol*, 2012. 19: 6548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228290/>
474. Feng, C., et al. The relationship between erectile dysfunction and open urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2013. 10: 2060.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23656595/102> URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022
475. El-Assmy, A., et al. Erectile dysfunction post-perineal anastomotic urethroplasty for traumatic urethral injuries: analysis of incidence and possibility of recovery. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25778817/>
476. Koraitim, M.M. Predictors of erectile dysfunction post pelvic fracture urethral injuries: a multivariate analysis. *Urology*, 2013. 81: 1081.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465164/>
477. Anger, J.T., et al. Ejaculatory profiles and fertility in men after posterior urethroplasty for pelvic fracture-urethral distraction defect injuries. *BJU Int*, 2008. 102: 351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18702781/>
478. El-Assmy, A., et al. Ejaculatory function after anastomotic urethroplasty for pelvic fracture urethral injuries. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 497.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655257/>
479. Bagga, H.S., et al. The mechanism of continence after posterior urethroplasty. *Arab J Urol*, 2015. 13: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26019981/>
480. Fu, Q., et al. Recurrence and complications after transperineal bulboprostatic anastomosis for posterior urethral strictures resulting from pelvic fracture: a retrospective study from a urethral referral centre. *BJU Int*, 2013. 112: E358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23773274/>
481. Garg, G., et al. Outcome of patients with failed pelvic fracture-associated urethral repair: a single center 10-year experience. *Turkish J Urol*, 2019. 45: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30475700/>
482. Ibrahim, A.G., et al. Results of delayed repair of posterior urethral disruption injuries in Maiduguri. *Surg Pract*, 2013. 17: 92.
<https://www.researchgate.net/publication/263719232>
483. Kulkarni, S.B., et al. Laparoscopic omentoplasty to support anastomotic urethroplasty in complex and redo pelvic fracture urethral defects. *Urology*, 2015. 85: 1200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25818909/>
484. Mehmood, S., et al. Outcome of anastomotic posterior urethroplasty with various ancillary maneuvers for post-traumatic urethral injury. Does prior urethral manipulation affect the outcome of urethroplasty? *Urol Ann*, 2018. 10: 175.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719330/>
485. Hwang, J.H., et al. Clinical factors that predict successful posterior urethral anastomosis with a gracilis muscle flap. *Korean J Urol*, 2013. 54: 710.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175047/>
486. Bhagat, S.K., et al. Redo-urethroplasty in pelvic fracture urethral distraction defect: an audit. *World J Urol*, 2011. 29: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20204376/>
487. Gupta, N.P., et al. Does a previous end-to-end urethroplasty alter the results of redo end-to-end urethroplasty in patients with traumatic posterior urethral strictures? *Int J Urol*, 2008. 15: 885.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721207/>
488. Mundy, A.R., et al. Entero-urethroplasty for the salvage of bulbo-membranous stricture disease or trauma. *BJU Int*, 2010. 105: 1716.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19930173/>
489. Schwender, C.E., et al. Technique and results of urethroplasty for female stricture disease. *J Urol*, 2006. 175: 976.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469596/>
490. Gormley, E.A. Vaginal flap urethroplasty for female urethral stricture disease. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29 Suppl 1: S42.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20419801/>

491. Romman, A.N., et al. Distal intramural urethral pathology in women. *J Urol*, 2012. 188: 1218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22902013/>
492. Popat, S., et al. Long-term management of luminal urethral stricture in women. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 1735.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27026141/>
493. Migliari, R., et al. Dorsal buccal mucosa graft urethroplasty for female urethral strictures. *J Urol*, 2006. 176: 1473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952664/>
494. Gozzi, C., et al. Volar onlay urethroplasty for reconstruction of female urethra in recurrent stricture disease. *BJU Int*, 2011. 107: 1964.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21083639/URETHRAL-STRICTURES-LIMITED-UPDATE-2022-103>
495. Petrou, S.P., et al. Dorsal vaginal graft urethroplasty for female urethral stricture disease. *BJU Int*, 2012. 110: E1090.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22594612/>
496. Patil, S., et al. Anastomotic urethroplasty in female urethral stricture guided by cystoscopy - a point of technique. *J Surg Tech nd Case Rep*, 2013. 5: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741435/>
497. Akman, R.Y., et al. Geriatrik yaş grubu kadınlarda üretra darlıkları tani ve tedavi. *Turkish J Geriatr*, 2013. 16.
<http://geriatri.dergisi.org/abstract.php?lang=tr&id=735>
498. Heidari, F., et al. On demand urethral dilatation versus intermittent urethral dilatation: results and complications in women with urethral stricture. *Nephro-Urol Monthly*, 2014. 6: e15212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24783171/>
499. Goel, A., et al. Dorsal onlay buccal mucosal graft urethroplasty in female urethral stricture disease: a single-center experience. *Int Urogynecol J*, 2014. 25: 525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24154743/>
500. Kaushal, D., et al. Dorsal onlay vaginal mucosal graft urethroplasty for refractory female urethral stricture. *Int J Med Health Res*, 2018. 4: 51.
<http://www.medicalsciencejournal.com/archives/2018/vol4/issue5/4-5-23>
501. Blander, D.S., et al. Endoluminal magnetic resonance imaging in the evaluation of urethral diverticula in women. *Urology*, 2001. 57: 660.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11306374/>
502. Ying, T., et al. Value of transrectal ultrasonography in female traumatic urethral injuries. *Urology*, 2010. 76: 319.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156650/>
503. Massey, J.A., et al. Obstructed Voiding in the Female. *Brit J Urol*, 1988. 61: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3342298/>
504. Averous, M., et al. [Urethral stenosis in the young girl, myth or reality? Comparison of clinical, radiological, instrumental and urodynamic data (author's transl)]. *J Urol (Paris)*, 1981. 87: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7276599/>
505. Heising, J., et al. [Meatus stenosis of girls--clinical demonstration and therapy (author's transl)]. *Urologe A*, 1978. 17: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/706007/>
506. Dalela, D., et al. W-V flap: a new technique for reconstruction of female distal urethral stricture using vestibular mucosa. *BMJ Case Rep*, 2016. 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170612/>
507. Tsivian, A., et al. Dorsal graft urethroplasty for female urethral stricture. *J Urol*, 2006. 176: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813901/>
508. Tanello, M., et al. Use of Pedicle Flap from the Labia minora for the Repair of Female Urethral Strictures. *Urol Int*, 2002. 69: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187036/>
509. Castillo, O.A., et al. [Urethroplasty with dorsal oral mucosa graft in female urethral stenosis]. *Actas Urol Esp*, 2011. 35: 246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21397358/>
510. Berglund, R.K., et al. Buccal mucosa graft urethroplasty for recurrent stricture of female urethra. *Urology*, 2006. 67: 1069.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16635524/>
511. Hoag, N., et al. Vaginal-sparing ventral buccal mucosal graft urethroplasty for female urethral stricture: A novel modification of surgical technique. *Investig Clin Urol*, 2016. 57: 298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27437540/>

512. Nikolavsky, D., et al. Urologic Complications After Phalloplasty or Metoidioplasty. *Clin Plastic Surg*, 2018. 45: 425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908632/>
513. Lumen, N., et al. Endoscopic incision of short (<3 cm) urethral strictures after phallic reconstruction. *J Endourol*, 2009. 23: 1329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19566413/>
514. Pariser, J.J., et al. Buccal mucosal graft urethroplasty for the treatment of urethral stricture in the neophallus. *Urology*, 2015. 85: 927.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681247/104 URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022>
515. Wilson, S.C., et al. Fasciocutaneous flap reinforcement of ventral onlay buccal mucosa grafts enables neophallus revision urethroplasty. *Ther Adv Urol*, 2016. 8: 331.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27904649/>
516. Raigosa, M., et al. Male-to-Female Genital Reassignment Surgery: A Retrospective Review of Surgical Technique and Complications in 60 Patients. *J Sex Med*, 2015. 12: 1837.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26139337/>
517. Rossi Neto, R., et al. Gender reassignment surgery--a 13 year review of surgical outcomes. *Int Braz J Urol*, 2012. 38: 97.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22397771/>
518. Waterloos, M., et al. Neo-vaginal advancement flaps in the treatment of urethral strictures in transwomen. *Urology*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779891/>
519. Dubey, D., et al. Dorsal onlay buccal mucosa versus penile skin flap urethroplasty for anterior urethral strictures: results from a randomized prospective trial. *J Urol*, 2007. 178: 2466.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17937943/>
520. Sa, Y.L., et al. A comparative study of buccal mucosa graft and penile pedical flap for reconstruction of anterior urethral strictures. *Chinese Med J*, 2010. 123: 365.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20193261/>
521. Castagnetti, M., et al. Aptness and complications of labial mucosa grafts for the repair of anterior urethral defects in children and adults: single centre experience with 115 cases. *World J Urol*, 2009. 27: 799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19301012/>
522. Patterson, J.M., et al. Surgical techniques in substitution urethroplasty using buccal mucosa for the treatment of anterior urethral strictures. *Eur Urol*, 2008. 53: 1162.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18609764/>
523. Levy, A.C., et al. Refractory Urethral Stricture Management: Indications for Alternative Grafts and Flaps. *Curr Urol Rep*, 2018. 19: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479650/>
524. Olajide, A.O., et al. Complications of transverse distal penile island flap: urethroplasty of complex anterior urethral stricture. *Urol J*, 2010. 7: 178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20845294/>
525. Langston, J.P., et al. Synchronous urethral stricture reconstruction via 1-stage ascending approach: rationale and results. *J Urol*, 2009. 181: 2161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296985/>
526. Marchal, C., et al. Barbagli's dorsal urethroplasty. Analysis of results and factors for success. *Arch Esp Urol*, 2010. 63: 537.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876950/>
527. Schwentner, C., et al. Anterior urethral reconstruction using the circular fasciocutaneous flap technique: long-term follow-up. *World J Urol*, 2011. 29: 115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20379722/>
528. Onol, S.Y., et al. Reconstruction of strictures of the fossa navicularis and meatus with transverse island fasciocutaneous penile flap. *J Urol*, 2008. 179: 1437.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295281/>
529. Whitson, J.M., et al. Long-term efficacy of distal penile circular fasciocutaneous flaps for single stage reconstruction of complex anterior urethral stricture disease. *J Urol*, 2008. 179: 2259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423682/>
530. Mostafa, D., et al. Twin penile skin flap, is it the answer for repair of long anterior urethral strictures? *Arab J Urol*, 2018. 16: 224.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892487/>
531. Rogers, H.S., et al. Long-term results of one-stage scrotal patch urethroplasty. *Br J Urol*, 1992. 69: 621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1638346/>

532. Gil-Vernet, A., et al. Scrotal flap epilation in urethroplasty: concepts and technique. *J Urol*, 1995. 154: 1723.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563332/>
533. Gil-Vernet, J., et al. A new biaxial epilated scrotal flap for reconstructive urethral surgery. *J Urol*, 1997. 158: 412.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224314/>
534. Ahmad, H., et al. Bulbar urethral stricture repair with buccal mucosa graft urethroplasty. *J Pakistan Med Ass, JPMA*, 2011. 61: 440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204174/URETHRAL-STRICTURES-LIMITED-UPDATE-2022-105>
535. Barbagli, G., et al. Prediction of early and late complications after oral mucosal graft harvesting: multivariable analysis from a cohort of 553 consecutive patients. *J Urol*, 2014. 191: 688.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24035880/>
536. Hosseini, J., et al. Dorsal versus ventral oral mucosal graft urethroplasty. *Urol J*, 2011. 8: 48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21404203/>
537. Kulkarni, S., et al. One-sided anterior urethroplasty: a new dorsal onlay graft technique. *BJU Int*, 2009. 104: 1150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19388990/>
538. Moran, E., et al. Oral quality of life after buccal mucosal graft harvest for substitution urethroplasty. More than a bite? *World J Urol*, 2019. 37: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931527/>
539. O'Riordan, A., et al. Outcome of dorsal buccal graft urethroplasty for recurrent bulbar urethral strictures. *BJU Int*, 2008. 102: 1148.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18510658/>
540. Spilotros, M., et al. Buccal mucosal graft urethroplasty in men—risk factors for recurrence and complications: a third referral centre experience in anterior urethroplasty using buccal mucosal graft. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: 510.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28725593/>
541. Trivedi, S., et al. Urethral reconstruction in balanitis xerotica obliterans. *Urol Int*, 2008. 81: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931544/>
542. Wang, K., et al. Dorsal onlay versus ventral onlay urethroplasty for anterior urethral stricture: a metaanalysis. *Urol Int*, 2009. 83: 342.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19829038/>
543. Lumen, N., et al. Urethral reconstruction using buccal mucosa or penile skin grafts: systematic review and meta-analysis. *Urol Int*, 2012. 89: 387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22889835/>
544. Sharma, A.K., et al. Lingual versus buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral stricture: a prospective comparative analysis. *Int J Urol*, 2013. 20: 1199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601029/>
545. Lumen, N., et al. Buccal Versus Lingual Mucosa Graft in Anterior Urethroplasty: A Prospective Comparison of Surgical Outcome and Donor Site Morbidity. *J Urol*, 2016. 195: 112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241906/>
546. Abrate, A., et al. Lingual mucosal graft urethroplasty 12 years later: Systematic review and metaanalysis. *Asian J Urol*, 2019. 6: 230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31297314/>
547. Chauhan, S., et al. Outcome of buccal mucosa and lingual mucosa graft urethroplasty in the management of urethral strictures: A comparative study. *Urol Ann*, 2016. 8: 36.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834399/>
548. Pal, D.K., et al. A comparative study of lingual mucosal graft urethroplasty with buccal mucosal graft urethroplasty in urethral stricture disease: An institutional experience. *Urol Ann*, 2016. 8: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141184/>
549. Song, L.J., et al. Lingual mucosal grafts for anterior urethroplasty: a review. *BJU Int*, 2009. 104: 1052.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19583725/>
550. Manoj, B., et al. Postauricular skin as an alternative to oral mucosa for anterior onlay graft urethroplasty: a preliminary experience in patients with oral mucosa changes. *Urology*, 2009. 74: 345.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19428075/>
551. Xu, Y.M., et al. Urethral reconstruction using colonic mucosa graft for complex strictures. *J Urol*, 2009. 182: 1040.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616803/>
552. Mangera, A., et al. Tissue engineering in urethral reconstruction--an update. *Asian J Androl*, 2013. 15: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042444/>

553. el-Kassaby, A., et al. Randomized comparative study between buccal mucosal and acellular bladder matrix grafts in complex anterior urethral strictures. *J Urol*, 2008. 179: 1432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295282/>
554. Palminteri, E., et al. Long-term results of small intestinal submucosa graft in bulbar urethral reconstruction. *Urology*, 2012. 79: 695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22245298/106> URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022
555. Xu, Y.M., et al. Outcome of small intestinal submucosa graft for repair of anterior urethral strictures. *Int J Urol*, 2013. 20: 622.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23131085/>
556. Ram-Liebig, G., et al. Results of Use of Tissue-Engineered Autologous Oral Mucosa Graft for Urethral Reconstruction: A Multicenter, Prospective, Observational Trial. *EBioMed*, 2017. 23: 185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28827035/>
557. Soave, A., et al. Substitution Urethroplasty with Closure Versus Nonclosure of the Buccal Mucosa Graft Harvest Site: A Randomized Controlled Trial with a Detailed Analysis of Oral Pain and Morbidity. *Eur Urol*, 2018. 73: 910.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198583/>
558. Wong, E., et al. Does closure of the buccal mucosal graft bed matter? Results from a randomized controlled trial. *Urology*, 2014. 84: 1223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25194996/>
559. Rourke, K., et al. Effect of wound closure on buccal mucosal graft harvest site morbidity: results of a randomized prospective trial. *Urology*, 2012. 79: 443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119261/>
560. Muruganandam, K., et al. Closure versus nonclosure of buccal mucosal graft harvest site: A prospective randomized study on post operative morbidity. *Indian J Urol*, 2009. 25: 72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19468433/>
561. Terlecki, R.P., et al. Urethral rest: role and rationale in preparation for anterior urethroplasty. *Urology*, 2011. 77: 1477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21513968/>
562. McDonald, M.L., et al. Antimicrobial Practice Patterns for Urethroplasty: Opportunity for Improved Stewardship. *Urology*, 2016. 94: 237.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27138266/>
563. Beckley, I., et al. Post-operative care following primary optical urethrotomy: Towards an evidence based approach. *Brit J Med Surg Urol*, 2012.
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1016/j.bjmsu.2012.04.006>
564. Erickson, B.A., et al. A prospective, randomized trial evaluating the use of hydrogel coated latex versus all silicone urethral catheters after urethral reconstructive surgery. *J Urol*, 2008. 179: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18001794/>
565. Poelaert, F., et al. Duration of urethral catheterization after urethroplasty: how long is enough? *Minerva Urol Nefrol*, 2017. 69: 372.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097155/>
566. Yeung, L.L., et al. Urethroplasty practice and surveillance patterns: a survey of reconstructive urologists. *Urology*, 2013. 82: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896103/>
567. Peng, X.F., et al. Effectiveness of Solifenacin for Managing of Bladder Spasms in Patients With Urethroplasty. *Am J Mens Health*, 2017. 11: 1580.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669278/>
568. Granieri, M.A., et al. A Critical Evaluation of the Utility of Imaging After Urethroplasty for Bulbar Urethral Stricture Disease. *Urology*, 2016. 91: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923442/>
569. Solanki, S., et al. Evaluation of healing at urethral anastomotic site by pericatheter retrograde urethrogram in patients with urethral stricture. *Urol Ann*, 2014. 6: 325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371610/>
570. Sussman, R.D., et al. Novel pericatheter retrograde urethrogram technique is a viable method for postoperative urethroplasty imaging. *Int Urol Nephrol*, 2017. 49: 2157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913706/>
571. Vetterlein, M.W., et al. Characterization of a Standardized Postoperative Radiographic and Functional Voiding Trial after 1-Stage Bulbar Ventral Onlay Buccal Mucosal Graft Urethroplasty and the Impact on Stricture Recurrence-Free Survival. *J Urol*, 2019. 201: 563.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240692/>

572. Bansal, A., et al. Early removal of urinary catheter after excision and primary anastomosis in anterior urethral stricture. *Turkish J Urol*, 2016. 42: 80.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27274892/>
573. Grossgold, E.T., et al. Routine Urethrography After Buccal Graft Bulbar Urethroplasty: The Impact of Initial Urethral Leak on Surgical Success. *Urology*, 2017. 104: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214570/URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022 107>
574. Al-Qudah, H.S., et al. Extended complications of urethroplasty. *Int Braz J Urol*, 2005. 31: 315.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16137399/>
575. Erickson, B.A., et al. Definition of Successful Treatment and Optimal Follow-up after Urethral Reconstruction for Urethral Stricture Disease. *Urol Clin North Am*, 2017. 44: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908363/>
576. Belsante, M.J., et al. Cost-effectiveness of risk stratified followup after urethral reconstruction: a decision analysis. *J Urol*, 2013. 190: 1292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583856/>
577. Voelzke, B.B. Critical review of existing patient reported outcome measures after male anterior urethroplasty. *J Urol*, 2013. 189: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174257/>
578. Jackson, M.J., et al. A prospective patient-centred evaluation of urethroplasty for anterior urethral stricture using a validated patient-reported outcome measure. *Eur Urol*, 2013. 64: 777.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23664422/>
579. Bertrand, L.A., et al. Measuring and Predicting Patient Dissatisfaction after Anterior Urethroplasty Using Patient Reported Outcomes Measures. *J Urol*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907509/>
580. Kessler, T.M., et al. Patient satisfaction with the outcome of surgery for urethral stricture. *J Urol*, 2002. 167: 2507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992068/>
581. Maciejewski, C.C., et al. Chordee and Penile Shortening Rather Than Voiding Function Are Associated With Patient Dissatisfaction After Urethroplasty. *Urology*, 2017. 103: 234.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065809/>
582. Meeks, J.J., et al. Stricture recurrence after urethroplasty: a systematic review. *J Urol*, 2009. 182: 1266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19683309/>
583. Angermeier, K.W., et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Evaluation and follow-up. *Urology*, 2014. 83: S8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275285/>
584. Goonesinghe, S.K., et al. Flexible cystourethroscopy in the follow-up of posturethroplasty patients and characterisation of recurrences. *Eur Urol*, 2015. 68: 523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913391/>
585. Seibold, J., et al. Urethral ultrasound as a screening tool for stricture recurrence after oral mucosa graft urethroplasty. *Urology*, 2011. 78: 696.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741691/>
586. Lozano, J.L., et al. [Substitution urethroplasty. Long term follow up results in a group of 50 patients]. *Arch Esp Urol*, 2015. 68: 424.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033762/>
587. Abdelhameed, H., et al. The long-term results of lingual mucosal grafts for repairing long anterior urethral strictures. *Arab J Urol*, 2015. 13: 128.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26413334/>
588. Erickson, B.A., et al. Changes in uroflowmetry maximum flow rates after urethral reconstructive surgery as a means to predict for stricture recurrence. *J Urol*, 2011. 186: 1934.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21944128/>
589. DeLong, J., et al. Patient-reported outcomes combined with objective data to evaluate outcomes after urethral reconstruction. *Urology*, 2013. 81: 432.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374824/>
590. Erickson, B.A., et al. The use of uroflowmetry to diagnose recurrent stricture after urethral reconstructive surgery. *J Urol*, 2010. 184: 1386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727546/>
591. Warren, G.J., et al. The role of noninvasive testing and questionnaires in urethroplasty follow-up. *Transl Androl Urol*, 2014. 3: 221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26816769/>

592. Morey, A.F., et al. American Urological Association symptom index in the assessment of urethroplasty outcomes. J Urol, 1998. 159: 1192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9507830/>
593. Heyns, C.F., et al. Prospective evaluation of the American Urological Association symptom index and peak urinary flow rate for the followup of men with known urethral stricture disease. J Urol, 2002. 168: 2051.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394706/108 URETHRAL STRICTURES - LIMITED UPDATE 2022>
594. Wessels, S.G., et al. Prospective evaluation of a new visual prostate symptom score, the international prostate symptom score, and uroflowmetry in men with urethral stricture disease. Urology, 2014. 83: 220.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24231222/>
595. Schober, J.P., et al. Effect of Urethroplasty on Anxiety and Depression. J Urol, 2018. 199: 1552.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408454/>
596. Liu, J.S., et al. Practice Patterns in the Treatment of Urethral Stricture Among American Urologists: A Paradigm Change? Urology, 2015. 86: 830.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216643/>
597. Chung, P.H., et al. Evaluation of Generic Versus Condition-Specific Quality of Life Indicators for Successful Urethral Stricture Surgery. Urology, 2019. 126: 222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580004/>
598. Evans, P., et al. A Prospective Study of Patient-reported Pain After Bulbar Urethroplasty. Urology, 2018. 117: 156.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656064/>
599. Palminteri, E., et al. The impact of ventral oral graft bulbar urethroplasty on sexual life. Urology, 2013. 81: 891.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23434096/>
600. Patel, D.P., et al. Patient-Reported Sexual Function After Staged Penile Urethroplasty. Urology, 2015. 86: 395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26199158/>
601. Liu, J.S., et al. Risk Factors and Timing of Early Stricture Recurrence After Urethroplasty. Urology, 2016. 95: 202.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155311/>
602. Zaid, U.B., et al. The cost of surveillance after urethroplasty. Urology, 2015. 85: 1195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819624/>
603. Han, J.S., et al. Risk of urethral stricture recurrence increases over time after urethroplasty. Int J Urol, 2015. 22: 695.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25903524>

13. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по РПЖ предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

14. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

15. Дополнительные рисунки и таблицы

3. Определение, эпидемиология, этиология и профилактика

Таблица S3.1. Этиология стриктур у женщин

	Simonato и соавт., 2010 [1]	Sharma и соавт., 2010 [2]	Oncol и соавт., 2011 [3]	Blaivas и соавт., 2012 [4]	Rijal и соавт., 2013 [5]	Xu и соавт., 2013 [6]	Kowalik и соавт., 2014 [7]	Onol и соавт., 2014 [8]	Spilotros и соавт., 2016 [9]	Powell и Daniels, 2017 [10]	Mukhtar и соавт., 2017 [11]	Tao и соавт., 2018 [12]	Romero-Maroto и соавт., 2018 [13]	Всего
Травма газа	0	0	0	2	2	35	0	0	0	0	0	2	0	41
Идиопатическая	4	9	8	8	49	2	5	5	11	3	7	6	4	123
Местное воспаление или инфекция	2	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	6
ИМВП	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	9	0	16
Локальная травма	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4
Плоский лишай	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Ятрогенная травма (не конкретизирована)	0	0	0	6	0	0	2	0	0	3	0	5	0	16
Посткатетерная	0	3	0	0	0	0	0	0	11	0	1	0	3	19
Травма при эндоскопии	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Акушерская травма	0	2	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	2	9
Удаление карункула	0	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4
Удаление слинга	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Удаление дивертикула уретры	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	5
Реконструкция уретры в анамнезе	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Коагуляция шейки матки	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
Облучение уретры	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Всего	6	15	14	17	51	44	10	7	26	6	22	22	9	249

Таблица S3.2. Локализация стриктур уретры у женщин

Публикация	Проксимальная треть	Средняя треть	Дистальная треть	Тотальная
Rehder и соавт., 2010 [14]	8	0	0	0
Simonato и соавт., 2010 [1]	0	4	0	2
Onol и соавт., 2011 [3]	0	13	4	0
Blaivas и соавт., 2012 [4]	8	3	5	1
Xu и соавт., 2013 [6]	10	25	9	0
Singh и соавт., 2013 [15]	0	16	0	0
Kowalik и соавт., 2014 [7]	0	6	4	0
Onol и соавт., 2014 [8]	1	6	0	0
Romero-Maroto и соавт., 2018 [13]	0	5	1	3
Всего	27 (20%)	78 (58%)	24 (18%)	6 (4%)

6. Лечение стриктур уретры у мужчин

Таблица S6.1. Эффективность адъювантной терапии митомицином C после ВОУТ

Автор, год	Тип исследования	n	Наблюдение, мес.	Эффективность ВОУТ + митомицин C	Эффективность ВОУТ в виде монотерапии	Показатель p
Moradi и соавт., 2016 [16]	РКИ	40	12	90% (18/20)	50% (10/20)	0,001
Ali и соавт., 2015 [17]	РКИ	451	18	86% (67/78)	63% (46/73)	0,002
Farrell и соавт., 2017 [18]	Ретроспективная серия	44	26 (межквартильный размах 13–47)	75%	Нет данных	Нет данных
Kumar и соавт., 2014 [19]	Проспективная серия	103	14 (диапазон 3–18)	81%	Нет данных	Нет данных

Таблица S6.2. Эффективность уретропластики при неэффективности уретральных стентов

Исследование	Тип стента	Наблюдение, мес.	Локализация	Тип уретропластики	n	Эффективность
Angulo и соавт., 2019 [20]	Нитиноловый стент, раскрывающийся при температуре тела	26 (22)	Бульбозный отдел	Слизистая щęki	6	6 (100%)
				Аугментационная уретропластика	1	1 (100%)
				Резекция с концевым анастомозом	1	1 (100%)
Angulo и соавт., 2018 [21]	Стент, раскрывающийся самостоятельно и состоящий из проволоки, сделанной из суперсплава	60 (63)	В основном бульбозный отдел	Слизистая щęki	27	26 (96,3%)
				Резекция с концевым анастомозом	14	12 (85,7%)
				Аугментационная уретропластика	5	4 (80%)
				Лоскут на ножке	6	3 (50%)
				Многоэтапная уретропластика	4	2 (50%)
				Перинеостомия	7	4 (57,1%)
Buckley и соавт., 2012 [22]	Стент, раскрывающийся самостоятельно и состоящий из проволоки, сделанной из суперсплава	54 (>12)	В основном бульбозный отдел	Дорсальная заместительная пластика «onlay»	8	10 (83,3%)
				Вентральная заместительная пластика «onlay»	3	
				Перинеостомия	1	
Chapple и соавт., 2008 [23]	Не описано	37 (14–72)	Задняя уретра: 4	Заместительная уретропластика кожей полового члена	6	1 (16,7%)
			Пенильный отдел: 2	Резекция с концевым анастомозом	4	1 (25%)
			Бульбозный отдел: 8	Слизистая щęki	4	4 (100%)

Таблица S6.3. Неудачная пластика гипоспадии

Исследование	Характеристики пациентов	Длина стриктуры	Операции в анамнезе	Операция	Результаты	Осложнения/другое
Исследования, включавшие только пациентов с гипоспадией в анамнезе						
Aldampanhogi и соавт. [24]	79 взрослых со стриктурой после пластики гипоспадии Средний возраст – 35 лет (16–69)	Средняя: 4 см (1–12)	Не описано	Одноэтапная буккальная уретропластика: 31/79 (40%) Многоэтапная буккальная уретропластика: 48/79 (60%)	Частота отсутствия рецидива: одноэтапная буккальная уретропластика – 80,7% (25/31); двухэтапная буккальная уретропластика – 79,2% (38/48) Средний период наблюдения – 48 месяцев (12–96)	Одноэтапная уретропластика: уретро-кожный свищ у 6/31 (19%); первичное ушивание – 9/9, сроки не описаны) Двухэтапная уретропластика: уретро-кожный свищ у 9/48 (первичное ушивание – 8/9, сроки не описаны) Через 3–6 месяцев наблюдения: 8/48 (16%) Сморщивание трансплантата, требующее ревизии после первого этапа: Одноэтапная повторная уретропластика – 0% Двухэтапная повторная уретропластика – 2/48 (6,5%) (24 и 36 месяцев) Самостоятельное бужирование: 0%
Barbagli и соавт., 2017 [25]	345 пациентов после пластики гипоспадии (200 больных со стриктурой пенильного отдела + 145 мужчин со стриктурой ладьевидной ямки) Не менее 22 пациентов с уретро-кожным свищом (не менее 6,4%)	Не описано	Медиана числа предыдущих операций: 3 (межквартильный размах 2–5)	Меатотомия – 70 (17%), меатопластика – 11 (3%), концевой анастомоз – 6 (1%), одноэтапная уретропластика слизистой ротовой полости – 39 (10%), одноэтапная пластика кожей – 29 (7%), одноэтапная уретропластика – 46 (11%), двухэтапная уретропластика – 61 (15%), двухэтапная уретропластика слизистой ротовой полости – 90 (22%), перинеостомия – 27 (7%), ВОУТ «холодным ножом» – 7 (2%), ушивание уретро-кожного свища – 22 (5%)	Общая частота отсутствия стриктур в группе уретропластики через 5 лет наблюдения: 48% (95% ДИ 41–54%)	При анализе в группе уретропластики показано, что этапная операция связана с более высоким риском рецидива по сравнению с одноэтапной (отсутствие рецидива через 5 лет наблюдения: одноэтапная уретропластика слизистой ротовой полости – 16/39 (41%), одноэтапная уретропластика трансплантатом кожи полового члена – 17/29 (58,6%), этапная уретропластика – 20/61 (32,8%), этапная уретропластика слизистой ротовой полости – 22/90 (24,4%, $p < 0,001$) Многофакторный анализ: длина стриктуры и наличие склерозирующего лишая связаны с более высоким риском неэффективности, в отличие от числа предыдущих операций
Barbagli и соавт., 2009 [26]	8 пациентов после пластики гипоспадии Медиана возраста – 48 лет	Средняя: 3–4 см	Среднее число предыдущих операций – 4,5	Перинеостомия	Частота отсутствия рецидива: 87,5% (7/8), медиана времени отсутствия симптомов: 52,5 месяцев Медиана (диапазон) наблюдения: 67 месяцев (15–118)	2/8 (25%) пациентов выполнена двухэтапная уретропластика. Удовлетворенность – 100%, и все пациенты предпочли бы повторно выполнить эту же операцию

Barbagli и соавт., 2010 [27]	1176 пациентов после пластики гипоспадии (стриктура ± дефект пенильного отдела) Средний возраст – 31 год (1–76) Локализация гипоспадии: Головчатая – 193 (16,4%) Стволовая – 702 (59,7%) Пеноскrotальная – 281 (23,9%) Не менее 244 пациентов с уретро-кожным свищом (не менее 21%)	Не описано	Медиана числа предыдущих операций: 3 (1–23)	Одноэтапная пластика: 760 пациентов (64,6%) (меатомия/меатопластика – 31, ушивание уретро-кожного свища – 244, резекция с концевым анастомозом – 18; одноэтапная пластика: кожный лоскут – 179, слизистая ротовой полости – 211, кожный трансплантат – 11, корпоропластика – 84, перинеостомия – 9, реконструкция головки – 58, другие – 64) Многоэтапная пластика – 416 пациентов (35,4%) (слизистая ротовой полости – 357, кожный трансплантат – 11, первый этап по Johanson – 18, второй этап по Johanson – 30, реконструкция головки – 305, реконструкция кожной половой члены – 305, корпоропластика – 230) Всего пациентам выполнено от 1 до 8 операций (медиана: 2)	Для пациентов с неудачной пластикой гипоспадии в анамнезе точно не описана частота отсутствия рецидива Длительность наблюдения: 12–137 месяцев (средний 60,4) (общая группа)	Функционально состоятельная уретра и приемлемый косметический результат: Всего – 88,1% (1036/1176) Одноэтапная пластика: 90,4% (687/760) Многоэтапная пластика: 83,9% (349/416) Основные осложнения (у всех пациентов) включали стриктуру уретры, резидуальную гипоспадию, уретро- кожный свищ, меатостеноз и резидуальное искривление полового члена Рост волос, дивертикулы и камни встречались реже
Li и соавт., 2016 [28]	56 пациентов после пластики гипоспадии Средний возраст: 21,8 года (4–45) Уретро-кожный свищ: 35/56 (62,5%) Из исследования исключали пациентов с многоэтапной уретропластикой буккальным или кожным трансплантатом или прямой пластикой в анамнезе	Не описано	Среднее число операций в анамнезе: 1,9 (1–6)	Одноэтапная пластика слизистой языка «onlay» (42/56, 75%): (стриктура уретры – 17, меатостеноз – 5, дивертикулы – 3, уретро-кожный свищ – 28, искривление полового члена – 32) Одноэтапная модифицированная пластика «inlay» по Snodgrass слизистой языка (14/56, 25%): стриктура уретры – 8, меатостеноз – 3, уретро- кожный свищ – 7	Частота отсутствия рецидива: всего – 91,1 (51/56) Пластика «onlay» слизистой языка – 90,5% (38/42), «inlay» слизистой языка – 92,3% (13/14) Средний период наблюдения: 38,1 месяцев (9–90)	Всего 12/56 (21,4%) осложнений: уретро-кожный свищ – 7, стриктура уретры – 5 (меатостеноз – 2, проксимальная зона анастомоза – 2, неоуретры – 1) Меатопластика в двух случаях (успешно), буживание при стриктурах (успешно), шесть уретро-кожных свищей: 4 успешно, 2 неудачно; других осложнений не отмечалось

Morrison и соавт., 2017 [29]	32 пациента после пластики гипоспадии Медиана возраста: 32 (16–63) Стриктуры уретры у 31 больного (пенильный отдел – 25; бульбозный – 5; меатус – 1) Уретро-кожный свищ – 7 (22%)	Средняя: 7 см (1–14)	Множественные операции в анамнезе	30 уретропластик: Многоэтапная пластика – 27/30 (90%) (16 больным потребовалась увеличение уретральной пластинки, а 11 – иссечение и замещение части уретральной пластинки) Одноэтапная – 3/30 (10%) (адекватная уретральная пластика): Вентральная пластика «onlay» – 2 Резекция с концевым анастомозом – 1 Буккальный трансплантат – 72,4% пациентов	Частота отсутствия рецидива: всего – 86,7 (26/30) Одноэтапная пластика – 100% (3/3) Многоэтапная – 85,2% (23/27) Медиана наблюдения – 9,5 лет (4,8–14,2)	Неэффективность (n = 5) только после многоэтапной уретропластики: Рецидив стриктуры – 4 Уретро-кожный свищ – 1 Пациент с уретро-кожным свищом отказался от дополнительной операции. Во всех случаях рецидива стриктуры выполнена успешная пластика Частота осложнений выше в группе кожного трансплантата (три рецидива после пластики трансплантатом кожи передней брюшной стенки, один в группе комбинитной пластики кожей заушной области и слизистой щеки) В группе буккального трансплантата не наблюдалось рецидива стриктур Отсутствует связь между числом этапов и частотой осложнений
Myers и соавт., 2012 [30]	50 пациентов после неудачной пластики гипоспадии Стриктура уретры – 36/50 (72%) Уретро-кожный свищ – 12/50 (24%) Резидуальная гипоспадия – 7/50 (14%) Рост волос в уретре – 6/50 (12%) Выраженные хорды полового члена – 7/50 (14%) Средний возраст: 38 ± 14,3 года (19–71)	Не описано	Множественные операции в анамнезе: 66% (в детском возрасте у 78%)	50 пациентов Первый этап уретропластики – 16 мужчин, 19 операций (пластика буккальным трансплантатом – 47%) Одноэтапная уретропластика (лоскутом кожи полового члена, перинеостомия, резекция с концевым анастомозом, тубуляризированная пластинка, одноэтапная пластика слизистой щеки «onlay» и комбинированные техники) – 29 пациентов (35 операций) Второй этап уретропластики – 11 Ушивание уретро-кожного свища – 9	Частота отсутствия рецидива: 78% во всей группе (39/50); не описано отдельно для каждого вида операции Медиана наблюдения: 89 месяцев (диапазон 6–198)	Рецидив стриктуры – 11 Уретро-кожный свищ – 11 Периуретральная инфекция – 1 Сморщивание трансплантата слизистой щеки – 1 Эрозия вентральной поверхности уретры – 1 18 пациентов прооперированы повторно (уретропластика – 15, эндоскопические операции – 14); успешный результат в 13 случаях Ушивание уретро-кожного свища – 9; эффективность – 3/8 (37%) (один больной вышел из-под наблюдения), При пластике лоскутом кожи полового члена выше частота осложнений (9/12; 75%) и неэффективности (5/12; 42%)

Randey и соавт., 2017 [31]	35 пациентов после пластики гипоспадии У 5/35 (14%) были сопутствующие стриктуры проксимальной уретры Медиана возраста: 33 (6–61)	Средняя: 8 см (2–11)	Медиана числа операций в анамнезе: 3,3 (диапазон 1–19) Операции в анамнезе: неудачная пластика гипоспадии (35/35); ВОУТ (n = 13; 37,1%); неудачное иссечение уретро-кожного свища (n = 14; 40%) и уретропластика (n = 8; 22,8%)	Всего 35 пациентов Многоэтапная ventральная уретропластика слизистой щеки «onlay» с использованием лоскута кожи мошонки для сворачивания уретры в трубку – 20/35 (57%) Многоэтапная ventральная уретропластика слизистой щеки «onlay» и уретропластика бульбозного отдела буккальным трансплантатом – 5/35 (14,3%) Многоэтапная ventральная уретропластика слизистой щеки «onlay» с последующим вторым этапом – 10/35 43% пациентов также проводилась пликация для коррекции искривления	Частота отсутствия рецидива при последнем наблюдении: 94,2% (33/35) Медиана наблюдения: 40,2 месяца (3–117)	Осложнения I–II степени по Clavien Dindo – 8/35 (23%) (гематома – 1, ИМВП – 6, эпидидимит – 1) III степени – 4/12 (11,5%) (рецидив – 2, уретро-кожный свищ – 1 (проведено лечение), некроз лоскута и выход из-под наблюдения – 1) Рецидив – 2/35 (6%): уретропластика, без повторного рецидива
Shodgrass и соавт., 2014 [32]	61 пациент взрослого возраста после неудачной пластики гипоспадии (первичная когорта – 69 взрослых, всего 1140) Возраст для этой подгруппы не описан Всего в исследовании: средний 23 года (13–62)	Не описано	До 20 операций в анамнезе	Повторная пластика гипоспадии: 61/61 (ТПР – 19, трансплантатом «inlay» – 14, многоэтапная пластика трансплантатом слизистой ротовой полости – 28)	Частота отсутствия рецидива: Всего – 95,1% (58/61) Не описано отдельно для одноэтапной/многоэтапной пластики Длительность наблюдения для подгруппы пациентов с неудачной пластикой гипоспадии не описана	Осложнения: 16/61 (26%) (уретро-кожный свищ – 8, расхождение швов головки – 5, меатостеноз – 3) Факторы риска осложнений включали повторную операцию, локализацию меатуса в средней части ствола и проксимальном отделе
Wu и соавт., 2018 [33]	56 пациентов после неудачной пластики гипоспадии Возраст: Группа 1 – медиана 19 лет (16–33) Группа 2 – медиана 22,5 года (16–41) Уретро-кожный свищ: 49/56 (87,5%)	Не описано	Число операций в анамнезе: Группа 1 – медиана 4,2 ± 1,1 (3–14) Группа 2 – медиана 4,5 ± 0,8 (3–6)	Многоэтапная буккальная уретропластика по Bracka: 27/56 (48%) Двухэтапная буккальная уретропластика с дополнительным увеличением уретральной пластинки дорсальным трансплантатом слизистой щеки: 29/56 (52%) Длина трансплантата: Пластика по Bracka: 7,8 ± 1,46 см Аутментационная пластика: 6,7 ± 1,28 см	Частота отсутствия рецидива: Всего – 53/56 (94,6%) Пластика по Bracka: 26/27 (96,3%) Аутментационная пластика: 27/29 (93,1%) Наблюдение: Всего: медиана 27,7 ± 7,6 месяца (12–59) Пластика по Bracka: 26,5 ± 3,9 месяца (14–59) Аутментационная пластика: 28,6 ± 9,7 месяца (12–59)	Меатостеноз: всего 1/56 (1,8%) (после пластики по Bracka) Стриктуры уретры: всего 2/56 (3,6%), все после аутментационной пластики Уретро-кожный свищ – 7/56 (12,5%), после пластики по Bracka – 3, аутментации – 4) Косметические проблемы (атипичная локализация меатуса – 5/56 [8,9%]; после пластики по Bracka – 3, аутментационной пластики – 2] Все осложнения развились в течение 6 месяцев В обеих группах не проводилось ревизий При всех стриктурах выполнялось бужирование Всем 7 больным с уретро-кожным свищем проводилась повторная операция, но дополнительная информация не представлена

Исследования со смешанной популяцией (включая стриктуры после пластики гипоспадии)						
Bastian и соавт., 2012 [34]	Неудачная пластика гипоспадии в анамнезе – 19/35 (53%) Возраст для этой подгруппы не описан			Одна дорсальная пластика «inlay» крайней плотью/ кожей полового члена/ кожей бедра/ трансплантатом кожи паховой области	Частота отсутствия рецидива: 12/14 (86%) Длительность наблюдения для этой подгруппы не описана	Осложнения для этой подгруппы не описаны
Blaschko и соавт., 2012 [35]	Неудачная пластика гипоспадии у 7/130 (5%) Возраст для этой подгруппы не описан	Не описано	Как минимум одна уретропластика	Резекция с концевым анастомозом, уретропластика трансплантатом «onlay», кожно-фасциальный лоскут, комбинированная уретропластика, тубуляризованный лоскут Не описано для подгруппы пациентов после неудачной пластики гипоспадии в анамнезе	Частота отсутствия рецидива: 1/7 (14%, не указано, оценивался ли показатель после повторной операции) Длительность наблюдения для этой подгруппы не описана	Гипоспадия в анамнезе была связана с неэффективностью повторной уретропластики и осталась фактором риска после поправки на возраст, длину стриктуры и наличие в анамнезе двух и более уретропластик
Castagnetti и соавт., 2009 [36]	Описано 115 уретропластик, из них по поводу гипоспадии – 38 Медиана возраста: 12 лет (1,5–40, поскольку смешанная группа) У 33 пациентов в анамнезе неудачная пластика гипоспадии	Не описано	Не описано	Одноэтапная пластика трансплантатом слизистой половых губ («onlay» или свернутым в трубку)	Частота отсутствия рецидива: не описано Длительность наблюдения для этой подгруппы не описана	Как минимум у одного пациента рецидив стриктуры (не описано, после первичной операции или неудачной пластики гипоспадии в анамнезе) Осложнения для пациентов после неудачной пластики гипоспадии отдельно не описаны Всего 23 осложнения у больных с гипоспадией (частота не превышала показатели в остальной группе)
Ekerhult и соавт., 2015 [37]	Описано 109 уретропластик: у 39 пациентов в анамнезе гипоспадия (вероятнее всего, неудачная пластика)	Не описано	Не описано	Одноэтапная уретропластика: 25 (пластика лоскутом кожи полового члена на ножке – 13; слизистой щели – 9, кожным трансплантатом – 3) Двухэтапная уретропластика одним или двумя буккальными трансплантатами – 14	Частота отсутствия рецидива: не описано Длительность наблюдения для этой подгруппы не описана	Гипоспадия не была фактором риска неэффективности уретропластики; дополнительных данных не представлено Осложнения для этой подгруппы не описаны
Kozinn и соавт., 2013 [38]	Всего 91 пациент, из которых 51 больной после пластики гипоспадии (из них у 10 был склерозирующий лишай) Возраст для этой подгруппы не описан	Средняя: 8,8 см	Одна уретропластика и эндоскопическое лечение в анамнезе – 14/51 Множественные пластики в анамнезе – 36/51	Многоэтапная буккальная уретропластика (2 из 91 пациентов потребовался дополнительный трансплантат слизистой губы или лоскут влагалищной оболочки на втором этапе)	15 из 51 пациента после неудачной пластики гипоспадии (29%) потребовалась ревизия: После первого этапа – 8 (ревизионная уретропластика по поводу рецидива склерозирующего лишая в трансплантате, сморщивания трансплантата и стеноза стомы) После второго этапа – 7 (меатостеноз – 3, тотальный фиброз уретры – 1) Длительность наблюдения для этой подгруппы не описана	Уретро-кожный свищ – 3 (после второго этапа) Частота ревизий у пациентов с гипоспадией в анамнезе без склерозирующего лишая была ниже, чем в общей когорте, но второй этап был технически сложнее Частота стриктур после ревизии была намного выше у больных с гипоспадией (40/41, 97,5%),

Li и соавт., 2014 [39]	Всего 87 пациентов (средний возраст 35,6 года; 9–72); неизвестно, сколько из них после неудачной пластики гипоспадии	Не описано	Не описано	Одноэтапная дорсальная уретропластика слизистой щеки «inlay»	Частота отсутствия рецидива: не описано	У трех пациентов с рецидивом и шести больных с уретро-кожной пластикой типоспадии Осложнения для этой подгруппы не описаны
Li и соавт., 2015 [40]	41 из 238 пациентов после неудачной пластики гипоспадии Возраст для этой подгруппы не описан	Не описано	Не описано	Трансплантат кожи передней брюшной стенки или другие трансплантаты (слизистая щеки, кожа полового члена)	Частота отсутствия рецидива: не описано	При многофакторной регрессии показано, что неудачная пластика типоспадии не является фактором риска рецидива Осложнения для этой подгруппы не описаны
Warner и соавт., 2015 [41]	19 из 466 пациентов после пластики гипоспадии Возраст для этой подгруппы не описан	Не описано	Не описано	Не описано, что выполнялось больным после неудачной пластики гипоспадии Пациентам предлагали: свободный кожный лоскут, одноэтапную уретропластику слизистой щеки, двухэтапную уретропластику по Johanson, первый этап уретропластики по Johanson (включая перинеостомию) и комбинированную пластику лоскутом и трансплантатом (12 больным после неудачной пластики гипоспадии предлагали второй этап по Johanson)	Частота отсутствия рецидива: 15/19 (79%) (непонятно, оценивался ли этот показатель после ревизии) Длительность наблюдения для этой подгруппы не описана	3 из 4 рецидивов после второго этапа по Johanson Гипоспадия не является достоверным предиктором рецидива Осложнения для этой подгруппы не описаны
Хи и соавт., 2017 [42]	11 из 81 пациентов со сложными стриктурами после пластики гипоспадии Возраст для этой подгруппы не описан	Не описано	Не описано	Одноэтапная дорсальная уретропластика слизистой языка «onlay»	Частота отсутствия рецидива: 90,9% (10/11) Длительность наблюдения для этой подгруппы не описана	Одному пациенту с рецидивом меатостеноза выполнена меатопластика (9%) Осложнения для этой подгруппы не описаны
Хи и соавт., 2010 [43]	34 из 92 пациентов после пластики гипоспадии Возраст для этой подгруппы не описан	Не описано	Не описано	Одноэтапная дорсальная уретропластика слизистой языка «onlay» (как минимум в двух случаях одновременно использовались лоскут крайней плоти)	Частота отсутствия рецидива: 94,1% (32/34) Длительность наблюдения для этой подгруппы не описана	Двум пациентам с рецидивом меатостеноза выполнена успешная меатопластика Частота развития уретро-кожного свища – 8,82% (3/34)
Хи и соавт., 2009 [44]	7 из 25 пациентов после пластики гипоспадии Средний возраст – 21 год	Средняя: 10,7 см	Не описано	Пациентам предлагали одноэтапную дорсальную уретропластику слизистой ротовой полости (двойная уретропластика слизистой щеки или языка) или одноэтапную комбинированную уретропластику слизистой щеки или языка – не описано, что выполнялось пациентам после неудачной пластики гипоспадии	Частота отсутствия рецидива: 85,7% (6/7) Длительность наблюдения для этой подгруппы не описана	Один рецидив стриктуры после двойной уретропластики слизистой щеки; выполнено 5 бужирований Частота развития уретро-кожного свища – 28,6% (2/7)

Таблица S6.4. Результаты и сравнение стриктур уретры (меатостеноз/дистальный отдел, пенильный отдел, пенильный отдел, связанные с плоским лишаем)

Автор/год	Исследования/характеристики пациентов	Длина стриктуры	Операции в анамнезе	Пластика гипоспадии в анамнезе/плоский лишей	Операций	Эффективность – наблюдение	Осложнения/другие результаты
Меатостеноз/стриктуры дистального отдела							
Vaби и соавт., 2017 [45]	25 пациентов со стриктурой ладьевидной ямки, средний возраст: 64 года (28–72)	Не описано	Не описано	Не описано	Меатопластика по Jordan (100%)	Частота отсутствия рецидива: 96% (24/25); средний период наблюдения: 30 месяцев (диапазон 6–54)	У всех пациентов показатель шкалы HOSE >14 баллов (100%); хорошие косметические и функциональные результаты Меатус в верхней части головки у 100% пациентов: щелевидной формы – 84%, циркулярной формы – 16% Один рецидив через 12 месяцев: бужирование Одна струя – 88%, выпрямленный член при эрекции – 100%, уретро-кожный свищ – 0% У 4% развился некроз поверхностного лоскута, проводилось консервативное лечение
Bastian и соавт., 2012 [34]	34 пациента со стриктурой головчатого/пенильного/головчатого отдела Средний возраст: 51,5 года (14–85)	Не описано	Эндоскопическое лечение: 68%; уретропластика: 15%	53% / 6%	Одноэтапная дорсальная пластика трансплантатом крайней плоти «inlay» – 14/34 (41%, одному больному также выполнена уретропластика слизистой щели) Одноэтапная дорсальная пластика кожей полового члена «inlay» – 6/34 (18%) Одноэтапная дорсальная пластика кожей паховой области/бедр «inlay» – 14/34 (41%)	Частота отсутствия рецидива: 91% (31/34) Средний период наблюдения 70 месяцев (3–86)	Рецидив при среднем периоде наблюдения 4 месяца (3–4 месяца) у 3/34 пациентов – проводилось бужирование (n = 1) и повторная уретропластика (n = 2) 100% довольны косметическим результатом Улучшение параметров мочеиспускания после операции (p <0,001)
Meeks и соавт., 2012 [46]	91 пациент со стриктурой ладьевидной ямки/меатостенозом; 93 операции Средний возраст: 44,2 года	(заместительная уретропластика): средняя – 3,2 см диапазон (2–6 см)	У 42% (меатопластика – 9%, уретротомия – 11%, обрезаение – 13%, бужирование – 54%)	0% / 42%	Меатопластика – 20 пациентов (22%); De Sy – 3 Blandy – 3 Batcat – 1 Одноэтапная ventральная уретропластика «onlay» – 13 (кожа полового члена: 4, трансплантат слизистой ротовой полости: 9)	Частота отсутствия рецидива: 75% (15/20) При последнем наблюдении: Одноэтапная уретропластика слизистой ротовой полости – 56% (5/9) Одноэтапная уретропластика трансплантатом кожи полового члена – 100% (4/4) Другие меатопластики – 86% (6/7) Медиана наблюдения: 50 или 61 месяц	В группе меатопластики не описано осложнений Частота рецидивов выше у больных со склерозирующим лишаем

Onul и соавт., 2012 [47]	19 пациентов со стриктурами дистального отдела уретры Медиана возраста – 41,8 лет (21–58)	Медиана: 1,5 см (1–2)	13/19 (81,25%), у всех пациентов склерозирующий лишай	0 / 84%	Одноэтапная реконструкция с циркулярной пластикой слизистой щęki: 19/19 (100%) Медиана длины трансплантата: 2 см (1,5–2,5)	Частота отсутствия рецидива при последнем наблюдении: 84,2% (16/19) Медиана наблюдения: 38 месяцев (12– 96)	Ранняя потеря трансплантата – 1/19 (5,2%); пациент со склерозирующим лишаем) Стриктуры проксимальной части анастомоза – 2/19 (10,4%); ВОУТ и самостоятельное бужирование) IPSS: исходно 26,7 ± 3,9; после операции 7,3 ± 3,8 (p 0,001) Все пациенты довольны косметическим результатом У всех больных небольшое разбрызгивание мочи; улучшение через 6 месяцев
Tjani и соавт., 2015 [48]	21 пациент со стриктурой ладьевидной ямки и меатостенозом	Средняя: 2,0 см (1,2–3,1)	Бужирование в анамнезе – 76,1%, цистостома – 52,4%, цистостома, обрезание – 100%	4,8%/0	Дорсальная пластика кожно-фасциальным островковым лоскутом полового члена и уретропластика кожей полового члена: 21/21 (100%)	Частота отсутствия рецидива: 100% (21/21) средний период наблюдения 25,9 ± 4,1 месяца (11–92)	Частичный некроз дорсолатеральной кожи – 1/21 (4,8%); консервативное лечение) Небольшое разбрызгивание мочи у всех пациентов после удаления катетера; все больные довольны качеством жизни
Стриктуры пенильного отдела							
Aldaqadossi и соавт., 2013 [49]	Всего 47 пациентов, стриктуры пенильного отдела – 26 (PKI)	Не описано	Не описано	Не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Одноэтапная дорсальная буккальная пластика «onlay» – 14/26 (53,8%) Одноэтапная дорсальная буккальная пластика «inlay» – 12/26 (46,2%)	Общая частота отсутствия рецидива: 96% (25/26) (не описана отдельно для подгруппы со стриктурами пенильного отдела) Длительность наблюдения пациентов со стриктурой пенильного отдела не описана	Не описаны осложнения для пациентов со стриктурой пенильного отдела; серьезных осложнений не наблюдалось
Barbagli и соавт., 2008 [50]	63 пациента Стриктуры пенильного отдела: 100% (дистальной уретры – 26, средней части ствола – 37) Средний возраст: 51 год (15–78)	Не описано	81% ВОУТ – 18%, бужирование – 13%, уретропластика – 5%, множественные операции – 48%	0/0	Одноэтапная пластика лоскутом кожи полового члена (лоскут мясистой фасции с островковым лоскутом кожи) – 18/63 (29%) Одноэтапная дорсальная пластика трансплантатом кожи полового члена – 23/63 (36%) Одноэтапная дорсальная пластика трансплантатом слизистой ротовой полости – 22/63 (35%)	Частота отсутствия рецидива: Всего – 76% (48/63) (одноэтапная пластика лоскутом кожи полового члена – 67%, одноэтапная пластика трансплантатом кожи полового члена – 78%, одноэтапная уретропластика слизистой ротовой полости – 82%) Уретры: 77% Стриктуры дистального отдела уретры: 75% Стриктуры средней части ствола: 75% Средний период наблюдения: 50,6 месяца	15 рецидивов: 14 повторных операций с удовлетворительным результатом, одна перинеостома

Barbagli и соавт., 2014 [51]	Всего 359 пациентов Уретропластика пенильного отдела у 54 больных (15%)	Не описано	Не описано	0%/не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Одноэтапная уретропластика слизистой ротовой полости 20/54 (37%) Одноэтапная пластика лоскутом кожи полового члена 13/54 (24%) Одноэтапная пластика кожным трансплантатом 21/54 (39%)	Частота отсутствия рецидива: Слизистая ротовой полости – 85% Пластика лоскутом кожи полового члена – 77% Пластика кожным трансплантатом – 62% Средний период наблюдения: 117 месяцев (75–206)	Не описаны осложнения для пациентов со стриктурой пенильного отдела Вывод исследования: частота рецидива ниже при использовании слизистой ротовой полости, чем кожи полового члена
Blaschko и соавт., 2012 [35]	Повторная уретропластика у 130 пациентов/ повторная уретропластика пенильного отдела у 14 пациентов	Не описано	100%	Не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Частота отсутствия рецидива: не описано Не описана длительность наблюдения пациентов со стриктурой пенильного отдела (у всех >6 месяцев)	Первичная и вторичная эффективность – 10/14 пациентов (71,4%) Две и более неудачные уретропластики в анамнезе и сопутствующие заболевания, связанные со стриктурой (неудачная пластика гипоспадии, склерозирующий лишаи), связаны с более высоким риском неэффективности (общая когорта) Не описаны осложнения для пациентов со стриктурой пенильного отдела
Dogra и соавт., 2011 [52]	Всего 78 пациентов, 25 с переломом полового члена Средний возраст: 38,12 года ± 13,08 (22–64)	Средняя 4,78 ± 0,747 см (3–6)	В среднем: 2,48 ± 0,875	8% / не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Одноэтапная вентральная уретропластика продольным лоскутом кожи полового члена – 14/25 (56%) Одноэтапная дорсальная уретропластика лоскутом «inlay» – 11/25 (44%) (слизистая щели – 6, трансплантат слизистой языка – 2, трансплантат кожи полового члена – 3)	Частота ЭД по данным шкалы МИЭФ через 3 месяца: статистически незначима Средний показатель 16,08 ± 2/59 (12–21)	После уретропластики ЭД развилась у 4/25 пациентов (16%) (легкой/умеренной степени – 4%, умеренной – 12%) Во всех случаях эректильная функция восстановилась через 6 месяцев
Ekerhult и соавт., 2015 [37]	Всего 90 пациентов Стриктуры пенильного отдела – 100% Средний возраст: Группа 1 – 50 (19–79) лет Группа 2 – 54 (20–77) года	Средняя длина: Группа 2 – 3,4 см (0,5–12) Группа 2 – 4,5 см (0,5–13)	ВОУТ в анамнезе: 44/109 (40,4%) Группа 1 – 36/80 (45%) Группа 2 – 8/29 (28%) Уретропластика в анамнезе: 56/109 (51,4%) Группа 1 – 37/80 (46%) Группа 2 – 19/29 (66%)	35,8% (группа 1 – 31%, группа 2 – 48%) 27,5% (группа 1 – 23%, группа 2 – 41%)	90 пациентов, 109 уретропластик Одноэтапная уретропластика дорсальным или вентральным доступом: 80/109 (73%): Лоскут кожи полового члена на ножке – 68 Слизистая щели – 9 Свободный кожный трансплантат – 3 Двухэтапная уретропластика слизистой щели: 29/109 (27%)	Частота отсутствия рецидива: Всего – 76,1% (83/109) Группа 1 – 71,3% (57/80) Группа 2 – 89,7% (26/29) Средний период наблюдения: Группа 1 – 63 месяца (13–114) Группа 2 – 40 месяцев (15–118)	Частота рецидивов: не описано Группа 2 – 5 уретро-кожных свищей (6,3%) Группа 2 – 5 уретро-кожных свищей (17,2%) ИМТ и операции на уретре в анамнезе – достоверные факторы риска неэффективности при одноэтапной пластике Частота неэффективности снижалась на протяжении периода исследования

Gu и соавт., 2017 [53]	Всего 293 пациента 252 больных со стриктурой пенильного отдела	Не описано	Уретропластика в анамнезе была критерием исключения	0% / 0%	Одноэтапная пластика лоскутом кожи полового члена – 184 (73%) Одноэтапная дорсальная пластика слизистой языка «onlay» – 68 (27%)	Частота отсутствия рецидива: пластика лоскутом кожи полового члена Дистальная – 86,7% (136/155) Проксимальная – 69% (20/29) Пластика слизистой языка Дистальная – 82,1% (46/56) Проксимальная – 83,3% (10/12) Не описана длительность наблюдения пациентов со стриктурой пенильного отдела	Не выявлено различий между трансплантатом слизистой языка и пластикой лоскутом кожи полового члена
Goel и соавт., 2011 [54]	20 больных со стриктурой пенильного отдела (100%) Средний возраст: 35,3 ± 9,96 года (19–58) Группа 1 – 38,7 ± 10,3 года (21–61)	Не описано	Не описано	Не описано / 25%	Группа 1: Одноэтапная дорсальная пластика слизистой щеки «inlay» – 10/20 (50%) Группа 2: одноэтапная комбинированная (дорсальная/вентральная) пластика слизистой щеки – 10/20 (50%)	Частота отсутствия рецидива: Группа 1 – 70% Группа 2 – 80% Средний период наблюдения: Группа 1 – 35,7 ± 20,4 месяца (8–68) Группа 2 – 31,8 ± 20,8 месяца (3–64)	Раневая инфекция: Группа 1 – 10% Группа 2 – 10% Гипестезия: Группа 1 – 10% Гиперсаливация: Группа 1 – 10% Гематома: Группа 2 – 10% Онемение во рту: Группа 2 – 10% Неполное открывание рта: Группа 2 – 10%
Iqbal и соавт., 2015 [55]	46 больных со стриктурой пенильного отдела (100%) Средний возраст: 23,3 ± 2,4 года (15–45)	Средняя: 6 см диапазон (4–12)	Множественные операции в анамнезе были критерием исключения	Не описано / не описано	Одноэтапная уретропластика «onlay» (пластика кожного фасциального лоскутом полового члена) – 23/46 (50%) Одноэтапная циркулярная уретропластика (пластика тубуляризованным кожно-фасциальным лоскутом полового члена) – 23/46 (50%)	Частота отсутствия рецидива: Группа 1 – 95,7% (22/23) Группа 2 – 87% (20/23) Наблюдение в течение двух лет, дополнительной информации нет, временные точки не описаны	ЭД: Группа 1 – 0% Группа 2 – 8,68% Уретро-кожный свищ: Группа 1 – 4,34% Группа 2 – 8,68% Постмиктурическое подкапывание: Группа 1 – 4,34% Группа 2 – 8,68%
Jiang и соавт., 2015 [56]	77 больных со стриктурой пенильного отдела Средний возраст: 41,2 ± 16,9 года (17–71) Группа 1 – 48,9 ± 17,7 года (16–82)	Группа 1: 3,0 ± 1,6 см Группа 2: 3,0 ± 1,9 см (не значимо)	Не описано	Не описано / 2/77 (2,6%)	Группа 1: Только одноэтапная дорсальная пластика «onlay» – 51/77 (66,2%) Пластика трансплантатом кожи полового члена – 17 Расщепленный кожный трансплантат – 13 Слизистая ротовой полости – 21 Группа 2: Одноэтапная двойная пластика «onlay» (дорсальная/вентральная) – 26/77 (33,8%) Пластика трансплантатом кожи полового члена – 14 Расщепленный кожный трансплантат – 8 Слизистая ротовой полости – 4	Частота отсутствия рецидива: Группа 1 – 72,5% (37/51) Группа 2 – 88,5% (23/26) Различия не значимо Средний период наблюдения: Группа 1 – 39,5 месяцев (15–59) Группа 2 – 15,6 месяца (4–33) (p < 0,05)	Раневая инфекция: Группа 1 – 2/51 (3,9%) Группа 2 – 1/26 (3,8%) Различия не значимо Уретро-кожный свищ: Группа 1 – 2/51 (3,9%) Группа 2 – 1/26 (3,8%) Различия не значимо Двойная пластика «onlay» эффективнее при стриктурах пениско-скротального угла (частота отсутствия рецидива: 14/23 (60,9%) и 16/18 (88,9%); p < 0,05)

Jingа и соавт., 2013 [57]	27 больных со стриктурой пенильного отдела (100%)	Средняя – 3 см (2-12)	Не описано	0/0	Одноэтапная вентральная пластика слизистой щеки «onlay» – 100%	Частота отсутствия рецидива: 92,6% (25/27) Средний период наблюдения – 21 месяц (4–35), временные точки не описаны	Уретро-кожный свищ – 1/27 (3,7%) Рецидив стриктуры – 2/27 (7,4%)
Joshi и соавт., 2017 [58]	38 больных со стриктурой пенильного отдела (100%) Медiana возраста: 49 лет (34–69)	Средняя – 4,5 см (3–8)	Уретропластика в анамнезе – 17/38 (44,7%) БОУТ – 17/38 (44,7%) Бужирование – 2/38 (5,4%)	42,1% / 0	38 (100%) Двухэтапная уретропластика слизистой щеки на втором этапе (дорсальная «inlay»)	Частота отсутствия рецидива: 89,5% (34/38) Не описаны временные точки; вероятнее всего при последнем наблюдении Средний период наблюдения – 44 месяца (12–158)	Расхождение швов головки – 2/38 (5,3%) Полное расхождение раны – 1/38 (2,6%) Уретро-кожный свищ – 1/38 (2,6%) Ревизия перед вторым этапом – 0%
Lispen и соавт., 2010 [59]	Всего 235 пациентов 59 больных со стриктурой пенильного отдела Не описан возраст пациентов со стриктурой пенильного отдела	Не описано	Не описано	Не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Двухэтапная уретропластика / перинеостомия – 8/59 (13,6%) Комбинированная уретропластика – 7/59 (11,9%) Уретропластика лоскутом на ножке – 24/59 (40,7%) Уретропластика трансплантатом – 16/59 (27,1%) Резекция с концевым анастомозом – 4/59 (6,8%)	Частота отсутствия рецидива: 76,6% Резекция уретры: 75% (3/4) Вентральная пластика продольным островковым лоскутом – 86,7% (13/15) Дорсальная пластика продольным островковым лоскутом – 60% (3/5) Для остальных методик не описана Не описана длительность наблюдения пациентов со стриктурой пенильного отдела	Не описаны осложнения для пациентов со стриктурой пенильного отдела
Mellon и соавт., 2014 [60]	Ретроспективная серия наблюдений Всего 114 пациентов Стриктура пенильного отдела – 20	Не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Одноэтапная вентральная уретропластика слизистой щеки «onlay» (20/20, 100%)	Частота отсутствия рецидива: 55% (11/20) Не описана длительность наблюдения пациентов со стриктурой пенильного отдела	Не описаны осложнения для пациентов со стриктурой пенильного отдела, но в 1/20 случаев (5%) развился дивертикул уретры (большой со склерозирующим лишаем) Онемение полового члена – 0%

Pfalzgraf и соавт., 2013 [61]	Всего 33 пациента 16 больных со стриктурой пенильного отдела (все с рецидивом) Медиана возраста: 39 лет (17–72)	2–6 см – 37,5% >6 см – 62,5	Операции в анамнезе у всех пациентов: Бужирование – 68,8% ВОУТ – 50% Одна уретропластика – 56,3% Более одной уретропластики – 43,8%	Не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Повторная уретропластика – (100%) Одноэтапная вентральная пластика слизистой щеки «onlay» – 2/16 (12,5%) Одноэтапная дорсальная пластика слизистой щеки «onlay» – 5/16 (31,3%) Одноэтапная буккальная уретропластика «inlay» – 3/16 (31,3%) Двухэтапная пластика слизистой щеки – 4/16 (25%) Двухэтапная пластика перфорированным кожным трансплантатом – 2/16 (12,5%)	Частота отсутствия рецидива: 68,8% (11/16) при последнем наблюдении Не описана длительность наблюдения пациентов со стриктурой пенильного отдела	5 рецидивов после одноэтапной уретропластики Ревизию перед вторым этапом не описаны, но скорее всего – 0% Разбрызгивание струи (иногда/всегда) – 43,8%, ИМВП – 6,3%, искривление полового члена легкой/умеренной степени – 25%, укорочение полового члена – 37,5%, снижение чувствительности полового члена – 50%, небольшое ухудшение эякуляторной функции – 18,8%, общая удовлетворенность – 56,2% Качество жизни: значительное улучшение – 31,3%, улучшение – 31,3%, без изменений – 18,8%, небольшое ухудшение – 6,3%, медиана показателя шкалы EQ5D – 5/15 (5–9) Медиана показателя шкалы МИЭФ – 26,5/30 (межквартильный размах 8,25–27,25), медиана домена оргазмической функции шкалы МИЭФ – 10/10 (межквартильный размах 6,5–10), медиана показателя домена влечения шкалы МИЭФ – 7/10 (межквартильный размах 4,5–8), медиана показателя домена удовлетворенности шкалы МИЭФ – 9,5/15 (межквартильный размах 0,75–12,25)
Salako и соавт., 2013 [62]	34 пациента со стриктурой пенильного отдела Средний возраст – 53,6 года (28–89)	Средняя – 3,9 см (2,5–6,5)	Не описано	Не описано для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Одноэтапная уретропластика продольным дистальным островковым лоскутом кожи полового члена – 34/34 (100%) Одному пациенту со стриктурой бульбозного отдела уретры одновременно выполнена резекция с концевым анастомозом	Частота отсутствия рецидива: 100% (34/34) Длительность наблюдения: 12–36 месяцев	Раневая инфекция – 2/34 (5,9%) Некроз кожи полового члена – 1/34 (3%) (антибиотики и повязки) Уретро-кожный свищ – 1/34 (3%) (ушивание после 4/12)
Shakir и соавт., 2018 [63]	14 пациентов с изолированной стриктурой пенильного отдела (травма полового члена – 12/14)#Медиана возраста: 51 год (межквартильный размах 30–60)	Медиана – 1,0 см (межквартильный размах 1,0–1,4)	Не описано	14,2% / не описано	Резекция с концевым анастомозом – 14/14 (100%)	Частота отсутствия рецидива: 92,9% (13/14)#Медиана наблюдения: 43 месяца (межквартильный размах 26–121)	Рецидив – 1/14 (неудачная пластика гипоспадии и 4 уретропластики в анамнезе)#Субъективное улучшение – 85% (55–99)#Медиана показателя шкалы PGI-I – 2 (межквартильный размах 1–3)#Медиана показателя шкалы МИЭФ – 21 (межквартильный размах 19–25)#Медиана показателя шкалы IPSS – 4 (межквартильный размах 2–14)#Медиана показателя качества жизни – 1 (0–2)#Искривление полового члена после операции – 0

Стриктуры, связанные со склерозирующим лишаем

Kulkarni и соавт., 2009 [64]	Всего 215 пациентов 46 больных с меатостенозом/ стриктурой пенильного отдела уретры Средний возраст (диапазон): Меатотомия – 38 лет, (11–68) Обрезание и меатотомия – 46 лет (36–65) Пластика пенильного отдела – 57 (37–85)	Не описано	Предыдущие операции: Меатотомия – 14/15 (93,3%) Обрезание и меатотомия – 6/8 (75%) Пластика пенильного отдела – 21/23 (91,3%)	Не описано / 100%	Одноэтапная дорсальная пенильная уретропластика слизистой ротовой полости: 8/23 (34,8%) Двухэтапная пенильная уретропластика слизистой ротовой полости: 15/23 (65,2%) Дорсальной трансплантат в 87,5% случаев	Частота отсутствия рецидива: Уретропластика пенильного отдела (всего) – 82,6% (19/23; при последнем наблюдении) Одноэтапная – 100% (8/8) в среднем через 38 месяцев Двухэтапная – 73,3% (11/15) в среднем через 46 месяцев (20% ревизий перед вторым этапом) Наблюдение: Среднее – 42 месяца (12–65)	Не описаны осложнения для пациентов со стриктурой пенильного отдела
Singh и соавт., 2015 [65]	Всего 306 пациентов со склерозирующим лишаем, из которых 85 больных в группе интереса: стриктуры пенильного отдела с поражением головки, меатуса или крайней плоти Не описан возраст отдельно для пациентов со стриктурой пенильного отдела	Не описано	Не описано	Не описано / 100%	Одноэтапная буккальная уретропластика: 17 Двухэтапная буккальная уретропластика: 5	Не описано отдельно для уретропластики слизистой щеки у пациентов со стриктурами пенильного отдела	4 рецидива во всей когорте уретропластик с использованием слизистой щеки (включая пациентов с тотальными стриктурами)
Xu и соавт., 2014 [66]	36 пациентов со стриктурами, связанными со склерозирующим лишаем Медиана возраста: 52 (32–80) года	Общая когорта: медиана 12,5 ± 1,6 см (6–18) Пластика слизистой языка: 6–14 Двойная пластика слизистой щеки: 9,5–11 Пластика слизистой языка и щеки: 13–18	У всех пациентов в среднем 1,5 операции в анамнезе (1–3): Обрезание – 12 Меатотомия – 6 Цистостомия – 20	0/100%	Одноэтапная, односторонняя дорсальная уретропластика слизистой ротовой полости «onlay»: Слизистая языка – 22/36 (61%) Двойная пластика слизистой щеки – 5/36 (14%) Слизистая языка + слизистая щеки – 9/36 (25%) Длина трансплантата слизистой языка: 7–15 (не описано для других методик)	Частота отсутствия рецидива: Всего – 88,9% (32/36) Слизистая языка – 90,91% Двойная пластика слизистой щеки – 80% Слизистая языка + слизистая щеки – 88,89% Наблюдение – 38,7 (12–110) месяцев	4/36 (11,1%): Уретро-кожный свищ, требующий операции – 1 Меатостеноз, требующий меатопластики – 3 (3–11 месяцев; успешный результат)

Таблица S6.5. Результаты исследований по резекции уретры с концевым анастомозом

Публикация	n	Возраст в годах Средний/медиана (дисперсия)	Этиология стриктуры	Операции в анамнезе	Длина стриктуры в см Средняя/медиана (дисперсия)	Длительность наблюдения в месяцах Средняя/медиана (дисперсия)	Эффективность, %
Ekerhult T. и соавт., 2013 [67]	94	44 (диапазон 16–75)	Не описано	Не описано	1,5 (диапазон 0,5–4)	41 (диапазон 12–91) 87	91
Chen M. и соавт., 2014 [68]	20	49 (межквартильный размах 40–65)	Не описано	Медиана: 1 (межквартильный размах 0–2,3)	1,3 (межквартильный размах 1–2)	120 (диапазон 10 – 85% 130)	85
Suh J. и соавт., 2013 [69]	33	55,1 (диапазон 22–80)	Смешанная (травма наездника: 54,6%)	Эндоскопическое лечение: 63,6% (у одного пациента в анамнезе U-пластика)	1,5 (диапазон 0,8– 2,3)	42,6 (диапазон 8–96)	87,9%; время до рецидива – 3,5 месяца (диапазон 2,5–4,7)
Siegel JA. и соавт., 2015 [70]	268	49	Не описано	Эндоскопическое лечение: 68%	2,0 (диапазон 1–5)	41,6 (диапазон 6 – 90)	94%; время до рецидива – 13 месяцев (диапазон 6–80)
Granieri M.A. и соавт., 2015 [71]	184	Взрослые (не описано)	Смешанная (не описано)	Не описано		12,1 (стандартное отклонение 7,3)	94,6%
Chapman D. и соавт., 2017 [72]	165	44,4 (стандартное отклонение 15,8)	Смешанная (идиопатическая: 59,4%)	Эндоскопическое лечение: 88% U-пластика: 10,7%	3,9 (стандартное отклонение 2,3)	65,4 (диапазон 12– 149)	97%
Levy M. и соавт., 2017 [73]	129	39 (межквартильный размах: 30–40)	Смешанная (идиопатическая: 55,1%/ ятрогенная: 13,6%/ посттравматическая: 25,4%)	Не описано	Не описано	21,6 (диапазон 12– 90)	98%
Akyuz M. и соавт., 2018 [74]	64	53,4 (диапазон 29–83)	Смешанная	БОУТ: 42,9%	Не описано	43,2 (стандартное отклонение: 85,9% 33,7)	85,9%
Barbagli G. и соавт., 2019 [75]	213	40 (диапазон 12–84)	Смешанная (идиопатическая: 63% /ятрогенная: 25,2% / травма «всадника»: 9,7%)	Эндоскопическое лечение: 73,8;	Не описано	181	85,9%
Ekerhult T. и соавт., 2018 [76]	45	41 (диапазон 16–75)	Смешанная (идиопатическая: 69% / ятрогенная: 7% / посттравматическая: 18%)	Не описано	<2	21 (диапазон 7–54)	76%
Kahokehr A. и соавт., 2018 [77]	226	Взрослые (не описано)	Смешанная	БОУТ: 94,6%	Не описано	28 (диапазон 3–112)	95,6% время до рецидива – 10 месяцев
Sawant A и соавт., 2018 [78]	29	35,3 (диапазон 32–37)	Смешанная (идиопатическая /травма наездника /ятрогенная – катетеризация/ склерозирующий лишаи)	Не описано	1,8	21 (диапазон 1–48)	86%
Waterloos M и соавт., 2018 [79]	112	49 (межквартильный размах 34–66)	Смешанная (идиопатическая: 51% /ятрогенная: 36% / посттравматическая: 10%)	U-пластика: 17%	1,5 (межквартильный размах 1–2)	118 (межквартильный размах 93–148)	88,5%

Таблица S6.6. Результаты резекции уретры с концевым анастомозом при использовании анатомических критериев эффективности

Публикация	n	Возраст в годах Средний/медиана (дисперсия)	Длина стриктуры в см Средняя/медиана (дисперсия)	Длительность наблюдения в месяцах Средняя/медиана (дисперсия)	Эффективность, %	Критерий эффективности
Erickson B. и соавт., 2014 [80]	136	Взрослые (> 18 years)	Не описано	13,1 (стандартное отклонение 1,2)	85,5% Время до рецидива – 9,8 месяца	Возможность проведения цистоскопа 16 Ch
Charman D. и соавт., 2017 [72]		44,4 (стандартное отклонение 15,8)	3,9 (стандартное отклонение 2,3)	65,4 (диапазон 12–149)	97%	Возможность проведения цистоскопа 16 Ch
Charman D. и соавт., 2018 [81]		44,1 (стандартное отклонение 17,2)	1,7 (стандартное отклонение 0,6)	74,1 (стандартное отклонение 45,4)	93,8%	Возможность проведения цистоскопа 16 Ch
Savant A. и соавт., 2018 [78]	29	35,3 (диапазон 32–37)	1,8	21 (диапазон 1–48)	86%	Не требовалось дополнительное лечение и отсутствовал анатомический рецидив

Таблица S6.7. Показатели иссечения стриктуры с анастомозом без пересечения губчатого тела

Публикация	n	Техника	Время операции Среднее/медиана (дисперсия)	Возраст в годах Средний/медиана (дисперсия)	Этиология стриктуры	Операции в анамнезе	Длина стриктуры в см Средняя/медиана (дисперсия)	Длительность наблюдения в месяцах Средняя/медиана (дисперсия)	Эффективность, %
Virasoro R. и соавт., 2015 [82]	68	Резекция уретры с концевым анастомозом с сохранением сосудов	148 (диапазон 61–239)	51,2 (диапазон 3–82)	Смешанная (идиопатическая: 42% /ятрогенная: 21% / травма «наездника»: 19%)	Эндоскопическое лечение: 65%	1,8 (диапазон 1–3)	17,6	95,6
Ivaz SL. и соавт., [83] 2017, [83]	101	Резекция без пересечения губчатого тела	Не описано	Взрослые (не описано)	Негравматическая (идиопатическая/ ятрогенная)	Не описано	Не описано	>18	99
Waterloos M. и соавт., 2018 [79]	88	Резекция без пересечения губчатого тела	87 (межквартильный размах 71–100)	47 (межквартильный размах 30–64)	Смешанная (идиопатическая 51% /ятрогенная: 36% / посттравматическая 10%)	U-пластика: 20,5%	1,25 (межквартильный размах 1–2)	32 (межквартильный размах 17–57)	93,2
Charman D. и соавт. 2018 [81]	94	Резекция без пересечения губчатого тела	Не описано	45,9 (стандартное отклонение 19,4)	Негравматическая (смешанной этиологии)	Эндоскопическое лечение: 65% U-пластика: 4,8%	1,6 (стандартное отклонение 1,1)	37,1 (стандартное отклонение 20,5)	97,9

Таблица S6.8. Эффективность уретропластики трансплантатом при стриктурах бульбозного отдела уретры, по результатам систематических обзоров и проспективных исследований

Автор	Год	Исследование	Техника	n	Наблюдение, мес.	Эффективность
Mangera и соавт., 2011	2011	Систематический обзор	Пластика лоскутом бульбозного отдела уретры	1500	40	88%
Vazudeva и соавт., 2015 [85]	2015	РКИ	Пластика бульбозного отдела уретры слизистой щеки	80	12	91%

Таблица S6.9. Эффективность аугментационной уретропластики у взрослых

Исследование	n	Техника	Этиология стриктуры	Длина стриктуры в см	Длительность наблюдения в месяцах	Эффективность, %	Критерий эффективности
Granieri MA. и соавт., 2015 [71]	85	Аугментационная уретропластика	Смешанная (не описана)	Не описано	12,1 (±7,3)	92,9%	Отсутствие необходимости в дальнейшем лечении
Kahokehr A. и соавт., 2018 [77]	146	Аугментационная уретропластика	Смешанная (идиопатическая/ травма «всадника»/ ятрогенная – катетеризация/ склерозирующий лишай)	Не описано	28 (диапазон 3–112)	91,1%	Отсутствие необходимости в дальнейшем лечении

Таблица S6.10. Эффективность этапной уретропластики при стриктурах бульбозного отдела уретры

Исследование	n	Техника	Возраст, лет	Длительная наблюдения, мес.	Этиология стриктуры	Длина стриктуры, см	Общая эффективность, %
Pfalzgraf и соавт., 2010 [86]	Группа 1: 1993–1999 Группа 2: 2000–2004	Перфорированный кожный трансплантат: 68 Буккальный трансплантат: 30 Перфорированный кожный трансплантат: 30 Буккальный трансплантат: 21	Не описано	Средняя: 32 (18–56) Не описано (7–43)	Не описано	Не описано	Перфорированный кожный трансплантат (86%) Слизистая щеки (83%)
Kozlup и соавт., 2013 [38]	2003–2009	91 Бульбозный отдел: 7 (7,7%) Тотальные стриктуры передней уретры: 50 (54,9%)	Средний: 45 (14–80)	Средняя: 17 (12–69)	Неудачная пластика гипоспадии: 41 (45%) Склерозирующий лишай: 29 (31,9%) Неудачная пластика гипоспадии: + склерозирующий лишай 10 (11%) Другие: 11 (12,1%)	Средняя: 9,6 (4–17)	82 (90,1%)

Levine и соавт., 2014 [87]	Первичная уретропластика: 427 Стриктуры бульбозного отдела: 330 (77,3%) Тотальные стриктуры: 4 (0,9%) Повторная уретропластика: 49 Стриктуры бульбозного отдела: 31 (63,3%) 2 (4,1%)	Многоэтапная/перинеостомия: 13 (3,0%) Многоэтапная/перинеостомия: 11 (22,4%)	Средний во всей группе: 43,9 (стандартное отклонение 15,9) Средний во всей группе: 49,1 (стандартное отклонение 13,6)	Средняя во всей группе: 50 (стандартное отклонение 25) Средняя во всей группе: 49 (стандартное отклонение 25)	Идиопатическая: 207 (48,5%) Посттравматическая: 149 (34,9%) ЛГ: 16 (3,7%) Ятрогенная: 40 (9,4%) Поствоспалительная: 15 (3,5%) Идиопатическая: 17 (34,7%) Посттравматическая: 18 (36,7%) ЛГ: 2 (4,1%) Ятрогенная: 9 (18,4%) Поствоспалительная: 11 (22,4%)	Не описано	Во всей группе: 404 (94,6%) 45 (91,8%)
Warner и соавт., 2015 [41]	Уретропластика: 466	Первый этап по Johanson/перинеостомия: 162 Первый и второй этап по Johanson: 56	Средний во всей группе: 51,3 (16–82)	Средняя во всей группе 20 (12–344)	Идиопатическая 104 (22,3%) Склерозирующий лишай 234 (50,2%) Посттравматическая: 13 (2,8%) Неудачная пластика гипоспадии: 19 (4,1%) Ятрогенная: 92 (19,7%) Инфекционная: 4 (0,9%)	123/162 (75,9%) 36/56 (64,3%)	
Sawant и соавт., 2018 [78]	76 Стриктуры бульбозного отдела: 43 Стриктуры пенильно-бульбозного отдела: 18	Многоэтапная: 33	Средний во всей группе: 35,2	Средняя во всей группе 21 (–48)	Не описано	Средняя: 4,5	28 (84,8%)

Таблица S6.11. Результаты перинеостомии

Исследование	n	Техника	Возраст, лет	Эффективность	Длительность наблюдения, мес.	Этиология стриктуры	Эффективность, %	Длина стриктуры, см	Эффективность, %	Операции в анамнезе	Эффективность, %	Общая эффективность, %
Barbagli и соавт., 2009 [26]	173	Blandy	Медиана: 55 (22–85) 23–49 50–69 >70	67 (61,2%) 86 (74,4%) 20 (80%)	Медиана: 62 (12–361)	Идиопатическая: 87 (50,3%) Склерозирующий лишаи: 30 (17,3%) Посткатетерная: 23 (13,3%) Инструментальные манипуляции: 15 (8,7%) Неудачная пластика гипоспадии: 8 (4,6%) Посттравматическая: 7 (4,1%) Инфекционная: 3 (1,3%)	73,6 63,3 65,2 73,3 87,5 57,1 33	1–2 – 2 (1,2%) 2–3 – 6 (3,5%) 3–4 – 21 (12,1%) 4–5 – 24 (13,8%) 5–6 – 13 (7,5%) >6 – 7 (7%) Тотальные стриктуры – 100 (57,8 %)	50 66,7 71,4 70,8 76,9 85,7	Нет – 23 (13,2%) Бужирование уретры – 12 (6,9%) Уретрономия – 17 (9,8%) Уретропластика – 16 (9,2%) Множественные – 105 (60,6%) Уретральный стент – 24 (13,9%) Не было уретропластики в анамнезе – 82 (47,4%) Уретропластика в анамнезе – 91 (52,6%) Первый этап (трансплантат слизистой мочевого пузыря) – 1 (1,1%) Пластика гипоспадии – 8 (8,8%) Первый этап (трансплантат слизистой ротовой полости) – 6 (6,6%) Резекция уретры с концевым анастомозом – 22 (24,2%) Второй этап уретропластики – 25 (27,5%) Пенильная – 15 (16,4%) Первый этап пластики кожным лоскутом – 14 (15,2%)	73,975 64,756,343,3 73,267100 83,383,3 68,2 64 60 57,1	121 (70%)
Myers и соавт., 2011 [88]	40	Не описано			31 (медиана)							33 (82,5%)
Warner и соавт., 2015 [41]	162	Johanson	Средний: 51,3 (16–82)		Средний: 20 (12–344)	Идиопатическая: 104 (22,3%) Склерозирующий лишаи: 234 (50,2%) Посттравматическая: 13 (2,8%) Неудачная пластика гипоспадии: 19 (4,1%) Ятрогенная: 92 (19,7%) Инфекционная: 4 (0,9%)						123 (75,9%)

Starke и соавт., 2015 [89]	22	«7-Flap»	Средний: 61 (31–80)	Средний: 32	Склерозирующий лишаи: 9 (41%) Идиопатическая: 3 (14%) После пластики гипоспадии/эпипа- спадии: 3 (14%) Рецидив после уретропластики: 6 (27%) Инфекционная: 1 (4,5%) Посткатетерная: 1 (4,5%) Другие: 5 (23%)				21 (95%)
Lumen и соавт., 2015 [90]	51	Johanson – 35	Средний: 60,5 (14,7)	Средний: 36 (межквартиль- ный размах 11 – 75)	Идиопатическая: 6 (17,1%) Ятрогенная: 17 (48,6%) Посттравматическая: 2 (5,7%) Воспалительная: 5 (14,3%) Уретрэктомия: 5 (14,3%)	Средняя: 9,3 (стандартное отклонение 5,0)	Нет: 8 (22,96%) Уретротомия/ бужирование: 87 (20,0%) Уретропластика: 31 (60,8%)	26 (74,3%)	
		Blandy – 16	Средний: 59,2 (16,4)	Средний: 9 (межквартиль- ный размах 6–13)	Идиопатическая: 2 (12,5%) Ятрогенная: 4 (25%) Посттравматическая: 3 (18,8%) Воспалительная: 2 (12,5%) Уретрэктомия: 5 (31,2%)	Средняя: 7,1 (стандартное отклонение 4,8)	Нет: 5 (31,2%) Уретротомия/ бужирование: 0 (0%) Уретропластика: 11 (68,8%)	14 (87,5%)	
Delong и соавт., 2017 [91]	44	Дорсальная (42) ± вентральная (2) пластика буккальным трансплантатом Аугментационная пластика по Blandy	Средний: 60 (44–81)	Средний: 45 (6–136)	Идиопатическая: 16 (36%) Неудачная пластика гипоспадии: 6 (14%) Склерозирующий лишаи: 10 (23%) Ятрогенная: 7 (16%) Гангрена Фурнье: 3 (7%) Рак уре- тры: 1 (2%) Рак полового члена: 1 (2%)			35 (80%): Дорсальная аугмен- тационная пластика: 33/42 (79%) Дорсальная + вен- ральная аугментаци- онная пластика: 2/2 (100%)	
Fuchs и соавт., 2018 [92]	Сложная уретропла- стика перед- ней уретры: 77/403	Не описано	Средний: 62,6 (13,3)	Средний: 38,9 (34,2)	Ятрогенная: 5 (6,5%) Травма: 9 (11,7%) Склерозирующий лишаи: 17 (22,1%) Постлучевая: 1 (1,3%) Неудачная пластика гипоспадии: 11 (14,3%) Идиопатическая: 34 (44,2%)			73 (94,8%)	
McKibben и со- авт., 2018 [93]	62	Петлевая: 20	Медиана: 62,8	13,0 (медиана) 53,6 (медиана)	Склерозирующий лишаи: 6 (30,0%) Идиопатическая: 6 (30,0%) Неудачная пластика гипоспадии: 4 (20,0%) Ятрогенная: 3 (15,0%) Рак полового члена: 0 (0%) Травма: 1 (5,0%)	Медиана: 8,5 см		20 (100%) 39 (92,9%)	
		«7-Flap»: 42	Медиана: 61,9		Склерозирующий лишаи: 18 (42,9%) Идиопатическая: 6 (14,3%) Неудачная пластика гипоспадии: 9 (21,4%) Ятрогенная: 4 (9,5%) Рак полового члена: 2 (4,8%) Травма: 3 (7,1%)	Медиана: 8,0 см			

Viers и соавт., 2018 [94]	38	Не описано	Медиана: 69 (межквартильный размах 64–75) В группе эффективности: 31 (межквартильный размах: 10–55) В группе неэффективности: <50 50–59 60–69 70+	14/14 (100%) 7/8 (88%) 10/12 (83%) 4/4 (100%)	Медиана: 63 (межквартильный размах 39–84)			Медиана: 2,0 (межквартильный размах 1,5–3,0), включая 154 пациентов со стриктуройми передней уретры		35 (92,1%)
Murphy и соавт., 2019 [95]	32	Не описано	Средний: 55,6 (стандартное отклонение: 14,9)		Медиана: 449 дней (межквартильный размах: 109–1166)	Склерозирующий лишаи: 14 (35,9) Идиопатическая: 7 (18%) Неудачная пластика гипоспадии: 5 (12,8%) Ятрогенная: 6 (15,4%) Травма: 3 (7,7%) Инфекционная: 2 (5,1%) Неизвестно: 6 (5,4%)	Средняя – 9,4 (стандартное отклонение: 5,5)		Кумулятивная частота неэффективности через 2 года – 14,5%	

Таблица S6.12. Эффективность бужирования при неатравматических стриктурах задней уретры

Исследование	Тип	Этиология	n	Длительность наблюдения, мес.	Эффективность, %	Развитие недержания мочи, %	Осложнения
Ramchandani и соавт. [96]	Баллонная дилатация	Стриктура ПУА	27	31,5 (12–84)	59	0	
Ishii и соавт. [97]	С эндоскопической ассистенцией	Стриктура ПУА	8	Не описано	38	0	
Kumar и соавт. [98]	Баллонная дилатация	Стриктура ПУА	10	24 (7–67)	80	10	
Nayashi и соавт. [99]	Баллонная дилатация	Стриктура ПУА	9	33	89	0	
LaBosiere и соавт. [100]	Не описано	Стриктура ПУА	15	Не описано	40		
Kravchick и соавт. [101]	С эндоскопической ассистенцией	Стриктура ПУА	17	10	0	Не описано	
Merrick и соавт. [102]	С эндоскопической ассистенцией	Стриктура ПУА	32	Не описано	9	Не описано	
Sullivan и соавт. [103]	Не описано*	Стриктуры бульбозно-мембранозного отдела	29	Не описано	69	Не описано	
	Не описано*	Стриктуры бульбозно-мембранозного отдела	35	16 (2–48)	51	11	

Таблица S6.13. Характеристики пациентов и результаты эндоскопического лечения с последующим введением препаратов при неатравматических стриктурах

Исследование	Эндоскопическое лечение	Антифибротический препарат	Этиология	n	Наблюдение, мес.	Эффективность, %	Осложнения, %
Elaftawu и соавт. [104]	БОУТ гольмиевым лазером	Триамцинолон	Стриктура ПУА	24	24 (6–72)	83	Недержание мочи: 71*
Kravchick и соавт., [101]	Бужирование	Метилпреднизолон	Стриктура ПУА	14	63 (±27)	80	Недержание мочи: 0*
	ТУР			7	47 (±23)	100	Недержание мочи: 57*
	БОУТ «холодным ножом»			8	49 (±23)	50	Недержание мочи: 13*
Vanni и соавт. [105]	БОУТ «холодным ножом»	Митоминин С	Стриктура ПУА (n = 17)/ склероз шейки мочевого пузыря (n = 1)	18	12 (4–26)	72	Недержание мочи: 6
Nagra и соавт. [106]	БОУТ «холодным ножом»	Митоминин С	Стриктура ПУА	400	21 (3–55)	75	Недержание мочи: 5
	Биполярная ТУР	Митоминин С	Стриктура ПУА (n = 8) Склероз шейки мочевого пузыря (n = 2) Стриктура простатического отдела (n = 3)	13	17 (14–18)	66	Появление недержания мочи: 8 Усиление выраженности недержания: 15 Острая задержка мочи: 8
Farrell и соавт. [108]	БОУТ «холодным ножом» + периодическое самостоятельное бужирование	Митоминин С	Стриктура мембранозного отдела (n = 6)/склероз шейки мочевого пузыря (n = 11)	17	23 (12–39)	65	Не описано
Sourial и соавт. [109]	Бужирование	Митоминин С	Стриктура ПУА	29	12	79	0
Redshaw и соавт. [110]	БОУТ «холодным ножом»	Митоминин С	Склероз шейки мочевого пузыря	30	9 (межквартильный размах 4–15)	50**	Остит лобковой кости: 4
	БОУТ электроинструментом			16		63**	Ректоуретральный свищ: 2
	ТУР			9		78	Склероз шейки мочевого пузыря и боль в области мочевого пузыря: 2

° В исследовании оценивалась эффективность первой эндоскопической операции.

* Не представлены данные по удержанию мочи до эндоскопической операции.

** p=0,03.

Таблица S6.14. Результаты реконструкции шейки мочевого пузыря при склерозе после операций по поводу ДПО

Исследование	Техника	n	Операция по поводу ДГПЖ	Наблюдение, мес.	Эффективность, %	Недержание мочи, %	Осложнения %
Rosenbaum и соавт. [111]	Открытая Т-пластика	30	ТУР ПЖ: 83 HoLEP: 10 Зеленый лазер: 7	45 (18–64)	100	Появилось: 4 Не изменилось: 7	Не описано
Shu и соавт. [112]	Лапароскопическая Т-пластика	9	ТУР ПЖ: 75 ТУР ПЖ + HIFU: 8 Аденомэктомия: 17	15 (3–32)	89	0	0
Musch и соавт. [113]	Робот-ассистированная VY-пластика	12	ТУР ПЖ: 83	23	83	Появилось: 8 Не изменилось: 8	I–II степени: 50 >II степени: 0
Kirshenbaum и соавт., [114]	Робот-ассистированная VY-пластика	7	ТУР ПЖ: 83 Вапоризация ПЖ зеленым лазером: 43	14 (5–30)	86	Появилось: 14 Не изменилось: 14	I–II степени: 29

Таблица S6.15. Результаты уретропластики при постпузырных стриктурах бульбозно-мембранозного отдела уретры

Исследование	Техника	n	Длина, см	Наблюдение, мес.	Эффективность, %	Недержание мочи, %	Осложнения, %
Lumen и соавт. [115]	Резекция уретры с концевым анастомозом	3	1,5–2	62–74	67	33	Не описано
Fuchs и соавт. [116]	Резекция уретры с концевым анастомозом	72	2,3 (1,6–3)	34 (21–52)	76	35	Не описано
Chung и соавт. [117]	Резекция уретры с концевым анастомозом	36	2,5	18	Не описано	33	Не описано
Hofer и соавт. [118]	Резекция уретры с концевым анастомозом	66	2,4 (1–6)	42 (10–134)	70	36	Свищи: 1,5 ЭД: 7
Ahyai и соавт. [119]	Пластика лоскутом/трансплантатом	6	4,3 (3–7)	66 (24–120)	83	50	Не описано
	Вентральная пластика слизистой щеки «onlay»	38	3 (1–8)	27 (1–50)	71	11	ЭД: 6,3
Rourke и соавт. [120]	Резекция уретры с концевым анастомозом	23	2,1	51 (15–120)	91	26	ЭД: 35 Другие нежелательные явления: 30
	Пластика лоскутом/трансплантатом	12	6,1		75	25	ЭД: 0 Другие нежелательные явления: 33
Glass и соавт. [121]	Резекция уретры с концевым анастомозом	22	2,6 (±1,6)	40 (12–83)	95	7	Раневая инфекция
	Пластика слизистой щеки	5			80		
	Пластика лоскутом	2			50		
Meeks и соавт. [122]	Резекция уретры с концевым анастомозом	24	2,9 (1,5–7)	21 (19–69)	73	50	ЭД: 3
	Пластика слизистой щеки	2					
	Пластика лоскутом	4					

Таблица S6.16. Эффективность ВОУТ при рецидиве стриктуры после уретропластики

Исследование	n	Наблюдение, мес.	1-я ВОУТ	2-я ВОУТ	3-я ВОУТ
Ali и соавт. [123]	7	10	5/7 (71,4%)	0/2 (0%)	–
Helmy и соавт. [124]	22	98 (38–210)	17/22 (77,3%)	3/5 (60%)	0/2 (0%)
Hong и соавт. [125]	35	53 (17–148)	8/35 (22,9%)	5/25 (20%)	0/14 (0%)
Hussain и соавт. [126]	7	Не описано	2/7 (28,6%)	0/5 (0%)	–
Koraitim M, [127]	7	228 (48–288)	5/7 (71,4%)	1/2 (50%)	–

Таблица S6.17. Результаты резекции уретры с концевым анастомозом и сохранением бульбозной артерии

Исследование	n	Наблюдение, мес.	Эффективность	Послеоперационные осложнения			Недержание мочи	ЭД
				I степень	II степень	III степень		
Gomez и соавт. [128]	26	20 (2–69)	26 (100%)	0 (0%)	6 (23,1%)	1 (3,8%)		16 (61,5%)
Verla и соавт. [129]	26	45 (32–77)	23 (88,5%)	3 (11,5%)	2 (7,7%)	0 (0%)	Не описано	Не описано
Xie и соавт. [130]	59	25 (12–60)	57 (96,6%)	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано

Таблица S6.18. Результаты формирования уретрального анастомоза по технике Badenoch «pull-through»

Исследование	n	Наблюдение, мес.	Предыдущие операции	Эффективность	Раневая инфекция	Недержание мочи	ЭД
Wang и соавт. [131]	113	48,5 (12–86)	52 (46%)	109 (96,5%)	11 (9,7%)	2 (1,8%)	5 (4,4%)
Kulkarni и соавт. [132]	9	126	Не описано	3 (33,3%)	Не описано	Не описано	Не описано
Yin и соавт. [133]	76	42,5 (14–74)	31 (41%)	68 (89,5%)	Не описано	0 (0%)	2 (5%)

Таблица S6.19. Риск повреждения прямой кишки во время уретропластики (включены исследования, в которых отдельно описаны интраоперационные осложнения)

Исследование	n	Повторные операции	Повреждение прямой кишки	Примечание
Fu и соавт. [134]	573	537 (93,7%)	28 (4,9%)	–
Garg и соавт. [135]	50	50 (100%)	1 (2%)	–
Hosseini и соавт. [136]	320	139 (43,4%)	0 (0%)	–
Hussain и соавт. [126]	26	0 (0%)	0 (0%)	–
Hwang и соавт. [137]	49	20 (40,8%)	5 (10,2%)	Все сложные случаи, потребовавшие пластики лоскутом тонкой мышцы
Ibrahim и соавт. [138]	55	0 (0%)	0 (0%)	–
Gelman и соавт. [139]	85	34 (40%)	0 (0%)	–
Koraitim M, [140]	64	36 (56%)	0 (0%)	–
Lumen и соавт. [141]	61	21 (34,4%)	2 (3,3%)	Только повреждения прямой кишки при повторной операции
Kulkarni и соавт. [142]	15	15 (100%)	0 (0%)	–
Mehmood и соавт. [143]	80	7 (8,8%)	0 (0%)	–

7. Лечение стриктур уретры у женщин
Таблица S7.1. Симптомы стриктур уретры у женщин

Исследование	ИМВП	Натуживание при мочеиспускании	Ноктурия	Уретральная боль	Неполное опорожнение/задержка	Гематурия	Задержка в начале мочеиспускания	Учащенное мочеиспускание	Дизурия	Терминальное подкапывание	Снижение скорости мочеиспускания	Почечная недостаточность	Недержание мочи	Всего стриктур
Kuo, 2005 [144]	0	0	0	0	0	0	0	4	0	8	0	0	0	3
Schwender и соавт., 2006 [145]	1	0	0	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	1
Rehder и соавт., 2010 [14]	8	8	0	0	0	0	5	0	0	8	8	8	0	0
Simionato и соавт., 2010 [1]	2	0	0	0	6	0	0	2	0	0	0	5	1	0
Gormley и соавт., 2010 [146]	1	0	0	0	2	0	0	12	12	0	0	0	1	4
Onol и соавт., 2011 [3]	0	0	0	0	17	0	0	17	17	17	0	17	0	0
Romman и соавт., 2012 [147]	0	37	74	0	61	0	0	75	65	0	0	36	0	79
Blaivas и соавт., 2012 [4]	0	2	1	0	2	0	0	12	9	6	0	3	0	6
Singh и соавт., 2013 [15]	2	0	0	0	16	0	0	2	2	0	0	16	0	0
Popat и Zimmern, 2016 [148]	16	0	0	0	12	0	9	20	13	0	0	0	0	10
Spilotros и соавт., 2017 [9]	11	0	0	10	0	4	0	13	13	0	0	24	0	1
Mukhtar и соавт., 2017 [11]	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Romero-Maroto и соавт., 2018 [13]	9	0	0	0	4	0	0	9	9	9	0	9	0	0
Всего	57 (20%)	47 (16%)	75 (26%)	10 (3%)	120 (42%)	4 (1%)	14 (5%)	174 (60,2%)	148 (51%)	48 (17%)	8 (3%)	118 (42%)	2 (1%)	104 (36%)
														289

Таблица S7.2. Методы обследования при стриктурах уретры у женщин

Исследование	Скорость мочеиспускания	ОМ	МЦУГ	КУДИ	Видеоуродинамическое исследование	Калибровка уретры	Цистоскопия	УЗИ почек	Экскреторная урография	ТРУЗИ	МРТ
Smith et al 2006 [149]	–	–	1	1	При отсутствии МЦУГ и КУДИ	1	–	–	–	–	–
Migliari и соавт., 2006 [150]	–	1	1	1	–	–	–	–	–	–	–
Rehder и соавт., 2010 [14]	1	–	1	1	–	–	1	–	–	1	Если нет УЗИ
Simonata и соавт., 2010 [1]	–	–	1	Если необходимо	–	–	1	–	1	1	–
Sharma et al 2010 [2]	1	1	1	Если необходимо	–	–	1	1	–	–	–
Onol et al 2011 [3]	1	1	1	Если необходимо	–	1 (<14 Ch)	–	–	–	–	–
Gozzi и соавт., 2011 [151]	1	–	1	–	–	–	1	–	–	–	–
Romman и соавт., 2011 [151]	1	1	1	Если необходимо	–	–	Если необходимо	–	–	–	–
Petrou и соавт., 2012 [152]	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Blaivas и соавт., [4]	1	1	–	–	1	–	1	–	–	–	–
Patil и соавт., 2013 [153]	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Singh и соавт., 2013 [15]	1	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Akman и соавт., 2013 [154]	–	–	–	–	–	1 (<14 Ch)	–	–	–	–	–
Kowalik и соавт., 2014 [7]	–	–	–	Если необходимо	–	–	1	–	–	–	–
Heidari и соавт., 2014 [155]	1	1	–	–	–	–	1	1	–	–	–
Goel и соавт., 2014 [156]	1	1	1	–	–	1 (<14 Ch)	–	–	–	–	–
Onol и соавт., 2014 [8]	1	1	1	–	–	–	1	–	–	–	–
Porat и Zimmerm., 2016 [148]	1	1	Если необходимо	Если необходимо	–	–	1	–	–	–	Если необходимо
Spilotros и соавт., 2017 [9]	1	1	–	–	1	–	1	–	–	–	Если необходимо
Powell и Daniels, 2017 [10]	1	1	–	–	–	–	1	–	–	–	–
Mukhtar и соавт., 2017 [11]	1	1	–	–	1	–	1	–	–	–	Если необходимо
Kaushal и соавт., 2018 [157]	1	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Tao и соавт., 2018 [12]	1	1	1	1	–	–	1	–	–	–	–
Romero– Maroto и соавт., 2018 [13]	1	1	1	Если >14 Ch	–	–	Если >14 Ch	–	–	–	–
Всего	18	17	15+1, если необходимо	4+7, если необходимо	4	3 (<14 Ch)	13+2, если необходимо	2	1	2	4, если необходимо

Таблица S7.3. Результаты бужирования

Исследование	Средний возраст/медиана (диапазон)	Техника	Число	Показатель шкалы ISC после лечения	Рецидив стриктуры	Отсутствие стриктуры по исследованию, %	Отсутствие стриктуры по определению, %	Средний период наблюдения/медиана (диапазон), мес.	Осложнения, %	Средняя исходная медиана (диапазон), мл/сек	Средняя Qмакс после лечения/медиана (диапазон), мл/сек	Средний исходный ООМ/медиана (диапазон), мл	Средний ООМ после лечения/медиана (диапазон), мл	Частота стрессового недержания мочи
Smith и соавт., 2006 [149]	41 (22–67)	34 Ch	7	Да	3	57	0	21 (6–34) 1	Пациенты с рецидивом не заполнили шкалу ISC	–	–	–	–	0
Blaivas и соавт., 2012 [4]	62 (32–91) Полная серия	Не описано	7	Нет	6	14	14	29 (3–144) 203 Полная серия	0	–	–	–	–	0
Rompan и соавт., 2012 [147]	Эффективность 52,4 (±14,4) Неэффективность 50,2 (±16,1) 59 (23–87) Полная серия	Последовательное бужирование с 25 до 41 Ch	93	Нет	46	51	51	46 (±47) эффективность (2162) 12 (±15) Неэффективность 552	0	13,0 ± 4,9 13,4 ± 6,7	20,7 ± 7,8 16,3 ± 7,2	44,8 ± 58,9 92,00 ± 114,4	13,6 ± 30 114,8 ± 174,4	2
Rijal и соавт., 2013 [5]	59 (23–87) Полная серия	Не описано	53 (включая 2 ВОУТ)	Нет	49	7,5	7,5	–	–	–	–	–	–	–
Aknap и соавт., 2013 [154]	72,3 (65–83)	30 Gr,	6	Да – ежедневно в течение 2 месяцев	0	100	0	17,67 (4–30)	0	6,55 (4,2–8,3)	25,43 (23,7–27,2)	90 (80–150)	30 (30–40)	0
Porat и Zimmern 2016 [148]	55 (23–86)	39–43 Gr	30	Нет	18	40	40	59 (7–151) 1770	Длительность симптомов 12,8 года в группе неэффективной и 4 года в группе эффективной операции	–	–	–	–	–
Spirotois и соавт., 2017 [9]	45,8 (30–71) Полная серия	30 Ch	8	5	4	37,3	0	35,6 (15–96) Полная серия	–	–	–	–	–	–
Тао и соавт., 2018 [12]	54 (37–83)	Постепенное бужирование до 30 Ch, в начале ежедневно с постепенным переходом к бужированию 1 раз в 3 месяца	10	Да, повторное плановое бужирование	0	100	0	12 (6–15) 0	0	8,8 (5,4–11,6)	12 (9,1–15,0)	57 (21,0–330,0)	33,5 (0–46,0)	–
Всего	41–72,3 (22–87)	30–41 Ch	214	–	126	41,1	0–51	12–59 (3–144)	0	6,55–13,4 (20,1)	12–25,43 (9,1–27,2)	44,8–92 (0–330)	13,6–114,8 (0–292,2)	2/123

Таблица S7.4. Меатопластика

Исследование	n	Средний возраст/медиана (диапазон)	Техника	Средний период наблюдения/ медиана (диапазон), мес.	Частота стриктур, n (%)	Недержание мочи, %	Ранние осложнения, %	Средняя исходная Qмакс/ медиана (диапазон), мл/сек	Средняя Qмакс после лечения/ медиана (диапазон), мл/сек	Средний исходный ООМ/ медиана (диапазон), мл	Средний ООМ после лечения/ медиана (диапазон), мл
Neising и соавт., 1978 [158]	58	2–13	Вентральная меатомия	12	56 (97)	0	0	–	–	–	–
Dalela и соавт., 2016 [159]	1	–	W-V-пластика сплизистой предверия влагалища	1 (100)	0	0	–	–	–	–	–
Spilotos и соавт., 2017 [9]	1	–	Вентральная меатопластика	35,6 (15–96)#Полная серия	0	0	–	–	–	–	–
Всего	60	–	–	–	57 (95)	–	0	–	–	–	–

Таблица S7.5. Уретропластика лоскутом влагалища

Исследование	n	Средний возраст/медиана (диапазон)	Операции в анамнезе	Техника	Средний период наблюдения/ медиана (диапазон), мес.	Сопутствующие операции	Частота стриктур, %	Недержание мочи, %	Ранние осложнения, %	Средняя исходная Qмакс/ медиана (диапазон), мл/сек	Средняя Qмакс после лечения/ медиана (диапазон), мл/сек	Средний исходный ООМ/ медиана (диапазон), мл	Средний ООМ после лечения/ медиана (диапазон), мл
Tzavian, Sidi, 2006 [160]	2	60 (60)	0	Дорсальная пластика лоскутом влагалища «onlay»	27	0	0	0	0	–	–	–	–
Petrou и соавт., 2012 [152]	11	60,6 (35–79)	0	Дорсальная пластика лоскутом влагалища «onlay»	23	0	0	0	0	7,3	21,8	187,1	75,8
Singh и соавт., 2013 [15]	16	–	0	Дорсальная пластика лоскутом влагалища «onlay»	24,65 (6–36)	0	0	0	0	6,2	27,6	160	20
Kaushal и соавт., 2018 [157]	8	50,62 (38–70)	8 бужирований	Дорсальная пластика лоскутом влагалища «onlay»	22,4 (6–38)	0	6 (75)	0	0	5,4 (2,2–10,2)	19,3 (12–32,7)	165,12	32,12 (0–122)
Всего	37	47,5–60,6 (35–70)	–	–	22,4–27 (6–198)	–	30 (81)	0	0	6,2–7,3 (2,2–10,2)	19,3–27,6 (12–32,7)	160–187,1 (44–420)	20–75,7 (0–122)

Таблица S7.6. Уретропластика лоскутом влагалища

Исследование	n	Средний возраст/медиана (диапазон)	Операции в анамнезе	Техника	Средний период наблюдения/медиана (диапазон), мес.	Сопутствующие операции	Частота стриктур, %	Недержание мочи, %	Ранние осложнения, %	Средняя исходная Qмакс/медиана (диапазон), мл/сек	Средняя Qмакс после лечения/медиана (диапазон), мл/сек	Средний ООМ/медиана (диапазон), мл	Средний ООМ после лечения/медиана (диапазон), мл
Schwender, 2006 [145]	8	Не описано	Бужирование: 8 Уретротомия: 2	Вентральная пластика латеральным лоскутом влагалища «inlay»	34	0	7 (88)	4 (50)	0	–	–	96,25 (0–500)	3,75 (0–20)
Simionato и соавт., 2010 [1]	6	67,5 (58–78)	Уретротомия: 6	Вентральная пластика латеральным лоскутом влагалища «inlay»	70,8 (25–110)	0	5 (83)	0	0	7,9 (0–19,8)	16,9 (10,2–26,2)	533 (0–1200)	28 (0–100)
Gornley, 2010 [146]	12	Не описано	Бужирование: 12 Уретротомия: 11	Вентральная пластика латеральным лоскутом влагалища «inlay»	30	Пубовагинальный слинг: 2	10 ;83)	1	Рецидив ИМВП: 2 (17)	–	–	112,5 (0–500 мл)	27 (0–220)
Onof и соавт., 2011 [3]	17	46 (23–67) Полная серия	Бужирование: 5 Уретротомия: 3	Вентральная пластика латеральным лоскутом влагалища «inlay»	34 (6–60)	0	12 (100)	0	Струя, направленная вниз (2)	10,8 Полная серия	28,9 Полная серия	120 Полная серия	30 Полная серия
Blaivas и соавт., 2012 [4]	10	62 (32–91)	Бужирование: 17	Вентральная пластика латеральным лоскутом влагалища «inlay»	52,7 (12–144)	Пубовагинальный слинг: 5 Пластика лоскутом Мартиуса: 4 Деривация мочи: 1	8 (80)	0	0	–	–	–	–
Kowalik и соавт., 2014 [7]	6	50,8 (42–61)	Бужирование: 6	Вентральная пластика латеральным лоскутом влагалища «inlay: 5 Пластика островковым лоскутом влагалища: 1	41,83 (10–75)	Пубовагинальный слинг: 1 (островковый лоскут влагалища)	4 (67)	0	0	4,5	10,5	163	25
Spiliotros и соавт., 2017 [9]	2	45,8 (30–71) Полная серия	Бужирование: 2	Вентральная пластика латеральным лоскутом влагалища «inlay»	35,6 (15–96) Полная серия	0	2 (100)	–	0	–	18,5 (12–25)	–	15,5 (0–31)
Romero-Maroto и соавт., 2018 [13]	9	56 (41–78)	Не описано	Вентральная пластика латеральным лоскутом влагалища «inlay»	80,7 (12–198)	0	9 (100)	0	0	6,8 (3–11)	21 (14–35)	–	–
Всего	70	46–67,5 (23–91)			30–80,7 (10–198)		57 (81)	5 (7)	4 (5,7)	4,5–10,8 (3–19,8)	10,5–28,9 (10,2–28,9)	96,25–533 (0–1200)	3,75–30 (0–220)

Таблица S7.7. Уретропластика лоскутом половой губы/преддверия влагалища

Исследование	n	Средний возраст/медиана (диапазон)	Операции в анамнезе	Техника	Средний период наблюдения/медиана (диапазон), мес.	Сопутствующие операции	Частота стриктур, %	Недержание мочи, %	Ранние осложнения, %	Средняя исходная Qмакс/медиана (диапазон), мл/сек	Средняя Qмакс после лечения/медиана (диапазон), мл/сек	Средний исходный OOM/медиана (диапазон), мл	Средний OOM после лечения/медиана (диапазон), мл
Gozzi и соавт., 2011 [151]	4	(53–63)	Бужирование/уретрономия: 4	Вентральная пластика лоскутом малой половой губы	15	0	4 (100)	0	0	9,4–11,2	19–23	–	0–50
Rehder и соавт., 2010 [14]	8	45 (28–67)	0	Вентральная пластика лоскутом малой половой губы*	24	0	6 (75)	0	0	–	–	–	–
Ono и соавт., 2014 [8]	7	49,6 (39–56)	Бужирование/уретрономия: 5	Вентральная пластика лоскутом малой половой губы	18,2 (3–30)	0	6 (86)	0	ИМВП: 1	3,9 ± 3,1	22,7 ± 8,3	–	–
Всего	19	44–49,6 (28–67)			15–24 (3–30)		16 (84)		1 (5,2)	3,9–11,2	19–23		0–50
Тао и соавт., 2018 [12]	12	4 (37–83)	0	Дорсальная пластика лоскутом малой половой губы	6–15	0	12 (100)	0	0	8,2 (4,7–13,4)	17,9 (11,3–22,4)	88,5 (15–390)	35,5 (0–89)

*Неправильно описана авторами как дорсальная пластика лоскутом малой половой губы, на самом деле вентральная пластика с уретротомией на 6 часах.

Таблица S7.8. Уретропластика лоскутом половой губы/преддверия влагалища

Исследование	n	Средний возраст/медиана (диапазон)	Операции в анамнезе	Техника	Средний период наблюдения/медиана (диапазон), мес.	Сопутствующие операции	Частота стриктур, %	Недержание мочи, %	Ранние осложнения, %	Средняя исходная Qмакс/медиана (диапазон), мл/сек	Средняя Qмакс после лечения/медиана (диапазон), мл/сек	Средний исходный OOM/медиана (диапазон), мл	Средний OOM после лечения/медиана (диапазон), мл
Tanello и соавт., 2002 [161]	2	58 (23–70)	0	Вентральная пластика лоскутом малой половой губы	24	0	2 (100)	0	0	–	–	–	–
Montorsi и соавт., 2002 [162]	17	41,2	0	Дорсальная пластика лоскутом преддверия влагалища	12	0	15 (88)	0	0	13,2	36	120	20

Таблица S7.9. Дорсальная уретропластика трансплантатом слизистой щеки/языка

Исследование	n	Средний возраст/медиана (диапазон)	Операции в анамнезе	Техника	Средний период наблюдения/медиана (диапазон), мес.	Сопутствующие операции	Частота стриктур, %	Недержание мочи, %	Ранние осложнения, %	Средняя исходная Qмакс/медиана (диапазон), мл/сек	Средняя Qмакс после лечения/медиана (диапазон), мл/сек	Средний исходный OOM/медиана (диапазон), мл	Средний OOM после лечения/медиана (диапазон), мл
Tzavian, Sidi 2006 [160]	1	60 (60)	Бужирование: 1 Уретротомия: 1	Дорсальная уретропластика слизистой щеки	27	0	1 (100)	0	0	–	–	–	–
Migliari и соавт., 2006 [150]	3	53,7 (45–65)	Бужирование: 2 Уретротомия: 2 Уретропластика лоскутом: 1	Дорсальная уретропластика слизистой щеки	6	0	3 (100)	0	2 (67)	–	–	–	–
Sharma и соавт., 2010 [2]	15	42 (25–65)	Бужирование или уретротомия: 15	Дорсальная уретропластика слизистой щеки	12	0	14 (93)	0	1 (7)	7,2	26,8	–	–
Castillo, 2011 [163]	2		Бужирование: 2	Дорсальная уретропластика слизистой щеки	18	0	2 (100)	0	2 (100)	–	–	–	–
Onol и соавт., 2011 [3]	2	46 (23–67)	Бужирование: 2	Дорсальная уретропластика слизистой щеки: 2 Результаты для всей серии	21 (6–36)	0	2 (100)	0	0	10,8	28,9	120	30
Blaivas и соавт., 2012 [4]	3	62 (32–91)	Бужирование: 1 Уретропластика лоскутом: 2	Дорсальная уретропластика слизистой щеки		0	3 (100)	0	0	–	–	–	–
Goel и соавт., 2014 [156]	8	Не описано	Бужирование: 7	Дорсальная уретропластика слизистой щеки	14,8 (3–24)	0	5 (62,5)	0	0	5,1 (3–10)	17,6	118,2 (90–191)	6,5
Kowalik и соавт., 2014 [7]	4	51 (32–74)	Бужирование: 4	Дорсальная уретропластика слизистой щеки	23,8 (12–36)	0	4 (100)	0	0	4,5	10,5	163	25
Powell и Daniels, 2017 [10]	6	52,7	0	Дорсальная уретропластика слизистой щеки	18,5 (1–43,4)	0	4 (67)	0	2 (33)	5,6	13,1	270	34
Всего	44	42–62 (25–61)			6–27 (1–51)		36 (81)	0	7 (15,9)	4,5–10,8 (3–11,2)	10,5–28,9 (5–37)	118,2–270 (0–300)	6,5–34 (0–150)

Таблица S7.10. Вентральная уретропластика трансплантатом слизистой щеки/языка «onlay»

Исследование	n	Средний возраст/медиана (диапазон)	Операции в анамнезе	Техника	Средний период наблюдения/медиана (диапазон), мес.	Сопутствующие операции	Частота стриктур, %	Недержание мочи, %	Ранние осложнения, %	Средняя исходная Qмакс/медиана (диапазон), мл/сек	Средняя Qмакс после лечения/медиана (диапазон), мл/сек	Средний исходный OOM/медиана (диапазон), мл	Средний OOM после лечения/медиана (диапазон), мл
Berglund и соавт., 2006 [164]	2		Бужирование	Вентральная уретропластика слизистой щеки «onlay»	24	0	1 (50)	0	0	–	–	–	–
Ono и соавт., 2011 [3]	2	46 (23–67)	Бужирование: 2	Вентральная уретропластика слизистой щеки «onlay»: 2 Результаты для всей серии	21 (6–36)	MFR 2	2 (100)	0	0	10,8	28,9	120	30
Noag и соавт., 2016 [165]	1	51	Бужирование: 25	Вентральная уретропластика слизистой щеки «onlay» с сохранением влажной слизистой	10	0	1 (100)	0	0	–	–	–	–
Mukhtar и соавт., 2017 [11]	22	50 (34–72)	Бужирование: 22	Вентральная уретропластика слизистой щеки «onlay»	21,5 (6–51)	MFR 22	21 (95,5)	0	0	7 (3,5–11,2)	18 (5–37)	100 (0–300)	15 (0–150)
Всего	27	26–51 (23–91)			10–24 (6–51)		25 (92)	0	0	7–10,8 (3–11,2)	18–28,9 (5–37)	100–120 (0–300)	15–30 (0–150)

*Spirotros и соавт., 2017 [9] – данные по уретропластике буккальным трансплантатом уретропластика включены и расширены в Mukhtar и соавт., 2017 [11], поэтому не представлены.

Таблица S7.11. Уретропластика слизистой щеки по окружности

Исследование	n	Средний возраст/медиана (диапазон)	Операции в анамнезе	Техника	Средний период наблюдения/медиана (диапазон), мес.	Сопутствующие операции	Частота стриктур, %	Недержание мочи, %	Ранние осложнения, %	Средняя исходная Qмакс/медиана (диапазон), мл/сек	Средняя Qмакс после лечения/медиана (диапазон), мл/сек	Средний исходный OOM/медиана (диапазон), мл	Средний OOM после лечения/медиана (диапазон), мл
Ono и соавт., 2011 [3]	2	46 (23–67)	Бужирование: 2	Уретропластика слизистой щеки по окружности: 2 Результаты для всей серии	21 (6–36)	MFR 2		0	0	10,8	28,9	120	30

Таблица S7.12. Анастомотическая уретропластика

Исследование	n	Средний возраст/медиана (диапазон)	Операции в анамнезе	Техника	Средний период наблюдения/медиана (диапазон), мес.	Сопутствующие операции	Частота стриктур, %	Недержание мочи, %	Ранние осложнения, %	Средняя исходная Qмакс/медиана (диапазон), мл/сек	Средняя Qмакс после лечения/медиана (диапазон), мл/сек	Средний исходный OOM/медиана (диапазон), мл	Средний OOM после лечения/медиана (диапазон), мл
Ono и соавт., 2011 [3]	1	46 (среднее)	Не описано	Для анастомотической уретропластики использовали проксимально расположенную уретру	24 (среднее)	0	1 (100)	0	0	–	–	–	–
Ratil и соавт., 2013 [153]	1	35	Бужирование, цистостомия	Анастомотическая уретропластика	4	0	1 (100)	0	0	0	18	–	15

Таблица S9.1. Результаты серий наблюдений по уретропластике лоскутом кожи полового члена

Исследование	Тип	n	Наблюдение, мес.	Длина стриктуры, см	Плоский лишаи	Эффективность, %	Осложнения				Деформация полового члена, %	Постмикурическое подкапывание	Мешотчатое выпячивание
							Некроз кожи, %	Свищи, %	Эффективность, %	Некроз кожи, %			
El Dahshoury [166]	Поперечный дистальный лоскут (модификация зигзага)	30	24	18 (15–20)	Исключен	85,8	3,3	3,3	6,7	6,7	6,7	6,7	
Mostafa и соавт. [167]	Вентральный продольный лоскут (модификация близнецов)	43	31 (22–36)	17,5 (14– 21)	Исключен	95,4	Не описано	7	7	79	16,5	16,5	
Olajide и соавт. [168]	Поперечный дистальный лоскут	55	12–60	4,9 (2,5–14)	Не описано	98,2	3,6	5,5	Не описано	0	5,5	5,5	
Ono и соавт. [169]	Поперечный дистальный лоскут	26	30 (4–96)	<1,5 (0,6–1,4)	Не описано	100	3,8	3,8	0	0	0	0	
Schwentner и соавт. [170]	Поперечный дистальный лоскут	36	97 (86–117)	5,9 (3–12)	Исключен	97,2	0	0	5,6	25	Не описано	Не описано	
Whitson и соавт. [171]	Поперечный дистальный лоскут	124	88 (1–234)	8,2 (0,5–24)	Исключен	74,2	3,2	Не описано	Не описано	Не описано	0,8	0,8	
Fu и соавт. [53]	Вентральный продольный лоскут	155	>12	Не описано	Исключен	87,7	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	
	Кожа мошонки	29	>12	Не описано	Исключен	69	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	
	Кожа промежности	15	>12	Не описано	Исключен	66,7	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	Не описано	

Таблица S9.2. Результаты исследований без контрольной группы по уретропластике трансплантатом слизистой щеки

Исследование	n	Наблюдение, мес.	Длина стриктуры, см	Эффективность, %
Ahmad и соавт., 2011 [172]	54	16,3 ± 3,65	Не описано	87
Barbagli и соавт., 2014 [173]	553	75 (5–173)	4,5 ± 0,7	75,6
Hosseini и соавт., 2011 [174]	53	32 (25–51)	Не описано	86,8
Kulkarni и соавт., 2009 [175]	24	22 (12–55)	Не описано	91,7
Moran и соавт., 2019 [176]	41	37,4	4,89 ± 2,21	79,8
O'Riordan и соавт., 2008 [177]	52	34 (12–80)	3,5 (1,5–6)	86
Spilotros и соавт., 2017 [178]	128	45 (3–159)	Не описано	81

Клинические рекомендации по хронической тазовой боли

D. Engeler (председатель), A.P. Baranowski, B. Berghmans, J. Birch
(адвокат пациентов), J. Borovicka, A.M. Cottrell, P. Dinis-Oliveira, S. Elneil,
J. Hughes, E.J. Messelink (вице-председатель), R.A. Pinto,
M.L. van Poelgeest (адвокат пациентов), V. Tidman, A.C. de C Williams

Помощники в написании рекомендаций: P. Abreu-Mendes,
S. Dabestani, B. Parsons, J. Tornic, V. Zumstein

Отдел клинических рекомендаций: J.A. Darraugh

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: А.В. Зайцев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	5
1.1.	Цель	5
1.2.	История публикаций	5
1.3.	Доступные публикации	5
1.4.	Состав рабочей группы	6
1.5.	Терминология	6
2.	МЕТОДОЛОГИЯ	16
2.1.	Методы	16
2.2.	Рецензирование	16
3.	ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	16
3.1.	Хроническая висцеральная боль	16
3.1.1.	Встречаемость	17
3.1.2.	Распространенность	17
3.1.3.	Влияние на качество жизни	17
3.1.4.	Расходы	17
3.1.5.	Факторы риска и причины развития	17
3.1.5.1.	Факторы риска	17
3.1.5.2.	Причины развития	18
3.1.5.3.	Клинические парадигмы висцеральной боли	22
3.2.	Тазовая боль	22
3.2.1.	Встречаемость	22
3.2.2.	Распространенность	22
3.2.2.1.	Первичный простатический болевой синдром	22
3.2.2.2.	Первичный мочепузырный болевой синдром	23
3.2.2.3.	Сексуальные расстройства, связанные с болевым синдромом	23
3.2.2.4.	Миофасциальные болевые синдромы	23
3.2.3.	Влияние на качество жизни	23
3.2.4.	Расходы	23
3.2.5.	Факторы риска и этиологические причины	23
3.2.5.1.	Первичный простатический болевой синдром	24
3.2.5.2.	Первичный мочепузырный болевой синдром	24
3.2.5.3.	Первичный мошоночный болевой синдром	24
3.2.5.4.	Первичный уретральный болевой синдром	25
3.2.5.5.	Первичный вагинальный и вульварный болевые синдромы	25
3.2.5.6.	Хроническая тазовая боль и синтетические сетки для коррекции пролапса органов малого таза и недержания мочи	25
3.2.5.7.	Хроническая послеоперационная боль	26
3.2.5.8.	Сопутствующая патология при синдромах тазовой боли	26
3.3.	Абдоминальные аспекты тазовой боли	29
3.3.1.	Встречаемость	29
3.3.2.	Распространенность	29
3.3.3.	Влияние на качество жизни	29
4.	ДИАГНОСТИКА	30
4.1.	Общее обследование	30
4.1.1.	Анамнез	30
4.1.1.1.	Тревожность, депрессия и общая функция	30
4.1.4.	Расходы	30
4.1.5.	Факторы риска и этиологические причины	30

3.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации: синдром хронической тазовой боли и механизмы	30
4.1.1.2.	Урологические аспекты	31
4.1.1.3.	Гинекологические аспекты	31
4.1.1.4.	Гастроинтестинальные аспекты	32
4.1.1.5.	Аспекты периферических нервов	32
4.1.1.6.	Миофасциальные аспекты	33
4.1.2.	Физикальное исследование	33
4.2.	Дополнительное обследование	34
4.2.1.	Оценка боли и связанных с ней симптомов	34
4.2.2.	Специфическая оценка миофасциальной дисфункции	35
4.2.3.	Неврологическое исследование	35
4.2.4.	Визуализация	36
4.2.5.	Лабораторная диагностика	36
4.2.6.	Инвазивные методы	37
4.3.	Алгоритм диагностики	38
4.4.	Другие болевые расстройства без урологической причины	39
4.5.2.	Диагностика первичного простатического болевого синдрома	40
4.5.3.	Диагностика первичного мочепузырного болевого синдрома	40
4.5.	Резюме по данным литературы и рекомендации: диагностика	40
4.5.1.	Диагностика: общие аспекты	40
4.5.4.	Диагностика первичного мошоночного болевого синдрома	41
4.5.5.	Диагностика первичного уретрального болевого синдрома	41
4.5.6.	Диагностика гинекологических аспектов хронической тазовой боли	41
4.5.7.	Диагностика первичного аноректального болевого синдрома	41
4.5.8.	Диагностика патологии тазовых нервов	41
4.5.9.	Диагностика сексологических аспектов хронической тазовой боли	42
4.5.10.	Диагностика психологических аспектов хронической тазовой боли	42
4.5.11.	Диагностика функции тазового дна	42
5.	ЛЕЧЕНИЕ	43
5.1.	Консервативное лечение	43
5.1.1.	Обучение боли	43
5.1.2.	Физиотерапия	43
5.1.3.	Психологическая терапия	45
5.1.4.	Диетотерапия	45
5.2.	Фармакологическая терапия	46
5.2.1.	Препараты для лечения синдрома хронической тазовой боли	46
5.2.1.1.	Механизм действия	46
5.2.1.2.	Сравнение препаратов, применяемых при синдромах тазовой боли	46
5.2.2.	Анальгетики	51
5.2.2.1.	Механизмы действия	51
5.2.2.2.	Сравнение препаратов одной и разных групп в плане эффективности и безопасности	51
5.3.	Хирургическое лечение	54
5.3.1.	Нервная блокада	54
5.3.2.	Нейромодуляция	54
5.3.3.	Операции	56
5.4.	Резюме по данным литературы и рекомендации: лечение	59
5.4.1.	Лечение первичного простатического болевого синдрома	59
5.4.2.	Лечение первичного мочепузырного болевого синдрома	59
5.4.3.	Лечение первичного мошоночного болевого синдрома	60
5.4.4.	Лечение первичного уретрального болевого синдрома	60

5.4.5.	Лечение гинекологических аспектов хронической тазовой боли	61
5.4.6.	Лечение первичного аноректального болевого синдрома	61
5.4.7.	Лечение невралгии срамного нерва	61
5.4.8.	Лечение сексологических аспектов хронической тазовой боли	61
5.4.9.	Лечение психологических аспектов хронической тазовой боли	62
5.4.10.	Лечение дисфункции тазового дна	62
5.4.11.	Применение опиатов при хронической/неострой урогенитальной боли	62
6.	ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ	62
6.1.	Оценка лечения	62
6.1.1.	Лечение неэффективно	62
6.1.1.1.	Альтернативные варианты лечения	62
6.1.1.2.	Направление на следующий этап оказания помощи	63
6.1.1.3.	Самолечение и совместное лечение	63
6.1.2.	Лечение было эффективным	63
7.	ЛИТЕРАТУРА	63
8.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	89
9.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	89

1. Введение

1.1. Цель

Настоящие рекомендации играют важную роль в процессе консолидации и улучшения оказания помощи пациентам с абдоминальной и тазовой болью. При анализе литературы и в ежедневной клинической практике становится очевидным, что этот вопрос по-прежнему находится в стадии изучения. Данные рекомендации считаются краеугольным камнем основных изменений, которые произошли за последние 10 лет.

Целью настоящих рекомендаций является повышение осведомленности специалистов в области абдоминальной и тазовой боли и помощь тем, кто занимается лечением этих пациентов в своей практике. Рекомендации представляют собой полезный инструмент не только для урологов, но также для гинекологов, хирургов, физиотерапевтов, психологов и специалистов по лечению боли.

Необходимо отметить, что клинические рекомендации представляют собой данные наивысшего качества, но соблюдение рекомендаций не всегда позволит получить наилучший результат. Рекомендации никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения в индивидуальном случае, поскольку необходимо также учитывать особенности пациентов, предпочтения/индивидуальные обстоятельства больных. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

Структура и цели

Рабочая группа хотела воспользоваться преимуществом современных методов распространения информации для врачей, проводящих лечение таких пациентов. В 2016 г. мы создали пошаговую структуру, в соответствии с пошаговым протоколом оказания помощи, используя для улучшения оказания помощи новые цифровые источники информации, включая сайты и приложения. Более того, эксперты хотят изменить рекомендации в соответствии с шаблоном, используемым во всех других неонкологических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU). Естественно, структура рекомендаций по хронической боли достаточно сильно отличается от структуры других рекомендаций. Мультимодальный подход имеет важнейшее значение и требует более широкого взгляда. В 2016 г. структура рекомендаций была изменена таким образом, чтобы они строились вокруг боли, а не вокруг органа, в котором она локализуется. Данные рекомендации отчасти теоретические, чтобы показать важность использования боль-ориентированного подхода. Основная их часть посвящена практическому подходу к диагностике и лечению пациентов с абдоминальной и тазовой болью.

1.2. История публикаций

Первые рекомендации Европейской ассоциации урологов по хронической тазовой боли были опубликованы в 2003 г. [1], и они стали основой для научной публикации в журнале *European Urology* в 2004 г. [2]. Кроме того, в 2003 г. была введена концепция синдромов хронической тазовой боли (СХТБ), которая в настоящее время выглядит так: боль как патологический процесс. В 2008 г. вышло частичное обновление рекомендаций, которые стали основой для другой научной публикации в журнале *European Urology* в 2010 г. [3, 4]. В тех рекомендациях были добавлены две главы: глава 5 «Гастроинтестинальные аспекты хронической тазовой боли» и глава 7 «Сексологические аспекты хронической тазовой боли». В издании 2014 г. внесены небольшие изменения в главу 5 «Гастроинтестинальные аспекты хронической тазовой боли» и главу 8 «Психологические аспекты хронической тазовой боли».

В издании 2015 г. рабочая группа провела критический анализ раздела по мочепузырно-мулево-му синдрому, который в настоящее время стал неотъемлемой частью рекомендаций. Обширность данного раздела свидетельствует о том, что корни абдоминальной и тазовой боли уходят к мочевому пузырю, а интерстициальный цистит стал одной из первых проблем, о которых говорят при обсуждении болевых синдромов в урологии. Рабочая группа отразила данный факт в публикации в *European Urology* в 2013 г. [5].

1.3. Доступные публикации

Кроме полнотекстовой версии доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Изменения сокращенной версии соответствуют циклу изменений основной публикации.

Все доступные материалы можно просмотреть и скачать для личного пользования на сайте EAU. Кроме того, сайт EAU включает выбор статей журнала European Urology, а также переведенные версии, опубликованные национальными урологическими ассоциациями: <http://www.uroweb.org/guideline/chronicpelvicpain/>.

1.4. Состав рабочей группы

Рабочая группа EAU, ответственная за написание данной публикации, состоит из четырех урологов (один из которых имеет субспециализацию по нейроурологии, другой – по сексуальной медицине), двух консультантов по медицине боли, урогинеколога, психолога, гастроэнтеролога, специалиста по физиотерапии области таза, специалиста по организации здравоохранения и (клинического) эпидемиолога.

Рабочая группа особенно благодарна миссис J. Birch за ее опыт, время и усидчивость, необходимые для анализа настоящих рекомендаций с точки зрения пациента.

1.5. Терминология

Определение терминологии хронической тазовой боли

Классификация

В настоящее время продолжаются дискуссии по классификации хронической тазовой боли (ХТБ), и они будут продолжаться и дальше. Классификация включает три аспекта состояния: фенотип, терминологию и таксономию.

Фенотип

Фенотип является описанием состояния. Например, хроническая мочепузырная боль может быть связана с наличием язв Гюннера или гломеруляций при цистоскопии, а другие мочепузырные болевые синдромы не сопровождаются изменениями цистоскопической картины. Выделяют два различных фенотипа. Это справедливо для синдрома раздраженного кишечника (СРК), который можно разделить на протекающий с первичной диареей и запорами. Фенотип основан на механизмах, если они известны (инфекционные, ишемические, аутоиммунные или нейропатические). При отсутствии установленных факторов во многих случаях клиническую и исследовательскую валидацию имеет описание состояния по симптомам, признакам и, если это возможно, по результатам обследования. Если боль является основным симптомом и в качестве болезненного процесса считается причиной, состояние, как правило, называют болевым синдромом – общепринятый набор симптомов, признаков и результатов обследования, связанных с механизмами боли и восприятием боли в качестве основной жалобы. В 11-м пересмотре Международной классификации болезней (МКБ) Всемирная организация здравоохранения использует термин «хроническая первичная боль» для дифференциации тех состояний, при которых боль связана с другими заболеваниями (хроническая вторичная боль, см. ниже).

Терминология

Терминологией называют слова, которые используются в классификации для описания фенотипа и для определения самого фенотипа. Примеры названий фенотипов, связанных с мочевым пузырем, включают интерстициальный цистит, первичный мочепузырный болевой синдром (ПМБС) или синдром болезненного мочевого пузыря (СБМ). В настоящее время Европейская ассоциация урологов, Международное общество по исследованию ПМБС (ESSIC), Международная ассоциация по изучению боли (IASP) и ряд других групп предпочитают термин «первичный мочепузырный болевой синдром». Основную роль в появлении болевых ощущений, как считается, играет нервная система, но термин «синдром» также учитывает эмоциональные, когнитивные, поведенческие, сексуальные и функциональные последствия хронической боли.

При определении фенотипа следует использовать четкую терминологию и при необходимости давать пояснения. Одним из наиболее важных принципов является избегание нестандартной терминологии. Настоятельно рекомендуется отказаться от терминов, заканчивающихся на -тит, кроме случаев подтвержденной инфекционной или воспалительной этиологии боли [6]. Необходимо понимать, что воспаление в органах-мишенях может быть вторичным и нейрогенным по своей природе и не являться первичной причиной боли.

Таксономия

Таксономия расставляет фенотипы в иерархической последовательности. EAU разделяет ХТБ на болевые синдромы без очевидного диагноза, первичные синдромы хронической тазовой боли

(в соответствии с МКБ-11 – хроническая первичная боль) и неболевые синдромы. Последние представляют собой состояния, при которых выявлена специфическая патология (инфекция, нейтропатия или воспаление). При болевых синдромах она отсутствует, а боль является механизмом в качестве процесса заболевания. Другие термины для неболевых синдромов включают «классические состояния», «хорошо описанные состояния», «противоречивые состояния» и «хроническую первичную боль» (по МКБ-11). Хотя подход к классификации ЕАУ разработан в основном для урологических состояний, его можно применять ко всем другим патологиям, связанным с восприятием боли в тазу; классификация включает неврологическую боль и принята IASP для публикации в январе 2012 г.

Классификация синдромов хронической тазовой боли

Важность классификации

Очевидно, что нельзя лечить патологию, если ее правильно не классифицировать. Однако необходимость классификации ХТБ обусловлена и другими причинами.

Ключи к механизмам развития

После систематического классифицирования по фенотипам и таксономии становятся ясными общие черты и различия между состояниями. Проводя сравнение фенотипов различных расстройств, можно сравнить такие патологии, как мочепузырный и кишечный болевой синдром, что облегчает диагностику и лечение.

Рекомендации по наилучшим вариантам лечения

Поскольку состояние лучше описывается, можно разработать более специфические подходы к лечению. В частности, мы уходим от лечения, основанного на произвольных терминах (антибиотики и нестероидные противовоспалительные препараты при состояниях «-тит»). При этом чаще применяются общие методы лечения, направленные на группы состояний, и они основаны на результатах исследований.

Исследовательская платформа

Результаты исследований имеют значение и применимы в клинической ситуации только при правильном определении фенотипа.

Потребности пациентов

Диагноз или название группы симптомов создают у пациента ощущение того, что его поняли и дали надежду на выздоровление. По этой причине диагноз помогает в принятии проблемы как хронической, устранении необоснованного страха о ее последствиях (если они не угрожают жизни) и определении тактики лечения, наряду с самолечением. Кроме того, диагноз обеспечивает доступ к информации различного качества, связанной с названием, что может привести к новым опасениям об отдаленных последствиях или обоснованности лечения.

Определения IASP

Подразделение болевых синдромов

В настоящее время продолжаются дискуссии по разделению болевых синдромов в иерархическом порядке. В этом отношении ЕАУ выбрала свой путь и определила основные принципы следующим образом [2]:

1. Диагностика болевых синдромов проводится методом исключения. В частности, не должно быть признаков инфекции или воспаления. Узкие специалисты проводят дифференциальную диагностику, однако лишние исследования оказывают отрицательное влияние при лечении хронических болевых синдромов.
2. Разделение на фенотипы проводится только в том случае, если это имеет научное обоснование. Например, для неспецифической, плохо локализованной тазовой боли без явной патологии рекомендуется использовать только термин СХТБ. Если пациент ощущает боль в определенном органе, существуют более специфические термины, например прямокишечный болевой синдром. Если боль относится к нескольким органам, состояние называют регионарным болевым синдромом и опять же необходимо использовать термин СХТБ. Кроме разделения пациентов по специфическому фенотипу органов-мишеней, необходимо учитывать ряд других, более общих критериев. Болевые синдромы сопровождаются психологическими (когнитивными или эмоциональными), сексуальными, поведенческими

и функциональными нарушениями. Психологические и поведенческие реакции хорошо описаны и связаны с качеством жизни и прогнозом. В исследовательской программе в Северной Америке MAPP (многопрофильный подход к изучению хронической тазовой боли) изучается важность этих факторов при всех типах ХТБ, вне зависимости от органа, в котором ощущается боль. В этой программе также исследуют связь с системными расстройствами, включая одновременное наличие фибромиалгии, лицевой боли или аутоиммунных заболеваний.

3. В 2004 г. эта группа экспертов разработала концепцию лечения ХТБ с учетом его полисимптомной природы, после чего другие авторы создали собственные схемы, например UPOINT Nickel [7], модифицированная Magri и соавт. [8]. В свете этих и других публикаций обновлена таблица классификации симптомов (табл. 1.1).

В настоящее время продолжают дебаты по разделению болевых синдромов. По мере сбора информации, свидетельствующей о вовлечении центральной нервной системы (ЦНС), которое может быть основной причиной многих состояний, сопровождающихся ХТБ (мочепузырной, гениальной, колоректальной или миофасциальной болью), появилась общая тенденция к отхождению от номенклатуры по органам-мишеням. Правильно это или нет, покажет время и хорошие исследования. Необходимо иметь несколько классификаций, с которыми можно работать. Любая таксономия должна быть гибкой и удобной для изменений.

Классификация МКБ: цели и применение

МКБ является основой для определения тенденций в здравоохранении и статистике по всему миру, а также международных стандартов описания заболеваний и состояний. Она представляет собой стандарт диагностической классификации для клинических и научных целей. МКБ-11 определяет совокупность болезней, расстройств, травм и других состояний здоровья, которые представлены в иерархической форме [9]. Последняя версия МКБ-11 будет доступна для использования государствам-членам с января 2022 г. В классификации МКБ-11 впервые включен термин «хроническая боль» (боль, которая персистирует или рецидивирует в течение более 3 месяцев), который разделяется по коду на хроническую первичную боль (является многофакторной: болевой синдром обуславливают биологические, психологические и социальные факторы) и различные состояния хронической вторичной боли (связанной с раком, послеоперационной, скелетно-мышечной, висцеральной, нейропатической, головная боль, орофациальная боль и др.).

Нельзя недооценивать важность включения хронической боли в качестве отдельной нозологии в МКБ-11. Тем не менее в данной классификации остались неразрешенные вопросы, например: когда исходное состояние проходит, а боль остается, следует ли менять термин «хроническая вторичная боль» на «хроническая первичная боль» [10, 11]?

Аналогично, предварительная версия последних рекомендаций NICE [12] (<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-NG10069/documents/draft-guideline>) считается противоречивой, поскольку в них все синдромы хронической первичной боли рассматриваются как одинаковые и не учитывается биологический характер боли. Вне зависимости от того, будет ли это исправлено в окончательной версии, данный факт отражает риск при использовании термина «хроническая первичная боль».

Рабочая группа изменит терминологию EAU, ранее применявшуюся в данных рекомендациях, чтобы они соответствовали определениям МКБ-11, в том числе изменит терминологию в цитируемых литературных источниках.

В таблице 1.1 представлена классификация по системам, используемая IASP.

Таблица 1.1. Классификация синдромов хронической тазовой боли ЕАУ

Блок 1 Область		Блок 2 Система	Блок 3 Поражение органа, установленное по данным анамнеза заболевания, объективного исследования и данных лабораторных и инструментальных методов исследования	Блок 4 Вспомогательные характеристики
Хроническая тазовая боль	Синдромы хронической вторичной тазовой боли, ранее известные как специфические заболевания, связанные с тазовой болью ИЛИ синдромы хронической первичной тазовой боли, ранее известные как синдром тазовой боли	Урологическая	Простатический	Надлонная Паховая Уретральная Пенильная/ клиторальная Промежностная Ректальная Боль в области спины Боль в ягодичной области Боль в области бедер
			Мочепузырный	
			Мошоночный Яичковый Придатковый	
			Пенильный Уретральный	
			Поствазэктомический	
		Гинекологическая	Вульварный Вестибулярный Клиторальный	
			Связанный с эндометриозом	
			СХТБ с циклическими проявлениями	
			Дисменорея	
		Желудочно- кишечный тракт	Синдром раздраженного кишечника	
			Хронический анальный	
			Интермиттирующий хронический анальный	
		Периферические нервы	Срамной болевой синдром	
		Сексуальная сфера	Диспареуния	
			Тазовая боль при сексуальной дисфункции	
		Психологическая	Любой орган таза	
		Скелетно- мышечная	Мышцы тазового дна Мышцы живота Позвоночник	
			Копчик	

Блок 5 Временные характеристики	Блок 6 Характер боли	Блок 7 Сопутствующие симптомы	Блок 8 Психологические симптомы
НАЧАЛО Острое Хроническое ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ Спорадическое Волнообразное Непрерывное ВРЕМЯ Усиление боли Ослабление боли Непосредственно после чего возникла боль Через сколько времени возникла боль после действия определенного фактора ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ Провоцируемая Спонтанная	Ноющая Жгучая Колющая Пронзающая	УРОЛОГИЧЕСКИЕ Учащенное мочеиспускание Ноктурия Задержка начала мочеиспускания Дисфункциональное мочеиспускание Ургентность Недержание мочи ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ Менструации Менопауза СО СТОРОНЫ ЖКТ Запоры Диарея Вздутие Ургентность Недержание НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ Дизестезия Гиперестезия Аллодиния Гиперальгезия СО СТОРОНЫ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ Удовлетворенность Диспареуния у женщин Избегание полового акта Эректильная дисфункция Препараты СО СТОРОНЫ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ Нарушение функций Фасцикуляции КОЖНЫЕ Трофические изменения Сенсорные изменения	ЧУВСТВО ТРЕВОГИ Вследствие болевого синдрома или предполагаемой причины заболевания Катастрофическое мышление о боли ДЕПРЕССИВНОЕ СОСТОЯНИЕ Как следствие болевого синдрома Вызванное иными причинами Беспричинное ПОСТТРАВ- МАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ (ПТСР) Повторное происшествие, ранее вызвавшее ПТСР Реакция избегания

Болевые синдромы

Первая классификация ЕАУ [2] была создана на основе классификации IASP [13] и стала результатом большой работы по тому, что описывалось фразой «боль как заболевание», и сопровождающим ее психологическим, поведенческим, сексуальным и функциональным реакциям. Первые идеи появились после 10 лет работы, и в январе 2012 г. обновленная версия была принята советом IASP к публикации.

Определение хронической тазовой боли по ЕАУ

Хроническая тазовая боль определяется как постоянная или персистирующая боль, которая ощущается* в структурах, связанных с тазом, у мужчин или женщин. Она часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными реакциями, а также симптомами, свидетельствующими о нарушении функции нижних мочевых путей, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций (*«ощущается» подразумева-

ет, что пациент и врач по данным анамнеза, физикального исследования и диагностических методов (если необходимы) определяют локализацию боли в специфических анатомических отделах таза).

При наличии ноцицептивной боли, которая со временем становится хронической/персистирующей, она должна быть непрерывной или рецидивировать в течение не менее 3 месяцев (в соответствии с МКБ-11). При циклической боли допустимо использовать период времени более 6 месяцев. Циклическая боль включена в классификацию, особенно при наличии признаков центральной сенсibilизации, поэтому дисменорею (гормонально зависимую) следует относить к синдрому хронической боли, если она персистирует и сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными реакциями.

Синдромы хронической тазовой боли можно разделить на состояния с хорошо описанной патологией (например, инфекция или рак) и состояния без явной патологии, также включающие биологические механизмы. В целях настоящей классификации для описания первой группы предлагается использовать термин «тазовая боль, связанная со специфическими заболеваниями», а для описания второй группы – «синдром хронической тазовой боли». В новой классификации МКБ-11 эти группы получили новые названия: первая будет называться хронической вторичной тазовой болью, вторая – хронической первичной тазовой болью.

Последующая классификация относится только к синдрому хронической первичной тазовой боли.

Определение синдрома хронической тазовой боли по ЕАУ

Синдром первичной хронической тазовой боли (СХПТБ) является хронической тазовой болью, при которой не доказано наличие инфекции или другой локальной патологии, которая могла бы обуславливать боль. Он часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными реакциями, а также симптомами, свидетельствующими о нарушении функции нижних мочевых путей, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций. СХПТБ относится к хронической тазовой боли. Ниже в тексте рекомендаций термин «СХТБ» заменен на «СХПТБ», если это целесообразно.

Классификация СХПТБ

При СХПТБ боль может ощущаться в одном органе, более чем одном тазовом органе или даже быть связанной с системными проявлениями, включая синдром хронической усталости, фибромиалгию или синдром Шегрена. Когда боль локализована в одном органе, ряд специалистов предлагают использовать название органа-мишени, например мочепузырный болевой синдром (табл. 1.2), также используя термин «первичный». Наличие в такой фразе термина «синдром» показывает, что, несмотря на возможное вовлечение периферических механизмов, нейромодуляция ЦНС играет более важную роль и могут наблюдаться системные связи. Когда боль локализована более чем в одном органе, следует использовать термин СХПТБ. Многие специалисты, включая ряд авторов настоящего документа, не проводят разделения по анатомии и предпочитают относить пациентов с болью, ощущаемой в тазу, при отсутствии специфических процессов к страдающим СХПТБ, подразделяя его по психологическим и функциональным симптомам.

Психологические принципы классификации

Многие СХПТБ сопровождаются различными отрицательными психологическими, поведенческими и сексуальными реакциями, которые необходимо описывать и оценивать. Такие примеры включают депрессию, тревожность, страх боли или ее последствий, например стратегии преодоления, а также стресс в отношениях. Тревожность и депрессия являются очень важными сопутствующими симптомами, которые играют важную роль при боли, нарушении функций и снижении качества жизни. Особенно важным фактором считается катастрофическая интерпретация боли, которая сильнее коррелирует с интенсивностью боли, нарушением функции и низким качеством жизни, описываемыми пациентом, чем психосоциальные факторы, включая депрессию и поведенческие факторы, например сексуальную дисфункцию. Считается, что СХПТБ иногда создает ощущение беспомощности, которое описывается как непреодолимое и может быть связано с рефрактерной природой симптомов. Важно отметить, что многие биопсихосоциальные последствия часто наблюдаются при других хронических болевых синдромах, но они могут иметь различное значение для пациентов, страдающих СХПТБ. У всех больных необходимо тщательно описывать эти реакции в рамках фенотипа (когда используется термин «фенотип», чтобы отразить характеристики синдрома) [14].

Функциональные принципы классификации

В целях настоящего документа функциональные расстройства определяются как нарушения, которые развиваются вторично к изменению контрольных механизмов органа или системы. Таким образом, эти расстройства характеризуются нарушением функции. В качестве примера функционального расстройства можно привести медленный пассаж содержимого по толстому кишечнику – нормальная функция кишечника нарушается вследствие изменения механизмов, контролирующих акт дефекации, и, следовательно, страдает контроль над кишечником. Этот термин не относится к психиатрическим функциональным расстройствам. Многие СХТБ связаны с функциональными нарушениями на местном или даже системном уровне. Их также необходимо описывать в рамках фенотипа.

Функциональные болевые расстройства могут не свидетельствовать о серьезной патологии в органах, которые считаются ответственными за первичные симптомы, но они связаны со значительными нейробиологическими, физиологическими и иногда анатомическими изменениями в ЦНС.

Многосистемное разделение

Известно, что орган-мишень, в котором ощущается боль, может не быть центром появления боли. Настоящая классификация основана на наиболее эффективном из принятых методов классификации и определения различных болевых синдромов – по локализации боли. Можно поспорить, что включение названия органа-мишени в классификацию необоснованно, поскольку в большинстве случаев имеются многосистемные причины и влияние, в результате чего симптомы появляются в нескольких локализациях. Это остается предметом для обсуждения, и, несмотря на убедительные аргументы в пользу этой классификации и против нее, авторы не являются сторонниками подхода относить любую боль в тазу к СХТБ, первичному или вторичному.

Диспареуния

Диспареуния определяется как боль в области таза, связанная с проникновением при половом акте. Термин «диспареуния» не указывает на механизмы развития, и это состояние может определяться у женщин и мужчин. Обычно она появляется при введении полового члена, но во многих случаях связана с болью при введении других предметов. Диспареуния может наблюдаться при анальном и вагинальном половом акте. Как правило, ее разделяют на поверхностную и глубокую.

Первичный промежностный болевой синдром

Промежностный болевой синдром представляет собой боль нейропатического типа, которая ощущается в зоне иннервации срамного нерва и может сопровождаться нарушением функции прямой кишки, мочевых путей или сексуальной дисфункцией. Органическая патология отсутствует. Он часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными реакциями, а также симптомами, свидетельствующими о нарушении функции нижних мочевых путей, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций. Первичный промежностный болевой синдром необходимо дифференцировать от невралгии срамного нерва, которая является специфическим расстройством, связанным с повреждением нерва.

Таблица 1.2. Синдромы хронической первичной тазовой боли (термин «первичная» можно включать во все названия)

Урологические болевые синдромы	
Первичный простатический болевой синдром (ППБС)	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль, которая всегда появляется при пальпации предстательной железы. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. ППБС часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Термин «хронический простатит» по-прежнему употребляют наравне с ППБС. По мнению авторов и других специалистов, этот термин некорректный, хотя они признают, что он используется в течение длительного времени. Классификация простатита Национального института здоровья [15] включает инфекционную этиологию (типы I и II), которую авторы предлагают относить не к ППБС, а к тазовой боли, связанной со специфическими заболеваниями. Раньше также использовали термин «простатодиния», но рабочая группа не рекомендует его применять. Пожалуйста, обратите внимание, что ряд авторов документа IASP не согласны с термином ППБС и предлагают использовать вместо него термин СХТБ, который принимается большинством экспертов

Первичный мочепузырный болевой синдром (ПМБС)	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль, локализованная в области мочевого пузыря, которая сопровождается не менее чем еще одним симптомом, включая усиление боли при наполнении мочевого пузыря и учащенное мочеиспускание в дневное и/или ночное время. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. ПМБС часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. ПМБС включает в себя целый спектр расстройств. Характеристики подгрупп пациентов включают специфические типы воспаления. Поскольку при физикальном исследовании трудно локализовать боль, необходимо использовать другой локализирующий симптом. Для определения фенотипа показана цистоскопия с гидродистензией и биопсией. Недавно ESSIC предложила стандартизированную схему классификации [16] для описания различий и упрощения сравнения результатов различных исследований. Не рекомендуется более применять такие термины, как «интерстициальный цистит», «синдром болезненного мочевого пузыря» и «синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит» или «мочепузырный болевой синдром/интерстициальный цистит»
Первичный мошоночный болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль, локализованная в мошонке, которая может сопровождаться симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Мошоночный болевой синдром часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями. Первичный мошоночный болевой синдром является собирательным термином, который используется при невозможности локализовать боль в яичке или придатке. Боль ощущается не в коже мошонки, а внутри нее, аналогично идиопатической боли в грудной клетке
Первичный тестикулярный болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль в яичке, которая может сопровождаться симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Первичный тестикулярный болевой синдром часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями. Не рекомендуется более применять такие термины, как «орхит», «орхалгия» и «орхидиния»
Первичный придатковый болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая боль в придатке, которая может сопровождаться симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Придатковый болевой синдром часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями
Первичный пенильный болевой синдром	Боль в половом члене, которая вначале появляется не в уретре. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Пенильный болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, наряду с симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией
Первичный уретральный болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая боль в уретре. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Первичный уретральный болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, наряду с симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной дисфункцией, нарушением функции кишечника или гинекологических функций. Первичный уретральный болевой синдром встречается у лиц обоих полов
Поствазэктомический мошоночный болевой синдром	Болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, наряду с симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Частота боли после вазэктомии достигает примерно 1%, но показатели могут быть выше. Механизмы боли плохо описаны, и по этой причине она считается особой формой первичного мошоночного болевого синдрома

Первичные гинекологические болевые синдромы: наружные половые органы	
Первичный вульварный болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая вульварная боль. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Вульварный болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, наряду с симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной дисфункцией, нарушением функции кишечника или гинекологических функций. Хотя в руководстве DSM-IV-R по классификации психических расстройств боль в области вульвы включена в раздел сексуальных расстройств, такой подход научно не обоснован, поскольку боль, ощущаемая в вульве, лучше всего понимается как болевое расстройство, которое, как правило, имеет психологические последствия. В литературе нет данных о том, что ее следует относить к психическим расстройствам. Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD) использует термин «вульводиния», а мы предлагаем термин «первичный вульварный болевой синдром». Согласно ISSVD, вульводинией называется вульварная боль, при которой отсутствуют физикальные изменения. ISSVD определяет вульводинию как «дискомфорт в вульве, чаще всего описываемый как жгучая боль, появляющаяся при отсутствии видимых изменений или специфических, клинически выявляемых неврологических расстройств». Если имеются физикальные изменения, следует установить диагноз вульварной боли, связанной со специфической причиной. ISSVD разделяет вульводинию на основании локализации боли и ее временных характеристик (провоцируемая или спонтанная). Приводимые ниже определения основаны на данном подходе
Первичный генерализованный вульварный болевой синдром	Одна из форм вульварного болевого синдрома, при которой не удается точно локализовать боль/жжение при картировании болевых точек с помощью зонда, конец которого обернут ватой, или аналогичного инструмента. Боль скорее имеет диффузный характер и затрагивает все части вульвы. В ряде случаев она ощущается в преддверии вульвы (часть, которая лежит между малыми половыми губами, в которую открывается меатус и вход во влагалище), но дискомфорт не ограничивается преддверием. Этот болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями. Не рекомендуется более применять такие термины, как «дизестезическая вульводиния» и «эссенциальная вульводиния»
Первичный локализованный вульварный болевой синдром	Боль, которая всегда точно локализуется при картировании болевых точек в одной или более частях вульвы. Клинически боль, как правило, развивается после провоцирующих стимулов (прикосновения, давления или фрикции). Первичный локализованный вульварный болевой синдром можно разделить на первичный вестибулярный болевой синдром и первичный клиторальный болевой синдром
Первичный вестибулярный болевой синдром	Боль, которая локализуется при картировании болевых точек в преддверии или точно ощущается в области преддверия
Первичный клиторальный болевой синдром	Боль, которая локализуется при картировании болевых точек в клиторе или точно ощущается в области клитора
Гинекологическая система: внутренние синдромы тазовой боли	
Болевой синдром, связанный с эндометриозом	Хроническая или рецидивирующая тазовая боль у женщин с лапароскопически подтвержденным эндометриозом. Термин используется в случае, если симптомы сохраняются, несмотря на адекватное лечение эндометриоза. Болевой синдром, связанный с эндометриозом, часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций. Многие женщины испытывают боль выше и за пределами эндометриозных очагов; этот термин относится к данной группе больных. Эндометриоз может быть случайной находкой, и он не всегда сопровождается болью, а степень поражения при лапароскопии не коррелирует с тяжестью симптомов. Как и у других пациентов, обычно наблюдается поражение более чем одного органа. Этот фенотип предлагают удалить из классификации, поскольку эндометриоз, вероятно, не имеет большого значения

Синдром хронической первичной тазовой боли с циклическими проявлениями	СХПТБ с циклическими проявлениями включает негинекологическую боль, которая часто имеет циклический характер (СРК или ПМБС), а также боль, аналогичную таковой при эндометриозе/аденомиозе, но без органической патологии. Это состояние отличается от дисменореи, при которой боль связана только с менструацией
Первичная дисменорея	Боль при менструации, патогенез которой плохо изучен. Ее необходимо рассматривать как хронический первичный болевой синдром, если она персистирует и сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями
Гастроинтестинальные тазовые болевые синдромы	
Синдром раздраженного кишечника (СРК)	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль в кишечнике. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Часто наблюдается нарушение функции кишечника. СРК может сопровождаться беспокойством и озабоченностью функцией кишечника и часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Приведенная выше классификация основана на Римских критериях III [17]: 3 месяца непрерывной или рецидивирующей абдоминальной боли или раздражения, которые могут проходить после дефекации и сопровождаются изменениями частоты или в ряде случаев консистенции стула. По крайней мере в 25% случаев наблюдаются два и более из следующих критериев: изменение частоты дефекации (>3 раз в сутки <3 раз в неделю); изменение консистенции стула (твердая, жидкая, водянистая или плохо сформированный кал); отхождение слизи со стулом; вздутие или ощущение переполнения в животе; нарушение дефекации (ощущение неполной дефекации, натуживание или urgency). Сопутствующие симптомы включают тошноту, усталость, ощущение насыщения даже после небольшой порции еды и рвоту
Хронический первичный анальный болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль в анусе. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Хронический первичный анальный болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций
Интермиттирующий хронический первичный анальный болевой синдром	Тяжелая, кратковременная эпизодическая боль в области прямой кишки или анального канала, которая появляется с различными интервалами. Она не связана с необходимостью или процессом дефекации. Это состояние входит в группу хронических первичных анальных болевых синдромов. Не рекомендуется более применять термин «преходящая прокталгия»
Скелетно-мышечная система	
Первичный болевой синдром при патологии мышц тазового дна	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль в области тазового дна, не связанная с локальной патологией. Она часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций. Этот синдром может сопровождаться гиперактивностью или появлением триггерных точек в мышцах тазового дна, которые могут определяться в нескольких группах, включая мышцы живота, бедер и околопозвоночные мышцы, а также мышцы, не связанные напрямую с малым тазом
Первичный копчиковый болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль в области копчика. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций. Не рекомендуется более применять термин «кокцигодия»
Хроническая послеоперационная боль	
Синдром хронической послеоперационной боли	Хроническая боль, которая развивается или усиливается после хирургического вмешательства и сохраняется после завершения процесса заживления, то есть не менее 3 месяцев. В классификации МКБ-11 вынесена в отдельную категорию

2. Методология

2.1. Методы

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [18]. Сила каждой рекомендации определяется с учетом ряда основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [19];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [18]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой, и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

Полный текст рекомендаций 2012 г. основан на систематическом обзоре литературы, проведенном в базах данных Embase и Medline для определения данных наилучшего качества из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; уровень доказательности 1), согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах. При отсутствии данных 1-го уровня доказательности проводилась оценка данных более низкого качества. Обширное использование свободного текста и чувствительность поиска позволили проанализировать большой объем литературы. Поиск включал период с января 1995 г. по июль 2011 г. и был ограничен публикациями на английском языке. В 2017 г. проведен первый обширный литературный поиск за предыдущие 5 лет, с последующим обновлением рекомендаций.

В клинических рекомендациях 2021 г. добавлен новый раздел по послеоперационному болевому синдрому. Кроме того, изменены классификации в рекомендациях, чтобы они соответствовали МКБ-11. Последняя версия МКБ-11 доступна для использования государствам-членам с января 2022 г. Для обновления настоящих рекомендаций проведен обширный литературный поиск за последние 3 года.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2021 г.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Хроническая висцеральная боль

Определение боли

Боль определяется как неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с фактическим или потенциальным повреждением тела или описанный в отношении такого повреждения (таксономия IASP).

Введение в синдромы хронической тазовой боли

В течение последних лет в отношении СХПТБ много внимания уделяется изменениям в органах-мишенях, включая воспалительные или инфекционные состояния. В исследованиях на животных и клинических исследованиях показано, что многие механизмы развития синдромов СХПТБ связаны с ЦНС. Хотя периферические стимулы, такие как инфекция, могут провоцировать появление СХПТБ, в результате модуляции ЦНС состояние становится самоподдерживающимся. Как и боль,

эти центральные механизмы связаны с рядом других сенсорных, функциональных, поведенческих и психологических феноменов. Их сочетание формирует основу диагностики болевого синдрома, и каждый феномен необходимо оценивать отдельно в рамках многопрофильного оказания помощи. Хотя длительно текущая патология периферических органов может сопровождаться хронической болью, основной акцент в настоящих рекомендациях сделан на СХПТБ, при которых отсутствует периферическая патология (например, инфекция или новообразования). Важным исключением является боль, связанная с повреждением периферических нервов.

3.1.1. Встречаемость

В литературе нет достоверных данных по встречаемости.

3.1.2. Распространенность

Хроническая боль является распространенной нозологией в различных странах мира [20], которая в значительной степени влияет на качество социальной, семейной жизни и работы. Различия между странами связаны со многими факторами, включая методологию исследований. По данным исследования, проведенного в Великобритании, распространенность ХТБ у женщин старше 25 лет составляет 14,8% [21].

3.1.3. Влияние на качество жизни

У пациентов с тазовой болью трудно проводить оценку качества жизни в связи с многоликой природой жалоб и наложением различных синдромов тазовой боли [22, 23].

Синдромы тазовой боли оказывают влияние на качество жизни [24, 25]. Они могут вызывать депрессию, тревожность, нарушение эмоционального состояния, бессонницу и усталость [24, 26]. Выявление и оценка этих аспектов на ранних этапах диагностического процесса позволяют уменьшить выраженность симптомов, связанных с болью. Исследование сопутствующей патологии помогает повысить качество жизни [27]. По этой причине необходимо с помощью стандартизованных и валидированных опросников определять качество жизни у пациентов с тазовой болью, включая физические, психосоциальные и эмоциональные аспекты [25].

Хроническая боль является ведущей причиной потери трудоспособности во многих странах [20], хотя основные причины – скелетно-мышечная и головная боль. Хроническая боль часто связана с депрессией и другими психологическими проблемами, потерей или снижением работоспособности и возможности выполнять домашние обязанности, а также со значительным использованием ресурсов системы здравоохранения, часто без удовлетворительного результата.

3.1.4. Расходы

Отсутствуют достоверные данные по расходам.

3.1.5. Факторы риска и причины развития

3.1.5.1. Факторы риска

Описаны различные факторы риска, включая генетические изменения, психологическое состояние, повторную соматическую травму и эндокринные нарушения.

Эндокринная система вовлечена в висцеральные функции. Серьезные события в жизни, в особенности на ранних этапах, могут влиять на развитие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и выделяемые химические вещества. После таких событий повышается чувствительность к стрессу, и она, как считается, отчасти связана с увеличением экспрессии гена кортикотропин-рилизинг-гормона. При ряде болевых состояний наблюдается повышение его регуляции, включая гиперчувствительность прямой кишки к расширению. Данная модель предполагает действие кортикотропин-рилизинг-гормона на тучные клетки. Она применима к различным заболеваниям, связанным со стрессом, включая ПМБС и СРК. В литературе накапливаются данные, свидетельствующие о том, что половые гормоны могут модулировать ноцицепцию и восприятие боли. Кроме того, стресс вызывает длительные биологические изменения, которые могут формировать связь между хроническими болевыми синдромами и серьезными событиями на ранних этапах жизни и негативными событиями [28]. Опрос пациента о таких событиях имеет важное значение, поскольку они оказывают влияние на психологическое самочувствие [29, 30].

Генетические факторы влияют на риск развития хронической боли. У пациента с хроническим болевым синдромом повышен риск развития другого болевого синдрома. Кроме того, наблюдаются семейные кластеры болевых синдромов, а у животных, которых разводят, чаще развивается

состояние хронической боли. Описан целый ряд генетических факторов, которые в определенных случаях могут обуславливать боль; многие из них связаны с небольшими изменениями нейротрансмиттеров и их рецепторов. Однако ситуация осложняется тем, что окружающая среда и социальные факторы также могут оказывать свое влияние. Хотя в ряде аналогичных исследований близнецов получены данные о возможном генетическом компоненте ПМБС, генетические факторы вносят вклад менее чем в одну треть случаев [31, 32].

В литературе опубликовано мало исследований по интеграции психологических факторов СХПТБ, но они имеют высокое качество. При современном нейробиологическом понимании боли психологические факторы играют важную роль в поддержании персистирующей тазовой и урогенитальной боли [33]. Убеждение в боли способствует переживанию боли [34], тревожность, связанная с симптомами, и центральная амплификация боли могут быть взаимосвязаны, что наблюдается при ПМБС [35], а катастрофическое мышление о боли и ощущение стресса являются прогностическими факторами ухудшения урологической хронической боли в течение года [33, 36]. При симптоматическом эндометриозе имеется центральная сенсibilизация [37]. Центральные изменения наблюдаются и при дисменорее и все чаще рассматриваются как фактор риска тазовой боли у женщин [38]. Различные механизмы вовлечения ЦНС, амплификации и недостаточного ингибирования свидетельствуют о том, что отсутствует единая взаимосвязь между физикальными изменениями, испытываемой болью, стрессом и ограничением активности. Разделение этиологии на органическую и психогенную не имеет научного обоснования. Врачи часто устанавливают женщинам диагнозы, которые относят их боль к психологическим расстройствам, вследствие скептицизма по поводу достоверности или тяжести боли [39, 40], что становится причиной отказа от лечения [41]. Тазовая боль может быть связана со стрессом [42] как у мужчин, так и у женщин [43]; это также справедливо для ПМБС [36]. В крупном популяционном исследовании показано, что СХПТБ у мужчин связан с тревожным расстройством в анамнезе [44]. В единственном систематическом обзоре [45] факторов риска хронической нециклической тазовой боли у женщин показано влияние следующих факторов: сексуальное или физическое насилие (отношение шансов (ОШ) от 1,51 до 3,49); психологические проблемы, включая тревожность (ОШ 2,28, 95% ДИ 1,41–3,70) и депрессию (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,86–3,88); множественные соматические проблемы (ОШ 4,83, 95% ДИ 2,50–9,33); психосоматические симптомы (ОШ 8,01, 95% ДИ 5,16–12,44).

Во многих исследованиях описана высокая частота сексуального насилия в детском возрасте у взрослых пациентов с персистирующей болью, особенно у женщин с тазовой болью [46]. В этих работах показано, что у женщин с СХПТБ в анамнезе чаще имеется сексуальное насилие или травма, тревожность и депрессия [47, 48]. Связь боли с сексуальным или физическим насилием в анамнезе коррелирует с депрессией [49] и физическим самочувствием в настоящее время [50]. В литературе имеются данные по специфической взаимосвязи между изнасилованием и СХПТБ (а также с фибромиалгией и функциональными расстройствами ЖКТ) [51], а недавнее сексуальное насилие может способствовать появлению тазовой боли [46, 52]. Лишь в небольшом числе исследований показана связь сексуального или физического насилия в детском возрасте и тазовой боли у мужчин, хотя известно его негативное влияние на здоровье [51]. У мужчин с сексуальным, физическим насилием или эмоциональной перегрузкой в анамнезе повышен риск симптомов ХТБ (3,3 по сравнению с 1,7) [53]. Необходимо проводить скрининг лиц обоих полов с симптомами ХТБ на предмет насилия различного характера. Напротив, врачи могут спрашивать пациентов, которые пережили насилие, о тазовой боли [53].

3.1.5.2. Причины развития

Механизмы, которые служат причинами развития хронической тазовой боли, включают:

- 1) механизмы непрерывной острой боли [54] (например, связанные с воспалением или инфекцией), которые могут вовлекать соматические или висцеральные ткани;
- 2) механизмы хронической боли, которые, в частности, затрагивают ЦНС [6];
- 3) эмоциональные, когнитивные, поведенческие и сексуальные реакции и механизмы [55–57].

У пациентов с ХТБ часто встречаются симптомы и признаки нейропатической боли, поэтому в этой группе необходимо проводить оценку нейропатической боли. Наличие или отсутствие эндометриоза не влияет на тактику [58].

Механизмы хронической боли могут включать изменение функциональной коннективности нейромоторной единицы, например, у мужчин с хроническим простатитом/СХПТБ [59].

В таблице 3 представлен ряд различий между соматической и висцеральной болью. В ней показан ряд механизмов, которые объясняют классические характеристики висцеральной боли, включая отраженную боль и гипералгезию.

Таблица 3.1. Сравнение висцеральной и соматической боли

	Висцеральная боль	Соматическая боль
Эффективные болевые стимулы	Напряжение и расширение, вызывающие плохо локализованную боль	Механические, термальные, химические и электрические стимулы, вызывающие хорошо локализованную боль
Суммация	При обширной стимуляции наблюдается значительное усиление боли	При обширной стимуляции наблюдается небольшое усиление боли
Вовлечение автономной нервной системы	Часто сопровождается автономными симптомами (тошнота и повышенное потоотделение)	Реже сопровождается автономными симптомами
Отраженная боль	Боль часто ощущается в области, отдаленной от пораженного участка	Боль достаточно локализована и хорошо определяется
Отраженная гиперальгезия	Часто встречается отраженная кожная и мышечная гиперальгезия и вовлечение других органов	Гиперальгезия, как правило, бывает локализованной
Иннервация	Немиелинизированные волокна типа С низкой плотности и слабо миелинизированные волокна типа А	Плотная иннервация с нервных волокон различных типов
Первичная афферентная физиология	Кодирование интенсивности. С увеличением стимуляции усиливается афферентный поток с повышением ощущения и в конечном счете увеличением интенсивности боли	Два типа волокон. Отдельные волокна для боли и нормальных ощущений
«Молчащие» афференты	50–90% висцеральных афферентов находятся в состоянии покоя до того времени, пока не будут активированы	Эти волокна имеют очень важное значение в процессе центральной сенситизации. «Молчащие» афференты присутствуют, но их число небольшое
Центральные механизмы	Играют важную роль в гиперальгезии, висцеро-висцеральной, висцеро-мышечной и мышечно-висцеральной гиперальгезии	Появляются ощущения, которые обычно не воспринимаются, а неболевые стимулы начинают вызывать боль. При хронической соматической боли ответственны за аллодинию и гиперальгезию
Нарушение функции	Центральные механизмы, связанные с висцеральной болью, могут обуславливать нарушение функции органа	Соматическая боль связана с соматической дисфункцией, например мышечным спазмом
Центральные пути и представительство	Наряду с классическими нервными путями имеются данные об отдельном пути в дорсальном роге и центральном представительстве	Классические пути болевой чувствительности

Постоянные периферические болевые механизмы при висцеральной боли

В большинстве случаев ХТБ отсутствует сохраняющееся повреждение тканей, воспаление или инфекция [60, 61]. Тем не менее состояния, которые приводят к рецидивирующей травме, инфекции или длительному воспалению, в небольшом числе случаев могут вызывать ХТБ. Например, в крупной когорте у 10,5% пациентов с острым бактериальным простатитом в последующем установлен диагноз СХПТБ [62]. По этой причине на ранних этапах диагностики необходимо его исключить [6]. После этого дальнейшее исследование данных причин редко приносит пользу и может оказывать отрицательное влияние.

Когда механизмы острой боли активируются ноцицептивным событием, а также прямой активацией периферических ноцицепторов, происходит их сенситизация, которая усиливает афферентные сигналы. Кроме того, эти изменения приводят к активации афферентов, которые обычно неактивны, включая активацию так называемых молчащих афферентов. Хотя это механизмы острой боли, усиление афферентации часто является триггером для механизмов хронической боли, которые поддерживают восприятие боли при отсутствии сохраняющейся периферической патологии (см. ниже) [63].

Существуют различные механизмы, по которым периферические сигналы могут вызывать сенсibilизацию:

- 1) модификация периферических тканей, которая приводит к большему воздействию периферических стимулов на нейроны;
- 2) повышение уровня химических веществ, которые стимулируют рецепторы [65];
- 3) различные модификации рецепторов, которые повышают их чувствительность.

В целом влияние первого и второго механизмов понижает порог, а третий механизм усиливает ответ на внешние стимулы. Ряд химических веществ, которые ответственны за вышеописанные изменения, могут выбрасываться клетками, связанными с воспалением, но периферическая нервная система также может вырабатывать сигнальные молекулы по механизму положительной и отрицательной связи [65, 66].

Центральная сенсibilизация как механизм висцеральной боли

Важно понимать, что ноцицепция представляет собой процесс передачи информации в центры, вовлеченные в восприятие стимулов, которые потенциально могут вызывать повреждение ткани. Боль является намного более сложным ощущением и включает активацию ноцицептивных путей, наряду с эмоциональным ответом. Головной мозг может изменять модуляцию болевых сигнальных путей на уровне спинного мозга.

Центральная сенсibilизация ответственна за снижение порога и повышение длительности и выраженности ответа нейронов дорсальных рогов. Она приводит к увеличению рецептивного поля, в результате чего повышается афферентация в ЦНС и усиливается восприятие периферических стимулов. Например, для кожных стимулов легкое прикосновение может ощущаться как болезненное (аллодиния). При висцеральной гиперальгезии (называется так, поскольку афференты в основном представляют собой небольшие волокна) начинают восприниматься висцеральные стимулы, которые обычно имеют подпороговый уровень и не воспринимаются. Так, при центральной сенсibilизации стимулы, которые обычно не ощущаются, вызывают чувство наполнения и необходимость совершить мочеиспускание или дефекацию. Неболевые стимулы интерпретируются как боль, а стимулы, которые вызывают боль и в обычных условиях, могут давать усиленную реакцию (истинная гиперальгезия) с повышением восприятия боли. Многие симптомы ПМБС и СРК могут быть связаны с центральной сенсibilизацией. Кроме того, существует простое объяснение мышечной боли при фибромиалгии.

В настоящее время хорошо установлено, что имеются нисходящие боль-ингибирующие и боль-облегчающие пути, которые идут от головного мозга [67]. В нисходящих боль-ингибирующих сигнальных путях участвует ряд нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, основные из которых включают опиаты, 5-гидрокситриптамиин и норадреналин.

Свою роль в сенсibilизации играет и вегетативная нервная система. Имеются убедительные данные о том, что поврежденные афферентные волокна могут вызывать сенсibilизацию к симпатической стимуляции как в зоне повреждения, так и центральнее, особенно в области дорсальных рогов. При висцеральной боли эфферентный выход ЦНС может зависеть от центральных изменений (опять же, эти изменения могут происходить по всей нервной системе), и такая модификация эфферентных сигналов приводит к значительному нарушению функции органов-мишеней. Функциональные расстройства оказывают значительное влияние на качество жизни и требуют соответствующего лечения.

Психологические механизмы висцеральной боли

Психологические процессы эмоций, мыслей и поведения включают скорее группы, чем отдельные центры. Некоторые из этих процессов очень сложные, а другие фундаментальны в эволюционном отношении, и их взаимодействие с обработкой боли имеет комплексный характер.

Различные психологические процессы оказывают влияние на нейромодуляцию боли на более высоком уровне. Кроме того, ответ на ноцицептивные стимулы и ощущение боли модулируются ингибированием или облегчением ноцицептивных сигналов, достигающих сознания, их оценкой и интерпретацией. Нисходящие пути определяют когнитивное, эмоциональное и поведенческое состояние на уровне спинного мозга и периферических нервов. Функциональная магнитно-резонансная томография показывает, что психологическая модуляция висцеральной боли, вероятнее всего, включает различные механизмы. Например, если настроение и фокус внимания участвуют в уменьшении боли, они, возможно, воздействуют через различные области головного мозга [68].

Психологическая модуляция может снижать ноцицепцию в течение короткого промежутка времени, а также может приводить к длительной чувствительности к хронической висцеральной боли. Вовлечение более высоких центров обучения происходит на сознательном и бессознательном уровне и имеет важное значение для супратенториальной обработки ноцицепции и боли. Длительная потенциация может происходить на любом уровне нервной системы [69], приводя к формированию специфических стимулов или их комбинации, что обуславливает чувствительность пациента к появлению ощущений, которые в норме он бы не испытывал как болевые.

В важном обзоре, посвященном ХТБ у женщин [28], показано, что психологические характеристики пациенток без физикальных изменений, которые могли бы потенциально относиться к боли, отличаются от таковых у женщин с физикальными изменениями. Авторы подчеркивают важность качественной методологии и более частого использования идиографических методов. В целом у женщин с тазовой болью часто определяются «медицински необъяснимые» симптомы, тревожность и депрессия на момент диагностики или в прошлом [21]. В анамнезе у них может быть физическое или сексуальное насилие в детском возрасте, хотя его значение неизвестно. Исследования, в которых оценивали «медицински необъяснимые симптомы» или «психосоматические» или «соматоформные» расстройства, как правило, не имеют клинического значения, поскольку в них неправильно интерпретируется отсутствие физикальных изменений, чтобы подчеркнуть психологическую природу жалоб. В исследованиях по боли описывают различные процессы, по которым боль может переходить из одной локализации в другую, или во времени, включая центральную сенсibilизацию (см. предыдущий раздел), висцеро-висцеральную перекрестную сенсibilизацию при нескольких локализациях боли [70], активацию гипоталамо-гипофизарной оси и нарушение регуляции серотонинергических рецепторов [71], которые могут отражать уровни боли, чувствительные к стрессу. Ряд болевых синдромов, которые влияют на сексуальную активность, диагностируются как сексуальные расстройства (например, диспареуния), хотя боль является центральной проблемой и не связана только с сексуальной активностью [72]. При оценке тазовой боли у мужчин и женщин требуется более полная интеграция сексологии и неспециализированной психологии [86], построенная на биопсихосоциальной формулировке [73, 74].

Термин «психосоматические симптомы» лучше всего объяснить как множественные соматические симптомы, не связанные или не свидетельствующие о каком-либо серьезном заболевании. Кроме того, важное значение имеет медицинский и хирургический анамнез [75].

Понимание психологических компонентов боли

Психологические процессы эмоций, мыслей и поведения включают скорее группы, чем отдельные центры, и их взаимодействие с обработкой болевых стимулов является сложным процессом, который вызывает ингибирование и облегчение анализа и ответа на сигналы. В литературе представлен ряд моделей с современным нейробиологическим представлением о боли, сочетающих в себе психологические факторы, которые, как правило, имеют значение в поддержании тазовой и урогенитальной боли, и эти модели имеют высокое качество (см. раздел 3.1.5.1).

В литературе нет данных о том, что у женщин с ХТБ без физикальных изменений имеют преимущественно психологические проблемы [28]. У пациенток с СХПТБ [40, 76] и вульварной болью [77] часто наблюдаются тревожность и посттравматические стрессовые симптомы, которые могут обуславливать значительные вариации в состоянии здоровья, проведении и результатах лечения; например, представления женщин о влиянии вульварной боли на проблемы с пенетрацией, сексуальную функцию и сексуальную удовлетворенность [78]. Отсутствие физикальных изменений не всегда устраняет тревожность женщин о причинах боли [79, 80], и тревожность часто направлена на то, что может быть «неправильным». Депрессия может быть связана с болью посредством различных механизмов, описанных выше. До тех пор, пока не будут доступны стандартизированные инструменты для пациентов с болью, лучше всего оценивать тревожность и стресс с помощью вопросов о переживаниях о причине боли, ее последствиях и влиянии на повседневную жизнь [81, 82]. Рекомендуются обращаться к анализу шкал, подходящих для исследований по боли, который приводится в публикации группы IMMPACT [83].

Стресс может модифицировать нервную систему и вызывать отдаленные изменения. Структурные изменения могут развиваться вследствие стрессовых событий в раннем возрасте или негативных событий, связанных с хроническими болевыми синдромами [30]. Следует спрашивать пациента о негативных событиях, которые могли вызвать такой биологический ответ и повлиять на общее психологическое самочувствие [30, 84].

3.1.5.3. Клинические парадигмы висцеральной боли

Отраженная боль

Отраженная боль встречается часто, и ее выявление имеет важное значение для диагностики и лечения. Она может быть сомато-соматической или висцеро-висцеральной. Тем не менее нет причин, по которым боль также не может ощущаться в области органа при наличии ноцицептивных сигналов, которые идут от соматической области. Отраженная боль может развиваться посредством ряда механизмов, но основная теория заключается в конвергенции нервных путей. В качестве примера, афферентные волокна от висцерального органа и соматической зоны отраженной боли сходятся в одном и том же нейроне второго порядка. Более высокие центры получают сигналы из этих нейронов, и они не способны разделить две возможные локализации болевого сигнала [63].

Гиперальгезией называется повышение чувствительности к болевым стимулам. У пациентов, у которых были камни почки, часто наблюдается гиперальгезия соматических мышц, даже через год после отхождения камня. Кроме того, у ряда пациентов боль появляется в ответ на неболевые стимулы (аллодиния). Гиперестезия соматических тканей отмечается при почечной и желчной колике, СРК, эндометриозе, дисменорее и рецидивной инфекции мочевого пузыря. Вульварный болевой синдром является примером кожной аллодинии, которая в определенных случаях связана с висцеральными болевыми синдромами, например ПМБС. Отраженная боль с гиперальгезией, как считается, обусловлена центральной сенсibilизацией конвергирующих висцеро-соматических нейронов. Центральная сенсibilизация стимулирует эфферентную активность, которой можно объяснить трофические изменения, часто наблюдаемые в соматических тканях.

Скелетно-мышечная система и тазовая боль

При синдромах урогенитальной боли ее источником может быть болезненность мышц и триггерные точки. В патогенезе мышечной гиперальгезии важное значение имеют центральные механизмы. Пораженные мышцы могут быть частью позвоночного, абдоминального или тазового комплекса мышц. К настоящему времени неизвестно, могут ли поражаться прилежащие мышцы нижних конечностей или грудной клетки. Боль может быть локализована в триггерных точках, но чаще всего наблюдается классический характер поражения. Кроме триггерных точек, в ряде случаев определяется воспаление связок, прикрепляющих мышцы к костям (энтезит), и сумки суставов (бурсит) [85]. Определенные положения по-разному влияют на различные мышцы и, как следствие, могут усиливать или уменьшать боль. Стресс может быть как причиной миалгии таза, так и поддерживающим фактором. В результате этого отрицательный сексуальный опыт обладает провоцирующим эффектом [28].

Висцеральная гиперальгезия

Повышенное восприятие стимулов в органах определяется как висцеральная гиперальгезия, и механизмы ее развития обуславливают появление СРК, ПМБС и дисменореи. К ее механизмам часто относят острый афферентный поток (при инфекции) с последующей длительной центральной сенсibilизацией. Висцеро-висцеральная гиперальгезия, как считается, связана с двумя или более органами с конвергирующими сенсорными связями и центральной сенсibilизацией. Одним из примеров служит наложение афферентации от мочевого пузыря и матки или матки и ободочной кишки.

3.2. Тазовая боль

3.2.1. Встречаемость

В литературе не опубликовано данных высокого качества по встречаемости тазовой боли.

3.2.2. Распространенность

3.2.2.1. Первичный простатический болевой синдром

В литературе представлена ограниченная информация по истинной распространенности ППБС в популяции. В результате значительного наложения симптомов с другими состояниями (доброкачественное увеличение предстательной железы и ПМБС) определения, основанные только на симптомах, могут не отражать истинную распространенность ППБС [86, 87]. Показатели распространенности симптомов простатита в популяционных исследованиях составляют от 1 до 14,2% [88, 89]. С возрастом риск простатита увеличивается (у мужчин 50–59 лет он в 3,1 раза выше по сравнению с мужчинами в возрасте 20–39 лет).

3.2.2.2. Первичный мочепузырный болевой синдром

В различных публикациях показаны значительные вариации распространенности ПМБС, диагностических критериев и изучаемой популяции. В последних работах показатели составили от 0,06 до 30% [90–99]. У женщин распространенность в 10 раз выше, чем у мужчин [97], и она, по-видимому, не зависит от расовой и этнической принадлежности [86, 100, 101]. Относительная пропорция язвенной и неязвенной формы остается неизвестной. Встречаемость в исследованиях составляет от 5 до 50% [102–105]. Появляются данные о том, что ПМБС выявляется у детей в возрасте младше 18 лет, хотя его распространенность низкая. Таким образом, ПМБС нельзя исключать только на основании возраста [106].

3.2.2.3. Сексуальные расстройства, связанные с болевым синдромом

В 1980-х гг. была доказана связь между ХТБ и сексуальной дисфункцией. В обзоре взаимосвязи между ППБС и состоянием здоровья проводилась оценка влияния на сексуальную активность [107]. В китайском исследовании по ХТБ 1768 мужчин заполнили опросники. Общая частота сексуальной дисфункции составила 49%. Эректильная дисфункция является самым изученным видом сексуальной дисфункции у пациентов с ППБС. Ее распространенность варьирует от 15,1 до 48%, в зависимости от способа оценки и популяции [108, 109]. Частота ЭД у мужчин в Италии в возрасте 25–50 лет составляет 27,4% [110], в Турции – 15,2% (значительно выше, чем в контрольной группе) [111], в Финляндии – 43% у мужчин с ППБС [112]. Показатели ЭД у молодых мужчин с ППБС выше, чем в общей популяции. Согласно результатам других исследований, риск ЭД выше у мужчин с тазовой болью [113]. Недавно показана корреляция между «хроническим простатитом», симптомами ХТБ (по шкале NIH-CPSI) и ЭД (по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ)) [114], хотя в других исследованиях, в которых использовали аналогичные опросники, она не подтверждена [74, 115]. Кроме того, в ряде исследований выявлено повышение риска эякуляторной дисфункции, в основном преждевременной эякуляции [108, 109, 116, 117].

В популяционных исследованиях, проведенных в Великобритании [118], Новой Зеландии [119] и Австралии [120], у значительно большего числа женщин с ХТБ отмечалась диспареуния (частота 29–42%), чем у лиц контрольной группы (11–14%). Только в ряде исследований оценивали сексуальные расстройства в клинической популяции [121]. В другой публикации показано, что у женщин с ХТБ показатели всех доменов сексуальной функции (влечение, возбуждение, лубрификация, оргазм, удовлетворенность и боль) ниже, чем в контрольной группе [121]. В популяционных исследованиях женщин с ХТБ показана более высокая частота сексуальных расстройств, включая диспареунию, проблемы с влечением или возбуждением и лубрикацией, по сравнению с лицами контрольной группы [121, 122]. В исследовании пациентов, включенных в программы лечения хронической боли в Англии, частота сексуальных расстройств, связанных с болью, составила 73% [123].

3.2.2.4. Миофасциальные болевые синдромы

В ряде исследований показана взаимосвязь между мышечной дисфункцией (особенно гиперактивностью) и тазовой болью [124]. Боль в прямой кишке проходит на фоне тренировки мышц тазового дна только тогда, когда пациенты учатся расслаблять тазовые мышцы [125, 126]. Дисфункция мышц тазового дна выявляется у подавляющего большинства мужчин (92,2%), которые обращаются в специализированные клиники с тазовой болью. Эта связь сохраняется вне зависимости от наличия воспаления (простатита или цистита) [127] и показана при хроническом простатите [128], ПМБС [129] и вульварной боли [130]. Дисфункция мышц тазового дна напрямую влияет на функцию тазовых органов, и наоборот. Обе системы могут действовать как первичный сигнал в спинном мозге, в результате чего каскад реакций направляется в ЦНС. При этом снижается длина мышц, что приводит к ограничению подвижности даже в расслабленном состоянии.

3.2.3. Влияние на качество жизни

В следующем издании рекомендаций будут представлены данные по влиянию на качество жизни.

3.2.4. Расходы

В литературе отсутствуют данные по расходам.

3.2.5. Факторы риска и этиологические причины

Большинство тазовых болевых синдромов имеют неспецифичные факторы риска. Они обсуждаются в разделе 3.1.5.1. Ниже описаны причинные факторы различных клинических болевых синдромов, включая механизмы развития.

3.2.5.1. Первичный простатический болевой синдром

Боль является основным симптомом ППБС. Как и при других синдромах хронической боли, отсутствует единый этиологический фактор. Одна из гипотез заключается в том, что состояние, возможно, связано с чувствительностью мужчин к воздействию одного и более провоцирующих факторов, которое может быть единичным, повторяющимся или постоянным. Описано несколько возможных факторов, включая инфекцию, генетические, анатомические, нервно-мышечные, эндокринные, иммунные (включая аутоиммунные) или психологические механизмы. Они приводят к развитию периферического самоподдерживающегося иммунологического воспалительного состояния и/или нейрогенного повреждения, вызывая острую, а затем хроническую боль. Хроническое воспаление в предстательной железе, выявленное при гистологическом исследовании, статистически значимо связано с прогрессированием симптомов, в отличие от острого воспаления [131]. Сенсибилизация периферической и центральной нервной системы, включая нейропластичность, может привести к централизованному состоянию нейропатической боли [132]. Это также объясняет, почему при ППБС обычно не выявляются изменений тканей. Накапливаются данные по нейропатическому характеру ППБС и связи боли с изменениями ЦНС. Тревожность может быть фактором риска ППБС [44].

3.2.5.2. Первичный мочепузырный болевой синдром

Причиной ПМБС, как считается, служит первичная нераспознанная травма мочевого пузыря, которая приводит к повреждению уротелия, нейрогенному воспалению и боли. Кроме того, ПМБС может быть местным проявлением системного расстройства. Инфекционное поражение отсутствует. Тем не менее инфекция мочевых путей значительно чаще встречается в детском и подростковом возрасте и у пациентов с ПМБС в подростковом возрасте [133]. Экспериментальная индукция ХТБ у О-антиген-резистентных бактериальных штаммов поддерживает бактериальную гипотезу [134]. Важной составляющей ПМБС 3С типа является панцистит и связанные с ним перинеуральные воспалительные инфильтраты, наряду с увеличением количества тучных клеток [135], хотя эти изменения редко наблюдаются при неязвенной форме ПМБС [30, 68, 136, 137]. Данные цистоскопии и биопсии при язвенной и неязвенной форме показывают нарушение гликозаминогликанового (ГАГ) слоя уротелия, в результате чего подслизистые структуры могут подвергаться воздействию компонентов мочи [138–144] с развитием цитотоксического эффекта [145, 146]. В фундаментальных и клинических исследованиях показано, что вегетативная дисфункция с преобладанием тонуса симпатической нервной системы может играть роль в развитии ПМБС [147, 148].

Кроме того, описана связь между ПМБС и другими синдромами, включая фибромиалгию, синдром хронической усталости, СРК, вульводинию, депрессию, панические расстройства, мигрень, синдром сухого глаза, патологию височно-нижнечелюстного сустава, аллергию, бронхиальную астму и системную красную волчанку [149–153].

Риск ПМБС у каждого пациента коррелирует с числом других синдромов [154]. В недавних публикациях показано, что при неязвенной форме ПМБС значительно чаще встречаются фибромиалгия, мигрень, патология височно-нижнечелюстного сустава и депрессия, чем при ПМБС 3С типа, что подчеркивает необходимость определения подтипа синдрома [155].

3.2.5.3. Первичный мошоночный болевой синдром

Боль в мошонке часто не связана со специфической патологией. Она может быть локализована в яичке, придатке или семявыносящем протоке. В иннервации мошонки принимают участие подвздошно-паховый, бедренно-половой и срамной нервы [156]. Любая патология или вмешательство в зоне отхождения или по ходу нервов может привести к появлению боли в мошонке [157].

Описаны две особые формы мошоночного болевого синдрома. Первая – поствазэктомический болевой синдром, который появляется после перевязки семявыносящих протоков. Его механизмы плохо изучены, и по этой причине он считается формой мошоночного болевого синдрома. После вазэктомии боль развивается в 2–20% случаев [158]. При этом в 2–6% случаев показатель визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) составляет >5 баллов [159]. В крупном когортном исследовании 625 мужчин частота боли в мошонке через 6 месяцев составила 14,7%, а средняя тяжесть боли по ВАШ – 3,4/10 баллов. В группе пациентов с болью в 0,9% случаев она была достаточно сильной и оказывала выраженное влияние на повседневную жизнь. В этой когорте использовали различные техники вазэктомии. Частота боли была статистически ниже в группе вазэктомии без скальпеля (11,7% по сравнению с 18,8% в контрольной группе) [160].

Второй формой мошоночной боли является боль после пластики паховой грыжи. Она является осложнением грыжепластики, хотя в исследованиях ее редко оценивают или описывают термином хронической боли (отдельно не указывают). В исследованиях, в которых описывали мошоночную боль, показатели отличались после лапароскопической и открытой грыжепластики. Почти во всех исследованиях частота мошоночной боли была значительно выше в группе лапароскопии по сравнению с открытой операцией [157, 161]. В другом исследовании не наблюдалось различий через год наблюдения, но через 5 лет частота мошоночной боли была ниже в группе открытой грыжепластики [162]. После пластики паховой грыжи у 10% пациентов сохраняется хроническая послеоперационная боль через 6 месяцев [163] в паховой области и/или мошонке. Повреждение яичка встречается редко (<1%), но, если сопровождается болью, орхэктомия позволяет устранить симптомы в 2/3 случаев [164]. Тщательный поиск и сохранение нервов снижают риск развития хронической боли.

3.2.5.4. Первичный уретральный болевой синдром

Описано несколько механизмов развития уретрального болевого синдрома. Интимная близость уретры и мочевого пузыря (оба органа выстланы уротелием) свидетельствует о том, что уретральный болевой синдром может быть формой ПМБС, поэтому к нему применимы базовые механизмы развития ПМБС. Это означает, что для подтверждения теории «эпителиальной утечки» необходимо проводить калиевый тест [165, 166]. Другой возможный механизм заключается в нейропатической гиперчувствительности после инфекции мочевыводящих путей [167]. Остается неизученной связь уретрального болевого синдрома с гинекологической и акушерской патологией. В однофакторном анализе небольшой группы пациентов с уретральной болью показано, что у них чаще в анамнезе было несколько родов и им реже проводилась эпизиотомия [168].

3.2.5.5. Первичный вагинальный и вульварный болевые синдромы

Боль во влагалище или женских наружных половых органах, как правило, связана с инфекцией или травмой после родов или операции. Боль обычно предшествует диспареунии. При сохранении боли в течение более 3 месяцев устанавливается диагноз «вульварный болевой синдром», который раньше был известен как «вульводиния» или «хроническая вагинальная боль» без установленной причины. Это состояние по-прежнему до конца не изучено и трудно поддается лечению.

Описано два основных типа первичного вульварного болевого синдрома: генерализованный, при котором боль появляется в различных зонах вульвы в разное время, и локальный, когда боль определяется во входе во влагалище. При генерализованном типе боль может быть постоянной или возникает периодически, но прикосновение и давление не провоцируют боль, хотя могут ее усиливать. При локальном типе боль описывается как ощущение жжения, которое появляется только после прикосновения или давления, например при половом акте.

Возможные причины вульводинии разнообразны и включают следующее:

- сексуальное насилие в анамнезе;
- длительный прием антибиотиков;
- гиперчувствительность к грибковым инфекциям, аллергия на химические или другие вещества;
- патологический воспалительный ответ (генетический и негенетический) на инфекцию и травму;
- повреждение или раздражение нервов или мышц;
- гормональные изменения.

3.2.5.6. Хроническая тазовая боль и синтетические сетки для коррекции пролапса органов малого таза и недержания мочи

Синтетические сетки разрабатывались из простого гибкого полипропиленового материала. Их используют в качестве опоры для коррекции стрессового недержания мочи и пролапса матки и влагалища. Специалисты полагали, что их легко устанавливать, но не было известно, насколько они безопасны, можно ли их удалить в случае развития осложнений и что необходимо делать при их неэффективности [169, 170]. В большинстве случаев операция по поводу установки сетки занимает менее часа, и многие пациентки выписываются в течение одного дня и возвращаются к повседневной активности. По этой причине женщинам предлагалось установить сетки в качестве альтернативы классическим сложным вмешательствам, особенно для лечения стрессового недержания мочи, где они стали золотым стандартом [171, 172]. Однако за последние несколько лет при установке синтетических сеток специалисты столкнулись со значительными «мерами предосторожности» [173, 174].

Многие врачи вначале рассматривали синтетические сетки не просто как эффективный метод, но предполагали, что его эффективность сохраняется в течение длительного времени. Кроме того, осложнения не считались большой проблемой, и зачастую публиковались показатели в 1–3%. Однако в настоящее время стало известно, что частота осложнений приближается к 10% [175]. Они включают хроническую боль [176, 177], хроническую инфекцию [178], эрозию сетки в соседние органы, например влагалище, уретру и мочевого пузыря, а также повреждение нервов и скелетно-мышечных структур, которое может снижать подвижность [176, 177, 179, 180]. Все эти осложнения в значительной степени влияют на качество жизни.

Вследствие развития тяжелых осложнений после установки синтетических сеток, несущих серьезные последствия [176], стала развиваться область хирургии, посвященная удалению сеток [181].

Важное значение имеет ранняя диагностика осложнений сеток. Следует отметить, что после любой операции может появляться некоторый дискомфорт в утреннее время. Однако, если после установки сетки развивается намного более выраженный болевой синдром, чем это ожидалось, это может быть признаком повреждения соседних органов. Как правило, боль купируется приемом анальгетиков, но в некоторых случаях они неэффективны. Если болевой синдром трудно поддается лечению и не проходит со временем, может потребоваться удаление сетки. В случае сохранения сетки может развиваться ХТБ. Хотя точный механизм неизвестен, считается, что в его основе лежит «нейровоспалительный» процесс [182], по аналогии с невралгией после установки сетки для коррекции грыжи. Вероятно, что влияние сеток, вне зависимости от локализации, является аналогичным.

3.2.5.7. Хроническая послеоперационная боль

После хирургических операций может развиваться хроническая боль, которая оказывает сильное влияние на пациента. В МКБ-11 появилась отдельная нозология «хроническая послеоперационная боль» в качестве отдельного хронического болевого синдрома. Она определяется как хроническая боль, которая развивается или усиливается после хирургического вмешательства и сохраняется после завершения процесса заживления, то есть не менее 3 месяцев [183].

Хроническая послеоперационная боль может развиваться у большого числа пациентов, и она чаще наблюдается после определенных операций. По данным литературы, самый высокий риск после ампутации конечности (30–85%), торакотомии (5–65%) и мастэктомии (11–57%) [184].

Описаны различные до-, пери- и послеоперационные факторы риска. Согласно анализу проспективной когорты пациентов, которым проводилась лапароскопия и лапаротомия, молодой возраст, женский пол, хроническая боль любой локализации до операции, большое количество операций в анамнезе, применение опиатов и высокие показатели боли после операции связаны с повышенным риском хронической послеоперационной боли [185, 186].

Ряд операций на органах брюшной полости и малого таза также сопровождается повышенным риском послеоперационной боли, включая бариатрические вмешательства, пластику паховой грыжи, вазэктомию, гистерэктомию и кесарево сечение. Спайки являются частой причиной хронической абдоминальной боли, однако в систематическом обзоре найдены только исследования с низким уровнем доказательности, посвященные тактике лечения [187].

Установленные показатели хронической послеоперационной боли после бариатрических вмешательств составляют 30% [188]. Тщательное обследование, включая лапароскопию, иногда позволяет диагностировать причину (спайки, дефект брыжейки или холецистит), после устранения которой наблюдается значительное уменьшение боли [189]. После пластики паховой грыжи у 10% пациентов сохраняется хроническая послеоперационная боль в паховой области и/или мошонке через 6 месяцев [163].

Частота боли после вазэктомии составляет 2–20% [158, 159]. Риск болевого синдрома значительно ниже, если применяется техника без скальпеля [160]. Показатели болевого синдрома после гистерэктомии определить трудно, поскольку боль является частым показанием к операции. При использовании критериев хронической послеоперационной боли показатели составляют 28–30% [190, 191]. Важное значение имеют тщательный отбор пациенток и оценка ожиданий.

В последние годы увеличивается пропорция кесаревых сечений. По данным метаанализа, хроническая послеоперационная боль встречается достаточно часто, с показателями 15 и 11% через 3 и 12 месяцев соответственно [192], о чем необходимо информировать пациенток при плановых показаниях.

3.2.5.8. Сопутствующая патология при синдромах тазовой боли

Повреждение нерва

Спинальная патология и любая другая патология по ходу пораженного нерва могут вызывать нейропатическую боль в зоне его иннервации. Кроме того, повреждение нерва могут вызывать неопластические заболевания, инфекция и травма, хирургический разрез и послеоперационный рубец [193].

В литературе самой часто упоминаемой формой повреждения нервов является невралгия срамного нерва. Анатомические вариации могут predispose к развитию невралгии срамного нерва или рецидиву травмы легкой степени (сидение в течение длительного времени или езда на велосипеде) [194, 195].

Срамной нерв может поражаться на следующих уровнях:

- 1) грушевидная мышца. Например, в рамках синдрома грушевидной мышцы: в ряде случаев нерв проходит через мышцу и может ею сдавливаться; в других случаях проблема связана с гипертрофией или спазмом мышцы;
- 2) крестцово-остистые и крестцово-бугорковые связки (около 42% случаев);
- 3) в канале Алькока, медиальнее внутренней запирательной мышцы, в ее фасции (до 26%);
- 4) на нескольких уровнях (в 17% случаев);
- 5) Зона повреждения определяет локализацию ощущаемой боли и характер сопутствующих симптомов (чем дистальнее повреждение, тем реже вовлекается анальная область).

Клиническая картина зависит от различных факторов. Невралгия может развиваться в любом возрасте, что характерно для патологии с таким большим количеством причин. Считается, что чем моложе пациент, тем лучше прогноз. Следует отметить, что, как и при любом компрессионном повреждении нерва, прогноз лучше при ранней диагностике. У пациентов пожилого возраста невралгия может протекать более длительное время [196, 198]. В 6 из 10 случаев она встречается у женщин. Выделяют ряд особых ситуаций.

- Сдавление при вынужденном положении пациента во время ортопедических операций на тазобедренном суставе, когда на промежность давит подставка, может привести к повреждению срамного нерва [199, 200]. Кроме того, само по себе хирургическое вмешательство может напрямую вызывать повреждение нерва. Тазовые операции, включая кольпопексию к крестцово-остистым связкам, в ряде случаев приводят к повреждению срамного нерва [201, 202]. Оно может произойти при многих типах операций, включая колоректальные, урологические и гинекологические вмешательства.
- Перелом крестца или таза вызывает повреждение срамного нерва/сплетения и боль. Кроме того, к травме срамного нерва может приводить падение и травма ягодичной области, если она связана со значительным повреждением тканей или длительным сдавлением.
- Необходимо исключать опухоль предкрестцового пространства. Возможные варианты включают инвазию срамного нерва и повреждение во время операций по поводу онкологических заболеваний органов малого таза [203].
- Невралгия срамного нерва как следствие травмы при родах, как считается, у большинства пациентов проходит в течение нескольких месяцев. В редких случаях она сохраняется в виде болевой нейропатии. Множественные беременности и роды predispose к усилению нейропатии в более позднем возрасте. Этот факт требует дальнейшего изучения [204].
- Роды и повторное напряжение брюшной полости, связанные с хроническими запорами [205], могут predispose женщин пожилого возраста к опущению тазового дна в постменопаузальном возрасте и натяжению срамного нерва, которое вызывает боль. Другим фактором риска является изменение гормонального статуса. В центре по лечению урогенитальной боли самые частые причины, связанные с невралгией срамного нерва, включают: операции на органах таза в анамнезе; сидячий образ жизни (особенно молодые мужчины, которые работают с компьютером); женщины постменопаузального возраста.

Сексуальная дисфункция

Хроническая тазовая боль представляет собой клиническое состояние, которое развивается вследствие взаимодействия физиологических и психологических факторов и оказывает прямое влияние на социальную, семейную и профессиональную жизнь мужчины и женщины.

Мужчины

Хроническая боль и ее лечение отрицательно сказываются на нашей способности выражать свою сексуальность. В исследовании, проведенном в Англии, у 73% пациентов с хронической тазовой болью в какой-то степени отмечались сексуальные расстройства, связанные с болью [123]. Они могут быть связаны с рядом факторов. Вклад в снижение либидо могут вносить психологические факторы, включая снижение самооценки, депрессию и тревожность. Кроме того, сексуальная дисфункция может быть вызвана физиологическими факторами, такими как тошнота, рвота и боль. Препараты для купирования боли также оказывают отрицательное действие на либидо [206] и время эякуляции (опиаты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). В литературе представлено

ограниченное количество исследований по влиянию ХТБ на сексуальную функцию. Из-за отсутствия стандартизированных критериев сексуальная дисфункция часто игнорируется. В настоящее время чаще всего используется шкала МИЭФ [145].

Наличие тазовой боли повышает риск развития ЭД, вне зависимости от возраста [207]. С другой стороны, результаты срезовых исследований свидетельствуют об отсутствии влияния повышения частоты эякуляций на выраженность симптомов нарушенного мочеиспускания [208]. Хотя психологический стресс и нарушение качества жизни, связанные с заболеванием, могут вносить вклад в сексуальную дисфункцию, наблюдаемую у пациентов с ППБС, эректильные и эякуляторные расстройства чаще свидетельствуют о наличии тяжелого воспалительного процесса [117]. Эти аргументы имеют важное значение для понимания тесной взаимосвязи между симптомами СХПТБ, нарушением сексуальности, влиянием на качество жизни и психологическими проблемами, включая депрессию [107-109, 208-210]. Сексуальная дисфункция усиливает злость, опустошенность и депрессию, которые вносят напряжение во взаимоотношения пациента. У женщин – партнерш мужчин с сексуальной дисфункцией и депрессией часто появляются аналогичные жалобы, включая боль при половом акте и депрессивные симптомы. У мужчин с СХПТБ чаще распадаются сексуальные отношения и появляются психологические симптомы, например депрессия и суицидальные мысли [107, 211]. У пациентов с ППБС выше частота сексуальных расстройств и проблем в отношениях [107, 211]. С другой стороны, показано, что сексуальная удовлетворенность у мужчин с ППБС не отличается от показателей контрольной группы [212]. Достигнут консенсус о том, что стратегии лечения, направленные на уменьшение боли, имеют значение в плане изменения сексуальности. Интимная близость и половой акт представляют собой положительный опыт, который также позволяет уменьшить боль. Важную роль в этом механизме играет ЦНС.

Женщины

Хроническая тазовая боль приводит к значительному нарушению качества жизни и ряду сексуальных расстройств [119, 213–215]. Очевидно, что боль, сильная усталость, депрессивное настроение и обезболивающие препараты влияют на сексуальность женщины. Пациентки с СХПТБ значительно чаще предъявляют жалобы на боль, депрессию и симптомы тревожности, и у них значительно хуже общее физическое состояние, чем у женщин в контрольной группе. Кроме того, по сравнению с контролем при СХПТБ чаще наблюдается избегание сексуальной жизни, отсутствие сексуальности и жалобы на «вагинизм» [216]. У пациенток с СХПТБ чаще встречаются сексуальные расстройства, чем у женщин с другими типами хронической боли [217]. Качество интимных отношений тесно связано с сексуальной функцией [218]. Удовлетворенность сексуальными отношениями, по-видимому, коррелирует с функциями семьи [219]. Кроме того, сексуальная дисфункция может вызывать сексуальную неудовлетворенность. Когда один партнер страдает от хронической боли, прогностическими факторами сексуальной функции являются способность обоих партнеров справляться с болью и степень, с которой партнер поддерживает пациента с хронической болью [219].

В другом исследовании примерно у 2/3 женщин с СХПТБ отмечалось снижение частоты половых актов [220]. При СХПТБ показана более низкая сексуальная функция в отношении влечения, возбуждения, лубрикации, оргазма, удовлетворенности, а боль при проникновении сильнее и встречается чаще, чем у женщин без СХПТБ [221]. При опросе 50 пациенток с хронической болью и их партнеров 78% женщин и 84% партнеров отмечали ухудшение половой жизни, вплоть до полного ее прекращения [222]. В исследовании хронической боли в спине у половины пациентов наблюдалось снижение частоты половых актов после ее появления [123]. Индекс женской сексуальной функции (FSFI) является кратким, многосторонним опросником, который позволяет оценить ключевые аспекты сексуальной функции у женщин, включая желание, субъективное возбуждение, лубрикацию, оргазм, удовлетворенность и боль. По данным FSFI, у женщин с СХПТБ ниже общий показатель и показатели сексуальной функции по всем доменам по сравнению с контрольной группой. Самое большое различие между двумя группами наблюдается по домену боли и возбуждения. У женщин с СХПТБ общий показатель и показатели отдельных доменов FSFI имеют высокий уровень внутренней согласованности и тест-ретестовой достоверности. Кроме того, опросник FSFI позволяет дифференцировать женщин с СХПТБ и без него [221].

Миофасциальная боль

Хроническая тазовая боль может быть простой формой миалгии, связанной с тем, что мышцы работают неправильно (в этом случае мышцы тазового дна). Исследования в области хронического простатита поддерживают гипотезу, что у пациентов с СХПТБ чаще выявляется мышечный спазм и повышенный мышечный тонус при пальпации мышц тазового дна [223]. Обучение расслабле-

нию мышц позволяет снять спазм и боль [224]. Повторное или хроническое перенапряжение мышц приводит к появлению триггерных точек. В исследовании Chronic Prostatitis Cohort Study болезненность каких-либо мышц определялась у 51% пациентов с простатитом и только 7% лиц контрольной группы. Болезненность мышц тазового дна отмечалась только в группе СХПТБ [128].

В 1999 г. впервые была выдвинута гипотеза о неврологических аспектах патологии мышц тазового дна при ХТБ. Одним из механизмов развития ХТБ считаются нарушения регуляции мышц тазового дна центральной нервной системой. У 88% пациентов с тазовой болью отмечается плохая функция тазового дна или ее отсутствие [127]. Кроме того, обнаружен ряд важных феноменов в базовых исследованиях по роли нейрогенного воспаления. Раздражение предстательной железы, мочевого пузыря и мышц тазового дна приводит к экспрессии с-Fos-позитивных клеток в ЦНС. В них, по-видимому, происходит перенаправление афферентной информации на центральные пути. После появления изменений ЦНС они становятся независимыми от периферической афферентации, которая изначально их вызвала [225].

Повторное или хроническое перенапряжение мышц способствует появлению триггерных точек в мышцах, которые определяются как участки гиперраздражимости при растяжении. Другие критерии триггерных точек включают восприятие боли как «знакомой» и боль при растяжении мышц. Кроме боли, триггерные точки препятствуют полному растяжению мышцы, тем самым ограничивая диапазон движений. Боль, вызванная триггерными точками, усиливается и ослабляется при определенных движениях и положениях. При этом положения и движения, в которых мышца укорачивается, вызывают болезненность. Пациенты знают, какие виды активности и положения влияют на боль. Триггерные точки могут располагаться в мышцах тазового дна и прилежащих мышцах, включая мышцы брюшной стенки, ягодичной области и подвздошно-поясничную мышцу. Боль усиливается при давлении на триггерную точку (например, боль, связанная с половым актом). Кроме того, боль может усиливаться после длительных или повторных сокращений (боль, связанная с мочеиспусканием или дефекацией).

3.3. Абдоминальные аспекты тазовой боли

3.3.1. Встречаемость

В литературе не опубликовано достаточно эпидемиологических данных по СРК и СХПТБ [226]. Показано, что ХТБ является одним из наиболее частых функциональных расстройств у женщин репродуктивного возраста. По данным Zondovan, ежемесячные показатели встречаемости СХПТБ составляют 1,58/1000 [227].

3.3.2. Распространенность

При использовании критерия постоянной или периодической боли, локализованной ниже пупка, длительностью более 6 месяцев СХПТБ был одним из самых частых диагнозов у врачей первичного звена в британском исследовании [227]. Ежемесячные показатели распространенности СХПТБ составили 21,5/1000, а ежегодные – 31,8/1000. С возрастом показатели увеличивались, и они значительно варьировали в различных регионах Великобритании. Общая распространенность аноректальной боли в когорте домохозяек в США составила 6,6% и была выше у женщин [228]. СРК связан с частыми гинекологическими проблемами (эндометриоз, диспареуния и дисменорея) [229]. Симптомы СРК выявляются у 50% женщин с абдоминальной болью, обратившихся в гинекологическую клинику или записанных на лапароскопию по поводу СХПТБ [230]. В исследовании Olmsted County у 20% женщин диагностирован СХПТБ, а 40% из них соответствовали критериям СРК [22]. Такое наложение СХПТБ и СРК связано с высокой частотой соматизации. Сами по себе гинекологические операции, в отличие от психологических факторов, не являются прогностическими факторами появления боли, поскольку в проспективном и контролируемом исследовании не показано различий во встречаемости СРК [231]. У пациентов с СРК нарушение аноректальной функции связано с дисфункцией мышц тазового дна, гинекологическими и психологическими расстройствами, но они не являются прогностическими факторами результатов исследования аноректальной функции.

3.3.3. Влияние на качество жизни

У пациентов с ХТБ плохо изучено качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ). Необходимо разработать валидированные опросники, специфичные для КЖСЗ при СХПТБ, которые бы имели хорошие свойства измерения. В специализированных центрах больше данных получено по пациентам с СРК, у которых показатели КЖСЗ сравнимы с таковыми у больных с другими распространенными заболеваниями, включая сахарный диабет, терминальную стадию хронической почечной недостаточности и воспалительные заболевания кишечника [232]. В подгруппах СРК с преобладанием диареи или запоров КЖСЗ не отличается. В многофакторном анализе показано, что у пациентов с СРК пол и психологическое состояние влияют на КЖСЗ.

3.3.4. Расходы

Расходы включают прямые затраты системы здравоохранения и социальные издержки (потеря продуктивности), такие как снижение работоспособности и невыход на работу. Ежедневные расходы можно рассчитать по средним тратам на популяцию. В Германии прямые расходы на лечение одного пациента с СРК составляют €791, а общественные расходы – €995, что сравнимо с показателями у пациентов с ХТБ [233].

3.3.5. Факторы риска и этиологические причины

Факторы риска представлены в разделе 3.1.5.

3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации: синдром хронической тазовой боли и механизмы

Резюме по данным литературы	УД
Механизмы ХТБ хорошо изучены и включают нейропластичность и нейропатическую боль	2
Нейропластичность и нейропатическая боль усиливают восприятие афферентных стимулов, что может вызывать изменение чувствительности и боль	1
Механизмы нейропластичности оказывают влияние на органы-мишени, что объясняет появление симптомов нарушения их функции	1
Диагноз СХТБ как болевого синдрома имеет важное значение, поскольку он требует холистического подхода к лечению с участием многопрофильной команды	2

Рекомендации	СР
Все специалисты, участвующие в лечении ХТБ, должны обладать знаниями о периферических и центральных механизмах боли	Сильная
Первичное обследование пациентов с ХТБ включает методы исследования специфических областей, связанных с тазовой болью	Сильная
Первичное обследование пациентов с ХТБ включает наряду с болью оценку функциональных, эмоциональных, поведенческих, сексуальных и других аспектов качества жизни, в том числе влияние на работу и социализацию	Сильная
Необходимо выстраивать взаимоотношения с коллегами таким образом, что осуществлять лечение пациентов с хроническими первичными синдромами тазовой боли в рамках многопрофильной команды с учетом всех имеющихся симптомов	Сильная

4. Диагностика

4.1. Общее обследование

4.1.1. Анамнез

Сбор анамнеза имеет очень важное значение в диагностике пациентов с ХТБ. Диагностика болевых синдромов основана на субъективной информации, которая включает жалобы на боль в области таза в течение минимум 3 месяцев при отсутствии другой патологии. Это означает, что необходимо исключать специфические заболевания, связанные с тазовой болью, которые могут быть вызваны бактериальной инфекцией, раком, приемом лекарственных средств (например, кетамина) [234], первичными анатомическими или функциональными расстройствами тазовых органов и нейрогенной дисфункцией.

4.1.1.1. Тревожность, депрессия и общая функция

Стресс следует оценивать в контексте боли и значения боли для пациента, и лучше всего это делать идиографически, чем нормативно. Почти все методы диагностики и стандартизированные инструменты оценки тревожности и депрессии разработаны для людей без физических проблем, поэтому их трудно интерпретировать при ХТБ [235].

Тревожность в отношении боли часто связывают со страхом пропущенной патологии (особенно рака) как причины боли [34] или с сомнениями в лечении и прогнозе. Они могут определять тип поведения, направленного на поиск медицинской помощи. В таких случаях можно задать вопрос: «Что вы считаете причиной боли или чего боитесь как причины боли?» [236]. Кроме того, тревожность может быть связана с urgenностью и учащенным мочеиспусканием как возможной проблемой в социальных условиях.

При хронической боли часто развивается депрессия или депрессивное настроение (например, [237]), которые, как правило, связаны с последствиями хронической боли (потеря работы, досуга, социальных взаимоотношений и т.д.). Из-за отсутствия подходящих инструментов оценки можно задать вопрос: «Как влияет боль на ваше эмоциональное состояние?» Если ответ представляет собой повод для беспокойства об эмоциональном статусе, необходимо дальнейшее обследование у соответствующих специалистов.

Большинство методов оценки функциональных ограничений разработаны в основном для скелетно-мышечной боли и описывают скорее проблемы с подвижностью, чем трудности пациента с тазовой или урогенитальной болью. В настоящее время доступен специфический опросник UPOINT, в последней версии которого добавлены сексологические аспекты [238], однако существует риск недооценки важных психологических показателей [43]. Кроме того, можно использовать общие опросники качества жизни. Если в клинике нет таких инструментов, краткий опросник боли [239] позволяет провести глубокую оценку влияния боли на различные аспекты жизни, и он доступен на разных языках (другие инструменты представлены в [240]).

4.1.1.2. Урологические аспекты

Боль связана с урологическими симптомами. Необходимо проводить подробный сбор анамнеза по функции нижних мочевых путей. Ее нарушение может усиливать симптомы, а боль в свою очередь в ряде случаев вызывает расстройства мочеиспускания. Следует оценивать все аспекты мочеиспускания, а особое внимание уделяется связи мочеиспускания и появления боли.

Первичный простатический болевой синдром

ППБС диагностируют при наличии боли в области предстательной железы (всегда появляющейся при пальцевом ректальном исследовании) и отсутствии другой патологии нижних мочевых путей в течение минимум 3 месяцев. Как указано выше, необходимо исключить специфические заболевания, связанные с тазовой болью.

Первым важным шагом в оценке ППБС является тщательный сбор анамнеза. Он включает тип боли и ее локализацию. Пациенты часто описывают боль в других областях таза, вне предстательной железы, включая промежность, прямую кишку, половой член, яички и живот [50]. Кроме того, следует оценивать сопутствующие симптомы нарушенного мочеиспускания, сексуальную функцию, психологические, социальные и экономические факторы. Только валидированные шкалы симптомов позволяют оценить тяжесть заболевания, его прогрессирование и эффективность лечения (см. раздел 4.2.3). В урологической практике для базовой оценки и мониторинга эффективности лечения рекомендуется использовать субъективные инструменты.

Первичный мочепузырный болевой синдром

Диагноз ПМБС устанавливают при наличии боли, давления или дискомфорта в области мочевого пузыря и не менее чем еще одного симптома, например учащенного мочеиспускания в дневное и/или ночное время. При этом необходимо исключить заболевания, которые могут вызывать аналогичные симптомы, в том числе с помощью цистоскопии с гидродистензией и биопсией (табл. 4.1) [16]. Природа боли является ключевой для диагностики заболевания:

- 1) боль, давление или дискомфорт в области мочевого пузыря, усиливающиеся при его наполнении;
- 2) локализуется в надлонной области, иногда иррадирует в пах, влагалище, прямую кишку или крестец;
- 3) ослабляется после мочеиспускания, но через некоторое время появляется вновь [241, 242];
- 4) усиливается при приеме пищи или жидкости [242].

ПМБС 3-го типа может осложняться развитием сморщенного мочевого пузыря с небольшой вместимостью, с возможной обструкцией верхних мочевых путей.

4.1.1.3. Гинекологические аспекты

Подробный сбор анамнеза позволяет оценить характер, частоту и локализацию боли. Связь боли с провоцирующими факторами и менструальным циклом помогает определить этиологию. В таких случаях обязательно необходимо собирать анамнез по менструальному циклу и половой жизни, включая заболевания, передаваемые половым путем, выделения из влагалища, а также сексуальную травму в анамнезе, параллельно проводя скрининг рака шейки матки. Кроме того, важное значение имеет акушерский анамнез и/или гинекологические операции, особенно в случае установки синтетических сеток.

4.1.1.4. Гастроинтестинальные аспекты

Основные симптомы, о которых спрашивают пациентов, связаны с дискомфортом или болью при дефекации, повседневной активности и приеме пищи. Необходимо тщательно собирать анамнез в отношении дисфункционального мочеиспускания или дефекации, в идеале с использованием опросников нарушения мочеиспускания и аноректальных симптомов (Римские критерии III для аноректальной боли). У пациентов с хронической анальной болью в большинстве актов дефекации наблюдается избыточное напряжение, манипуляции пальцами при диссинергической дефекации и ощущение препятствия. Поскольку при функциональных анальных расстройствах часто встречаются тревожность, депрессия и нарушение качества жизни, необходимо проводить их оценку.

Диагностические критерии хронического первичного анального болевого синдрома (хронической прокталгии) по Римским критериям III включают следующее: хроническая или рецидивирующая боль или жжение в прямой кишке, эпизоды длительностью не менее 20 минут и отсутствие других причин боли, включая ишемию, воспалительные заболевания кишечника, криптит, внутримышечный абсцесс и трещины, геморрой, простатит и кокцигодинию. Эти симптомы должны сохраняться в течение не менее 3 последних месяцев с их появлением не ранее чем за 6 месяцев до постановки диагноза [243, 244].

Хронический первичный анальный болевой синдром включает вышеприведенные диагностические критерии и сопровождается болезненностью при тракции лобково-прямокишечной мышцы кзади (ранее его называли «синдромом мышцы, поднимающей задний проход»). Патофизиология боли, как считается, связана с гиперактивностью мышц тазового дна.

Интермиттирующий хронический первичный анальный болевой синдром (преходящая прокталгия) включает все вышеприведенные диагностические критерии, которые должны продолжаться не менее 3 месяцев: рецидивирующие эпизоды боли, локализованной в анусе или нижней части прямой кишки, длительностью от нескольких секунд до минут. При этом между эпизодами аноректальная боль отсутствует. Началу интермиттирующего хронического анального болевого синдрома могут предшествовать стрессовые события в жизни. Приступы, как правило, продолжаются от нескольких секунд до 30 минут. Боль имеет приступообразный, ноющий или колющий характер и может становиться невыносимой. Большинство больных не обращаются с этой болью к врачу, и у 51% пациентов приступы боли повторяются менее 5 раз в год.

4.1.1.5. Аспекты периферических нервов

Существует ряд пациентов, которые могут связать появление боли с серьезным событием, например операцией, сепсисом или травмой или, в редких случаях, с длительной ездой на велосипеде. Чаще наблюдается хроническое повреждение, например связанное с чрезмерным сидением в течение длительного периода времени. Многие случаи расцениваются как идиопатические.

Боль, как правило, ощущается в промежности от ануса до клитора/полового члена. У некоторых больных наблюдается менее локализованная боль, что может быть связано с анатомическими вариациями или вовлечением ветвей, а не основного ствола нерва. Центральная сенсibilизация ЦНС и, как следствие, вовлечение других органов и систем относится к регионарным болевым синдромам. При этом могут поражаться рядом расположенные нервы, например нижний ягодичный нерв и промежностные ветви заднего кожного нерва бедра. Кроме того, иногда наблюдается поражение скелетно-мышечной системы, которое смазывает картину боли, поскольку она появляется в мышцах из-за неподвижности и нарушения функции и, возможно, усиливается на фоне изменений ЦНС.

Основным описываемым видом боли является жжение. Кроме того, пациенты используют термины «давящая боль» и «электрический разряд», что свидетельствует о двух компонентах – хроническая боль часто связана с острым эпизодом. У многих пациентов появляется чувство отека или инородного тела в прямой кишке или промежности, часто описываемое как мячик для гольфа или тенниса. Термин «боль» может иметь различное значение для пациентов, и часть больных предпочитают использовать слова «дискомфорт» или «онемение».

Усугубляющие факторы включают любое давление, которое оказывается напрямую на нерв или косвенно на другие ткани, вследствие чего создается тракция срамного нерва. Аллодинией называют боль при легком прикосновении, связанную с поражением ЦНС, которая затрудняет половой контакт и ношение одежды. Эти пациенты остаются в положении стоя, и, как следствие, у них появляются другие виды боли. Им обычно тяжелее сидеть на мягкой поверхности, хотя сидение на туалете они переносят намного легче. При одностороннем поражении пациенты часто сидят на одной ягодице. Боль может усиливаться во время дефекации или мочеиспускания.

Повреждение срамного нерва может проявляться различными сенсорными изменениями в зоне иннервации самого нерва, а также спонтанной болью. Пациенты могут ощущать парестезии (иглы и булавки); дизестезии (неприятные сенсорные ощущения, не обязательно связанные с раздражением, например ощущение текущей холодной воды); аллодинию (боль при легком прикосновении) или гиперальгезию (повышенное восприятие боли после болевого стимула, включая воздействие низкой и высокой температуры). Аналогичные сенсорные нарушения могут выявляться вне зоны, иннервируемой поврежденным нервом, особенно при висцеральной и мышечной гиперальгезии.

Нарушение кожной чувствительности может приводить к поверхностной диспареунии, а при ношении одежды, касающейся кожи, могут ощущаться раздражение и боль. Кроме того, в ряде случаев чувствительность отсутствует и боль появляется на фоне онемения. Висцеральная гиперчувствительность может приводить к ургентному мочеиспусканию или дефекации и, как правило, проявляется учащенным мочеиспусканием и небольшим объемом мочи. В других случаях при наполнении тазовых органов появляется боль. Анальная боль и отсутствие двигательного контроля приводят к нарушению активности кишечника с развитием запоров и/или недержания кала. Эякуляция и оргазм могут быть болезненными или притупленными.

Многие пациенты, страдающие невралгией срамного нерва, жалуются на усталость и генерализованные мышечные спазмы, слабость и боль. Невозможность сидеть считается сильным нарушением функции, а со временем пациенты начинают бояться стоять и становятся прикованными к постели. Неподвижность вызывает генерализованную мышечную слабость, а минимальная активность приводит к боли. Вследствие нарушения функции и генерализованной боли у пациентов часто появляются эмоциональные проблемы, в частности депрессия. Больные с ХТБ, как правило, испытывают тревогу и склонны к катастрофическому мышлению. Депрессия, катастрофическое мышление и нарушение функций считаются плохими прогностическими признаками. Изменение иннервации и нейрогенный отек могут приводить к изменению цвета кожи. Пациенты могут описывать определенную зону как отечную как вследствие самой отечности, так и в связи с отсутствием афферентной чувствительности.

4.1.1.6. Миофасциальные аспекты

При сборе анамнеза у пациента с тазовой болью важно оценить работу всех тазовых органов. Следует обязательно определять следующее: функцию нижних мочевых путей, аноректальную функцию, сексуальную функцию, гинекологические функции, наличие боли и психосоциальные аспекты. Одни данные анамнеза не позволяют утверждать о наличии дисфункции мышц тазового дна. При нарушении функции двух и более тазовых органов следует исключать дисфункцию мышц тазового дна, например, при сочетании расстройств мочеиспускания и дефекации.

4.1.2. Физикальное исследование

Физикальное исследование, как правило, необходимо для подтверждения или опровержения первого впечатления, полученного при правильном сборе анамнеза. Оно должно быть направлено на специфические вопросы, если результат может повлиять на тактику лечения. Перед исследованием врач должен объяснить пациенту, что он будет делать и какие ставит перед собой задачи. Во время обсуждения необходимо получить согласие пациента и рассказать ему о целях исследования и, если необходимо, о важности проведения ректального и/или влагалищного исследования. Наконец, при беседе следует отметить риск усиления боли. В истории необходимость записать обсуждение. С пациентом следует обсудить возможность присутствия сопровождающего лица. Неотъемлемой частью исследования, помимо локального осмотра, должна быть оценка скелетно-мышечной системы и неврологическая оценка. После физикального исследования правилом хорошего тона будет спросить пациента, переживает ли он по поводу проведенного исследования и того, что обсуждение зафиксировано в истории.

Поскольку отсутствует специфический диагностический тест для СХПТБ, диагностика, с одной стороны, направлена на выявление и исключение специфических заболеваний, связанных с тазовой болью, а с другой стороны, ее можно использовать для описания фенотипа. Исследование живота и таза имеет важное значение для исключения патологии таза и определения локализации болезненности. Кроме того, следует оценивать изменение функции мышц.

Важной частью физикального исследования является осмотр наружных половых органов. У пациентов с мошоночной болью проводится аккуратная пальпация каждого компонента мошонки для исключения образований и болезненных точек. Аналогичным образом можно пальпировать половой член и уретру. Многие авторы рекомендуют проверять кожную аллодинию вдоль дерматомов живота (T11–L1) и промежности (S3) и фиксировать степень болезненности. Оценка буль-

бокавернозного рефлекса у мужчин дает важную информацию по сохранности срамных нервов. Клинический осмотр таза проводится по возможности одним пальцем. Бимануальная пальпация, как правило, вызывает сильную боль, поэтому ее необходимо проводить с большой осторожностью. Пальцевое ректальное исследование выполняют для оценки патологии предстательной железы у мужчин, включая боль при пальпации, а также для исследования прямой кишки и мышц тазового дна на предмет болезненности и триггерных точек.

При физикальном исследовании можно определить перианальный дерматит как признак недержания кала или диареи. У пациентов с анальной болью необходимо очень внимательно осматривать прямую кишку, поскольку легко пропустить анальные трещины. Пальцевое ректальное исследование позволяет оценить высокое или низкое давление покоя анального сфинктера, болезненность лобково-прямокишечной мышцы у пациентов с синдромом мышцы, поднимающей задний проход, и в ряде случаев опущение промежности. Болезненность при тракции лобково-прямокишечной мышцы кзади дает возможность дифференцировать синдром мышцы, поднимающей задний проход, и неспецифическую функциональную аноректальную боль, и во многих исследованиях ее использовали в качестве основного критерия включения. У пациентов с тазовой болью часто выявляется диссинергическое (парадоксальное) сокращение тазовых мышц при напряжении во время дефекации. Для диагностики пролапса тазовых органов следует уделять особое внимание анальному или ректальному пролапсу при напряжении или, в идеале, при комбинированном ректальном и влагищном исследовании.

Для диагностики невралгии срамного нерва требуется полное физикальное исследование позвоночника, мышечной, нервной и мочеполовой систем, особенно для выявления признаков, свидетельствующих о другой патологии. Зачастую при невралгии срамного нерва изменений немного, и они обычно имеют неспецифичный характер. Основным патогномичным симптомом являются признаки повреждения нерва в соответствующей зоне иннервации, включая аллодинии или онемение. Дополнительное значение в диагностике имеет болезненность при давлении по ходу срамного нерва. Ее можно определить при ректальном или влагищном исследовании в области ости седалищной кости и/или в канале Алькока. Болезненность мышц и наличие триггерных точек в мышцах вносят путаницу в картину. Триггерные точки могут определяться в различных мышцах как в области таза (мышца, поднимающая задний проход, и внутренняя запирательная мышца), так и снаружи (грушевидная, приводящая мышцы, прямая мышца живота или околопозвоночные мышцы).

4.2. Дополнительное обследование

При наличии в анамнезе патологии нижних мочевых путей, гинекологических, аноректальных или других известных заболеваний проводится специфическое диагностическое обследование, согласно соответствующим рекомендациям.

4.2.1. Оценка боли и связанных с ней симптомов

Определение тяжести заболевания, его прогрессирования и эффективности лечения проводится с помощью достоверных шкал симптомов. Эти субъективные инструменты рекомендуются для базовой оценки и определения эффективности лечения. Во всех случаях необходимо оценивать боль (см. ниже) для определения прогрессирования и ответа на терапию. Пациент может заполнять шкалу как в клинике, так и в домашних условиях (дневники боли). Оценка может включать и другие важные показатели, например мочеиспускание, сексуальную активность, уровень общей активности или использование обезболивающих.

Повышенное внимание к исходам, описываемым пациентами, позволяет понять мнение больного о своем заболевании, а ведение дневников боли в привычной окружающей среде повышает качество данных.

Кроме того, необходимо оценить качество жизни, поскольку оно может быть очень низким по сравнению с другими хроническими заболеваниями [245, 246]. Сильная боль, боль, нарушающая покой, и симптомы плохого мочеиспускания связаны с более выраженным нарушением функций (по описанию самих пациентов), а прогностическими факторами боли являются депрессия и катастрофическое мышление (домен безнадежности) [57].

Если основная цель лечения заключается в купировании боли, перед началом терапии полезно определить клинически важный уровень уменьшения [247]. Наиболее достоверные методы включают:

- 1) 5-балльную вербальную шкалу (нет боли, легкая, умеренная, тяжелая и очень тяжелая);
- 2) ВАШ (от 1 до 10 баллов);
- 3) 11-балльную числовую шкалу (нет боли – очень тяжелая боль).

Оценка боли зависит от когнитивных и эмоциональных факторов [57]. Целевые показатели интенсивности боли, стресса и нарушения функций могут коррелировать лишь отчасти, и улучшение одного из них не всегда подразумевает улучшение другого. Если основной целью лечения является купирование боли, необходимо определить ее значение при обсуждении клинически важных различий [247].

Первичный простатический болевой синдром

Достоверными и валидными показателями симптомов и качества жизни являются опросники NIH-CPSI [248] и Международный индекс простатических симптомов (I-PSS) [249].

Первичный мочепузырный болевой синдром

Шкалы симптомов помогают оценить состояние и выступают в роли критериев результата. В крупном исследовании проведена валидация индекса симптомов O'Leary-Sant, также известного как индекс симптомов интерстициального цистита (ICSI) [250].

Опросники гастроинтестинальных симптомов

Функциональные расстройства с аноректальной болью (аноректальная тазовая боль) определяются и характеризуются по длительности и частоте приступов боли и качеству жизни. Более сложные опросники используются при ПМБС. Валидированная шкала тяжести симптомов ПМБС (IBS-SSS) включает самую широкую оценку аспектов, связанных с болью [251, 252]. Поскольку различные инструменты направлены на разные аспекты хронической абдоминальной боли при СРК, провести сравнение опубликованных исследований зачастую невозможно.

Оценка сексуальной функции

У мужчин самые частые изменения сексуальной функции включают эректильную дисфункцию и преждевременную эякуляцию. Их можно оценить с помощью специальных опросников, таких как МИЭФ и PEDT (диагностический инструмент при преждевременной эякуляции). По сравнению с контрольной группой у женщин с ХТБ значительно чаще наблюдаются сексуальное избегание, отсутствие сексуальности и жалобы на «вагинизм» [205]. Индекс женской сексуальной функции (FSFI) является кратким многосторонним опросником, который позволяет оценить ключевые аспекты сексуальной функции у женщин, включая желание, субъективное возбуждение, лубрикацию, оргазм, удовлетворенность и боль. Для мужчин аналогичные опросники не разработаны.

4.2.2. Специфическая оценка миофасциальной дисфункции

Анализ функции мышц тазового дна проводится врачом, но хорошей альтернативой является консультация физиотерапевта по мышцам тазового дна. Согласно рекомендациям Международного общества по удержанию, влагалищное или ректальное исследование позволяет оценить функцию мышц тазового дна. Эта оценка подвергалась анализу, имеет хорошую валидацию и достоверность результатов у одного исследователя и по этой причине подходит для клинической практики [253]. Ректальное исследование является хорошим методом оценки функции тазового дна у мужчин [254]. В литературе накапливаются данные по использованию ультразвукового исследования (УЗИ) для оценки функции мышц тазового дна. К настоящему времени точная роль УЗИ в диагностике не определена [255]. В когортном исследовании 72 пациентов с ХТБ изучали взаимосвязь между локализацией триггерных точек и отраженной болью. У 90% пациентов отмечалась болезненность лобково-прямокишечной мышцы, а у 55% – мышц брюшной стенки. У 93% мужчин с триггерными точками в лобково-прямокишечной мышце определяется боль в половом члене, а у 57% – в надлонной области. Больные с триггерными точками в мышцах живота отмечают боль в половом члене (74%), промежности (65%) и прямой кишке (46%) [256]. Кроме того, тщательная оценка скелетно-мышечных болезненных точек, включая мышцы за пределами таза, помогает диагностировать миофасциальные аспекты тазовой боли [257, 258].

4.2.3. Неврологическое исследование

Инъекции

Введение местных анестетиков и стероидов в зону повреждения нерва имеет диагностическое значение. Дифференциальная блокада срамного нерва дает информацию в отношении локализации его повреждения [259, 260]. Инфильтрация седалищной ости требует использования устройства для стимуляции/определения локализации нервов. При этом необходимо отмечать как двигательные (сокращения ануса), так и сенсорные точки. Анатомические точки можно локализовать при флюороскопии, КТ-наведении или при помощи УЗИ. Последний метод позволяет избежать ионизирующего излуче-

ния, а КТ-наведение требует значительного облучения. В настоящее время большинство анестезиологов, проводящих блокаду, возможно, чаще всего используют флюороскопию. При этом инфильтрацию срамного нерва в канале Алькока в основном проводят под КТ-наведением. Кроме инъекций вокруг срамного нерва, можно выполнить специфическую блокаду других тазовых нервов.

Электрофизиологические исследования

Они позволяют выявить признаки денервации промежности, увеличения латентного времени срамного нерва или изменения бульбокавернозного рефлекса [196, 199, 261–263]. Однако патологию можно выявить только при сильном повреждении нерва. Поскольку боль может быть вызвана небольшой травмой, обычно эти исследования имеют нормальные результаты.

4.2.4. Визуализация

Согласно рекомендациям, дополнительные исследования проводятся для исключения заболеваний с известной этиологией, симптомы которых аналогичны симптомам ХТБ. После установки диагноза СХПТБ выполняется обследование для оценки функциональных нарушений и фенотипа состояний, включая ПМБС и хронический первичный анальный болевой синдром.

Ультразвуковое исследование

Имеет ограниченное значение, но позволяет обнадежить пациентов. Гипердиагностика оказывает крайне негативное влияние.

МРТ

В специализированных центрах растет популярность МР-нейрографии для определения локализации (проксимальное или периферическое) и степени (полное или частичное) повреждения периферических нервов, поскольку метод занимает меньше времени и имеет более высокую специфичность, чем исследования проводимости. В ближайшие годы может возрасти ценность МРТ при СХПТБ.

Динамическая МР-проктограмма

МРТ в сочетании с МР-дефекографией является наиболее информативным методом визуализации для динамической оценки аноректальной функции. МРТ позволяет одновременно оценить анатомию тазового дна и визуализировать различные структурные и функциональные патологии с помощью динамических последовательностей после заполнения прямой кишки вязким контрастным веществом (например, ультразвуковым гелем). Метод дает возможность определить следующие патологии: опущение тазового дна, патологический аноректальный угол при натуживании и напряжении, инвагинацию прямой кишки, ректоцеле, энтероцеле и цистоцеле. Недостатки МР-дефекографии включают положение на левом боку и ограниченное пространство для пациентов, что влияет на способность напрячься, тем самым снижая чувствительность метода за счет недооценки размера энтеро- и ректоцеле, а также степени препятствия.

Функциональная нейровизуализация (фМРТ)

Функциональную нейровизуализацию в настоящее время повторно изучают в качестве метода диагностики, и ряд авторов поднимают вопрос о ее интерпретации [264]. В отношении боли результаты фМРТ могут представлять собой болевой матрикс или неспецифическую обработку угрозы [265]. На сегодняшний день рабочая группа не может рекомендовать фМРТ для использования в клинической практике.

4.2.5. Лабораторная диагностика

Микробиологическая диагностика

Первичный простатический болевой синдром

Классически лабораторная диагностика включает четырехстаканную пробу для определения локализации бактерий [266]. Для ППБС характерна стерильная моча до массажа (вторая порция мочи), $<10^3$ КОЕ уропатогенных бактерий в секрете предстательной железы и незначимое количество лейкоцитов или бактериальный рост в эякуляте. Однако этот метод слишком сложный для повседневной клинической практики. Для повышения диагностической эффективности можно использовать простые скрининговые методы, например двухстаканный или пре-постмассажный тест [267, 268]. Они имеют ограниченную ценность в диагностике ППБС, поскольку у 8% пациентов с подозрением на него определяется бактериальный рост в предстательной железе, что не отличается от показателей у бессимптомных мужчин [269].

Первичный мочепузырный болевой синдром

Всем пациентам с подозрением на ПМБС рекомендуется выполнять анализ мочи с помощью тест-полоски и посев мочи на стерильность (включая посев на микобактерии при наличии стерильной пиурии). Кроме того, рекомендуется проводить цитологическое исследование мочи пациентам групп риска.

Гинекологические аспекты хронической тазовой боли

Для исключения инфекции рекомендуется выполнять мазок из влагалища и эндоцервикса. В отдельных случаях методы визуализации позволяют выявить дополнительную патологию, например сакральную нейропатию при эндометриозе [270].

4.2.6. Инвазивные методы

Аноректальная боль

В диагностике диссинергии дефекации и гиперчувствительности прямой кишки, характерных для пациентов с СХПТБ и СРК, используется аноректальная манометрия с анализом чувствительности (измерение давление/объем: баростат). Пациентам с аноректальной болью для исключения сопутствующей колоректальной патологии можно выполнить гибкую ректосигмоидоскопию или колоноскопию.

Лапароскопия у женщин

Лапароскопия, вероятно, является самым информативным инвазивным методом исследования для исключения гинекологической патологии [271, 272], который позволяет провести дифференциальную диагностику СХПТБ у женщин [273, 274]. Для определения локализации диффузной боли лапароскопию, как правило, проводят в комбинации с цистоскопией [274, 275] и/или проктоскопией.

Психологические аспекты, связанные с лапароскопией

По результатам трех различных исследований лапароскопии, после нее снижается выраженность боли вследствие уменьшения беспокойства по поводу серьезных заболеваний [277]. Лучше проводить с самого начала интегрированную соматическую и психологическую оценку, чем решать психологические проблемы только после исключения органических причин тазовой боли [278].

Цистоскопия и биопсия мочевого пузыря

Несмотря на противоречия, касающиеся роли цистоскопии в диагностике и наблюдении ПМБС [279–283], члены рабочей группы считают, что объективные данные имеют важное значение в диагностике, определении прогноза и исключении других излечимых состояний (стандартизированная схема диагностических критериев, которые вносят вклад в однородность и сравнимость результатов различных исследований [284]). Эндоскопически при 3-м типе ПМБС определяются участки слизистой красноватого цвета, как правило, с небольшими сосудами, сходящимися в области центрального рубца, иногда покрытого небольшим сгустком или наложениями фибрина, – язвы Гуннера [241]. Разрыв рубца при сильном растяжении мочевого пузыря вызывает характерное кровотечение по типу «водопада». Имеется сильная зависимость между 3-м типом ПМБС и снижением вместимости мочевого пузыря, определяемой под анестезией [285]. На остальном протяжении слизистая мочевого пузыря при первичной цистоскопии может не иметь изменений. Появление гломеруляций после гидродистензии считается положительным диагностическим признаком, хотя они могут наблюдаться и у пациентов без ПМБС [286]. Биопсия позволяет установить или подтвердить клинический диагноз язвенной и неязвенной формы [139, 165, 284, 287, 288]. Важное место в дифференциальной диагностике занимают карцинома *in situ* и туберкулезный цистит.

Таблица 4.1. Классификация ESSIC типов ПМБС в зависимости от результатов цистоскопии с гидродистензией и биопсией [16]

	Цистоскопия с гидродистензией			
	Не выполнена	Нет изменений	Гломеруляция	Язвы Гуннера
Биопсия				
Не выполнена	XX	1X	2X	3X
Нет изменений	XA	1A	2A	2A
Не информативно	XB	1B	2B	3B
Положительный результат	XC	1C	2C	3C

a Цистоскопия: гломеруляции 2–3 степени

b Изменения по критериям Fall с гломеруляциями или без них

c При гистологическом исследовании определяется воспалительный инфильтрат и/или мастоцитоз детрузора и/или грануляционная ткань и/или интрафасциальный фиброз.

4.3. Алгоритм диагностики

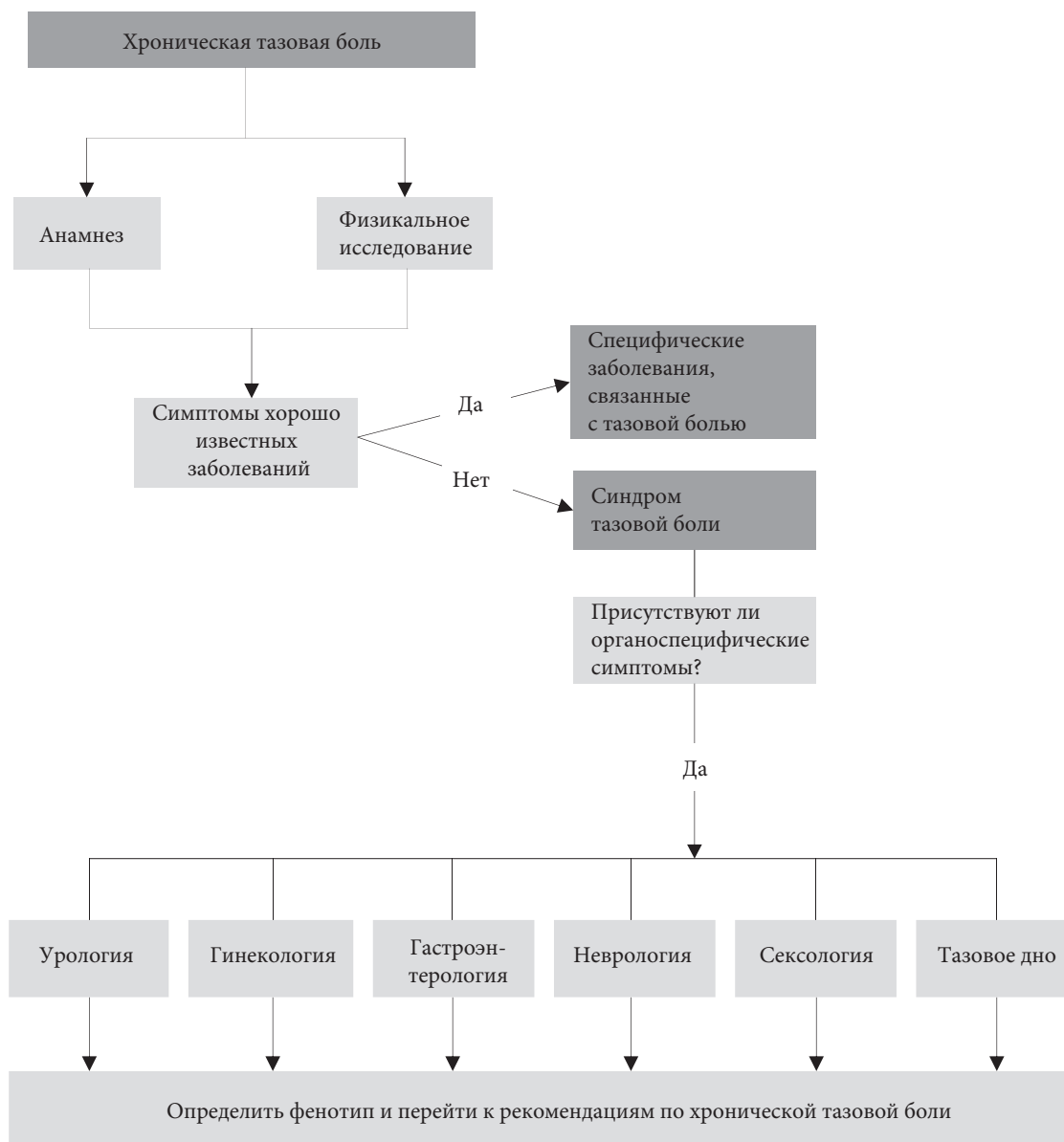


Рис. 4.1. Диагностика хронической тазовой боли

Фенотипирование	Оценка
Урология	Оценка силы струи мочи, дневники мочеиспускания, цистоскопия, ультразвуковое исследование, урофлоуметрия
Психология	Тревожность по поводу боли, депрессия и потеря функций, отрицательный сексуальный опыт в анамнезе
Органоспецифическая патология	Оценить гинекологические, желудочно-кишечные, аноректальные и сексологические нарушения. Гинекологическое, ректальное исследование
Инфекция	Посев эякулята и мочи, мазок из влагалища, посев кала
Неврологическая оценка	Неврологические жалобы (потеря чувствительности, дизестезия). Неврологическая оценка во время физикального исследования: сенсорные нарушения, крестцовые рефлексy и функция мышц
Болезненность мышц (мышечно-спастический домен)	Пальпация мышц тазового дна, брюшной стенки и ягодичных мышц
Сексуальная функция	Эректильная функция, эякуляторная функция, посторгазмическая боль

Рис. 4.2. Фенотипирование тазовой боли – классификация UPOINT

4.4. Другие болевые расстройства без урологической причины

Дисменорея

Боль во время менструаций, или дисменорея, может иметь первичный или вторичный характер. Первичная дисменорея классически появляется в начале овуляторного цикла и, как правило, проходит после родов [273]. Вторичная дисменорея свидетельствует о развитии патологического процесса, включая эндометриоз [272], аденомиоз или тазовые инфекции, которые необходимо исключать.

Инфекции

У женщин предменопаузального возраста следует исключать воспалительные заболевания органов малого таза. После сбора сексуального анамнеза необходимо взять мазок для исключения хламидийной и гонококковой инфекции. Кроме того, требуется исключить наличие бактериальных и вирусных патогенов в половых путях [289], поскольку они могут вызывать тяжелую боль в области таза/влагалища/вульвы [290], язвенное поражение и воспаление, которое может приводить к задержке мочи [291]. При наличии сомнений в диагнозе проводится лапароскопия, поскольку дифференциальный диагноз включает эндометриоз.

Эндометриоз и аденомиоз

В развитых странах наблюдается рост встречаемости эндометриоза. Он оказывает выраженное влияние на качество жизни [292], а болевой синдром сильнее влияет на качество жизни, чем физикальные изменения [293]. Точная его этиология неизвестна, но хорошо описана связь с бесплодием [294]. Диагноз обычно устанавливают при наличии вторичной дисменореи и/или диспареунии [295]. При физикальном исследовании, как правило, определяется болезненность в боковых сводах влагалища, области ректо-влагалищной перегородки, снижение подвижности матки или, в редких случаях, образование придатков. Наиболее информативным методом диагностики является лапароскопия [296–298]. При аденомиозе наблюдается усиление боли во время менструаций [299]. Диагноз устанавливают по данным ультразвукового сканирования матки, при котором часто определяется кистозное расширение миометрия [300].

Гинекологические злокачественные опухоли

В зависимости от локализации злокачественных опухолей шейки, тела матки или яичника при местном распространении может появляться тазовая боль.

Травма при родах

Травма во время родов может приводить к ХТБ, связанной с локализацией повреждения [298]. В таких случаях самой частой проблемой, возможно, является женская сексуальная дисфункция [301], хотя в последнее время женщины стали отмечать и другие симптомы, включая боль в области тазового пояса, половых органов или других зонах таза, различной этиологии [302]. Как правило, она имеет временный характер на фоне эстрогенной недостаточности в послеродовом периоде и во время кормления, что может затруднять ситуацию. Кроме того, дисфункция и боль могут быть вызваны денервацией тазового дна и реиннервацией [303].

Боль, связанная с пролапсом органов малого таза и операциями по поводу пролапса

Пролапс органов малого таза, как правило, протекает бессимптомно, кроме случаев, когда он вызывает напряжение в спине, боль во влагалище и экскориации кожи [304]. Пролапс является распространенным заболеванием у пожилых женщин и обычно связан с постменопаузальной эстрогенной недостаточностью, которая может приводить к боли при половом акте. Во время хирургической коррекции пролапса в ряде случаев используется нерассасывающаяся сетка (обычно в виде специальных наборов). Хотя сетка позволяет удерживать влагалище в необходимом положении, она также может вызывать ряд осложнений, включая повреждение мочевого пузыря, кишечника и влагалища [305], хроническую боль [306], а также нейропатию [307]. Для определения возможной причины боли и постановки диагноза необходимо проводить тщательное клиническое обследование и в ряде случаев использовать методы визуализации, в том числе с введением контраста [308–311].

Геморрой

При геморрое редко наблюдается хроническая тазовая боль, поскольку в острой стадии обычно эффективно эндоскопическое и хирургическое лечение. Самой частой причиной боли при отсутствии выраженного кровотечения является тромбоз наружных узлов или анальная трещина. Геморроидальная боль при дефекации, связанная с кровотечением, обычно вызвана пролапсом или изъязвлением внутренних узлов. В редких случаях после кровотечения развивается анемия, но ее риск выше у пациентов, получающих антикоагулянты, или при коагулопатиях.

Анальные трещины

Анальные трещины представляют собой повреждения дистального отдела анального канала и вызывают боль во время и после дефекации. Боль может длиться от нескольких минут до нескольких часов. К критериям хронического процесса относится сохранение симптомов более 6 недель или видимые поперечные волокна анального сфинктера. Трещины, расположенные не по срединной линии, как правило, связаны со специфическими заболеваниями, включая болезнь Крона или рак анального канала. Хронические трещины часто сопровождаются спазмами внутреннего анального сфинктера и ишемией.

Проктит

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и проктитом, как правило, трудно интерпретировать абдоминальную и тазовую боль. Кальпротектин в кале позволяет дифференцировать воспалительные и функциональные причины боли, чтобы определить необходимость стероидов.

Синдром раздраженного кишечника

Хотя СРК может сопровождаться тазовой болью, авторы считают, что обсуждение этой темы не входит в задачи данной публикации. По этому вопросу опубликован ряд клинических рекомендаций высокого качества [243, 312].

4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации: диагностика

4.5.1. Диагностика: общие аспекты

Резюме по данным литературы	УД
Для постановки диагноза важное значение имеют сбор анамнеза и физикальное исследование	2a
Рекомендации	СР
У всех пациентов с ХТБ необходимо собирать полный анамнез и проводить обследование для исключения излечимых причин	Сильная

4.5.2. Диагностика первичного простатического болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
ППБС сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами, свидетельствующими о нарушении мочеиспускания и сексуальной дисфункции	2b
Единая этиология ППБС неизвестна	3
Боль при ППБС включает механизмы нейропластичности и нейропатической боли.	2a
ППБС оказывает выраженное влияние на качество жизни	2b
Депрессия и катастрофическое мышление приводят к усилению боли и более низкой адаптации к боли	3
В популяционных исследованиях показана высокая распространенность симптомов ППБС (>2%)	2b
Разработаны достоверные инструменты оценки тяжести симптомов и фенотипических различий	2b
Рекомендации	СР
Алгоритм диагностики необходимо определять на индивидуальной основе. Следует исключать специфические заболевания с аналогичными симптомами	Сильная
Для первичного обследования и наблюдения следует использовать валидированные шкалы симптомов и качества жизни, например NIH-CPSI	Сильная
Следует оценивать связанные с простатическим болевым синдромом отрицательные когнитивные, поведенческие, сексуальные или эмоциональные реакции, а также симптомы нарушенного мочеиспускания и сексуальную дисфункцию	Сильная

4.5.3. Диагностика первичного мочепузырного болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
ПМБС не имеет единой этиологии	3
Боль при ПМБС не коррелирует с цистоскопической или гистологической картиной	2a
ПМБС ЗС типа можно подтвердить только при цистоскопии и гистологическом исследовании	2a
Соотношение язвенной и неязвенной форм ПМБС в значительной степени варьирует между публикациями	2a
В популяционных исследованиях показана высокая распространенность симптомов ПМБС	2a
ПМБС развивается чаще, чем другие болевые синдромы	2a
ПМБС оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни	2a
Разработаны достоверные инструменты оценки тяжести симптомов и фенотипических различий	2a

Рекомендации	СР
Пациентам с ПМБС показана ригидная цистоскопия под анестезией с целью определения подтипа и исключения сопутствующих заболеваний	Сильная
После исключения специфических заболеваний пациентам с вышеуказанными симптомами устанавливается диагноз ПМБС, согласно критериям ЕАУ, с определением подтипа и фенотипа	Сильная
Необходимо систематически подходить к диагностике ПМБС, не связанного с заболеваниями мочевого пузыря	Сильная
Следует оценивать связанные с ПМБС отрицательные когнитивные, поведенческие, сексуальные или эмоциональные реакции	Сильная
Для первичного обследования и наблюдения необходимо использовать валидированные шкалы симптомов и качества жизни	Сильная

4.5.4. Диагностика первичного мошоночного болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
Нервы семенного канатика играют важную роль в мошоночной боли	2b
УЗИ органов мошонки не помогает в диагностике и лечении мошоночной боли	2b
После вазэктомии у значительного числа пациентов развивается болевой синдром	2b
Мошоночная боль чаще наблюдается после лапароскопической, чем после открытой грыжепластики	1b

4.5.5. Диагностика первичного уретрального болевого синдрома

Резюме по данным литературы	СР
Первичный уретральный болевой синдром может быть частью ПМБС	2a
Уретральная боль включает механизмы нейропластичности и нейропатической боли	2b

4.5.6. Диагностика гинекологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	УД
Лапароскопия хорошо переносится и не оказывает отрицательного психологического влияния	1b

Рекомендации	СР
У пациенток, которым проводились операции по поводу недержания мочи или пролапса органов малого таза с использованием синтетических сеток, необходимо собирать полный урологический и гинекологический анамнез и планировать специализированные методы визуализации сетки	Сильная
Если после полного урологического обследования имеется подозрение на гинекологические причины боли, следует направить пациентку к гинекологу. Показания к лапароскопии определяются в соответствии с гинекологическими рекомендациями	Сильная

4.5.7. Диагностика первичного аноректального болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
Основным критерием хронического анального болевого синдрома является болезненность при тракции	1a

Рекомендации	СР
Всем пациентам с аноректальной болью рекомендуется проводить функциональное обследование	Сильная

4.5.8. Диагностика патологии тазовых нервов

Резюме по данным литературы	УД
При повреждении одного или нескольких нервов могут развиваться множественные сенсорные и функциональные расстройства в области таза/мочеполовой системы. Нервы имеют сложную анатомию	2
Повреждение нервов может иметь различную этиологию, а симптомы и признаки могут быть единичными или множественными	1
Результаты диагностических методов, как правило, без изменений	2
Болевые синдромы при патологии периферических нервов часто сопровождаются негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями	1

Рекомендации	СР
Исключите заболевания со схожей картиной, например неопластические процессы, инфекцию, травму и спинальную патологию	Сильная
При подозрении на болевые синдромы, связанные с патологией периферических нервов, следует незамедлительно направлять пациентов к специалистам в этой области, которые работают в многопрофильной команде	Слабая
Визуализация и нейрофизиология помогают в диагностике, но предпочтительным является введение местных анестетиков под контролем методов визуализации и локализатора нервов	Слабая

4.5.9. Диагностика сексологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	УД
Хроническая боль может приводить к снижению сексуальной активности и удовлетворенности и уменьшать удовлетворенность отношениями	2a
Симптомы ПБС чаще встречаются у пациентов с сексуальными, физическими или эмоциональными перегрузками	2b
У пациентов с ПБС часто встречается сексуальная дисфункция	2b
У мужчин с ПБС основные сексуальные жалобы включают эректильную дисфункцию и нарушение эякуляции	3
У женщин с СХТБ снижены показатели всех доменов сексуальной функции. К самым частым дисфункциям относятся избегание сексуальных контактов, диспареуния и «вагинизм»	2a
Синдром вульварной боли связан с МБС	3
Женщины с МБС значительно чаще страдают от страха боли, диспареунии и снижения полового влечения	2a
Мышцы тазового дна участвуют в возбуждении и оргазмической фазе сексуального ответа	3
Хроническая боль может вызывать нарушения всех фаз цикла полового ответа	2b

Рекомендации	СР
Пациентам с симптомами хронической тазовой боли необходимо проводить скрининг на насилие различного характера, хотя отсутствуют данные о его причинной связи с болью	Слабая

4.5.10. Диагностика психологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	УД
Отсутствуют данные о том, что стресс вызывает жалобы на тазовую боль или что множественные симптомы свидетельствуют о выдуманном характере боли	2b
Сексуальное насилие в настоящее время или в прошлом вносит свой вклад в развитие тазовой боли	2a

Рекомендации	СР
Необходимо оценивать психологический стресс в контексте боли	Сильная
Спрашивайте пациентов, что они думают о причине боли, чтобы объяснить и убедить их, если это необходимо	Сильная

4.5.11. Диагностика функции тазового дна

Резюме по данным литературы	УД
В клинической практике применяется классификация ICS	2a
Гиперактивность мышц тазового дна связана с хронической тазовой, простатической, мочепузырной и вульварной болью	2a
Гиперактивность мышц тазового дна создает афферентацию в центральной нервной системе, которая вызывает сенситизацию	2b
Отсутствуют стандарты диагностики миофасциальных триггерных точек	2a
Существует зависимость между локализацией триггерных точек и областью, в которой ощущается боль	3

Рекомендации	СР
Используйте классификацию ICS для оценки функции и дисфункции мышц тазового дна	Сильная
Необходимо активно выявлять миофасциальные триггерные точки у пациентов с СХПТБ	Слабая

5. Лечение

Философия лечения ХТБ основана на биопсихосоциальной модели. Этот холистический подход включает активное участие пациента. Методы лечения, как правило, не работают по отдельности, вследствие чего необходимо использовать более широкую персонализированную стратегию, включая элементы самолечения. При выборе фармакологических и нефармакологических методов следует учитывать возможные нежелательные явления и критерии эффективности. К методам лечения относятся психотерапия, физиотерапия, лекарственные препараты и более инвазивные вмешательства.

Философия лечения

Важное значение для снятия тревожности больного имеет предоставление индивидуализированной информации, которая соответствует его проблемам [312]. Кроме того, полезно использовать дополнительную информацию в письменном виде или давать ссылки на достоверные источники. Врачи обычно полагаются на материалы, выпускаемые в клинике, или фармацевтические буклеты различного качества, при этом одобряя получение независимых материалов для пациентов [314].

5.1. Консервативное лечение

5.1.1. Обучение боли

Во всех случаях необходимо информировать пациентов о причинах боли, включая беседу о переживаниях по поводу недиагностированной патологии. Обсуждение повышает приверженность лечению и стимулирует самолечение, как показано при многих других болевых и прочих расстройствах, в том числе при тазовой и абдоминальной боли в одном небольшом исследовании [315].

5.1.2. Физиотерапия

Физиотерапевт входит в многопрофильную команду вместе со специалистом по лечению боли и психологом. В различных странах доступны разные варианты физиотерапевтического лечения. Физиотерапия может быть направлена на патологию мышц тазового дна (чаще на миофасциальную боль), если она входит в синдром тазовой боли. В большинстве исследований, в которых изучалась эффективность физиотерапии при тазовой боли, она была единственным методом лечения. При исследовании женщин с тазовой болью авторы пришли к выводу, что необходимо с осторожностью давать рекомендации по физиотерапии [316]. В анализ включено 6 РКИ, из которых 3 публикации соответствовали уровню 1b с низким риском неточностей. В одном из этих исследований показано, что при длительности наблюдения 1 год соматокогнитивная терапия Mensendieck позволяет уменьшить боль в 64% случаев. Этот подход включает миофасциальную релаксацию и напряжение, улучшение тонуса и движений в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией [317].

Боль в мышцах тазового дна

При лечении ХТБ следует уделять внимание устранению гиперактивности мышц тазового дна и миофасциальных триггерных точек. Лечение проводится сертифицированным физиотерапевтом, который прошел обучение не только по скелетно-мышечным аспектам боли, но также и по психологическим механизмам и роли ЦНС в хронической боли.

У пациентов с ХТБ и дисфункцией мышц тазового дна очень эффективно обучение расслаблению мышц при появлении боли. Это позволяет прервать круг «боль – спазм – боль». При укорочении мышц одного расслабления недостаточно. Для восстановления длины и функции требуется удлинение мышц. В литературе опубликованы единичные исследования по физиотерапии при болевом синдроме тазового дна. В слепое РКИ по миофасциальной физиотерапии и общему массажу авторы включили пациентов с простатической или мочепузырной болью. Общие показатели эффективности на фоне массажа были значительно лучше у мужчин с простатической болью, чем у пациентов с мочепузырной болью (57 и 21%). В группе простатической боли оба метода лечения имели сопоставимую эффективность. В группе мочепузырной боли миофасциальная терапия превосходила по эффективности массаж, который оказывал положительное влияние только в группе простатической боли. Тот факт, что группа простатической боли включала только мужчин, является возможным искажающим фактором [318].

Релизинг миофасциальных триггерных точек

Устранение миофасциальных триггерных точек проводится с помощью мануальной терапии, «сухого» иглоукалывания и инъекций. Данные по всем методам лечения имеют слабую доказательную базу, и в большинстве публикаций между ними не показано статистически значимых различий, хотя

большая часть работ включала небольшое число пациентов, и они отличались по характеристикам пациентов и методам. В литературе нет данных о превосходстве мануальных техник над отсутствием лечения [319]. В большинстве исследований «сухое» иглоукалывание сравнивали с инъекциями. Авторы различных систематических обзоров пришли к выводу, что, хотя иглоукалывание оказывает положительное влияние, не доказано, что оно превосходит плацебо, как не доказано и обратное [320].

Физиотерапия при первичном мочепузырном болевом синдроме

Трансвагинальная мануальная терапия мышц тазового дна (массаж Тиле) у пациентов с ПМБС и высоким тонусом мышц позволяет значительно улучшить показатели ряда шкал [321]. В другом исследовании изучали роль инъекций в специфические триггерные точки мышцы, поднимающей задний проход [322]. Каждую триггерную точку определяли при влажном исследовании и вводили в нее смесь бупивакаина, лидокаина и триамцинолона. У 72% женщин наблюдалось улучшение после первой инъекции, а 33% пациенток отмечали полное купирование боли. Эффективность и безопасность миофасциальной физиотерапии тазового дна сравнивали с общетерапевтическим массажем у женщин с ПМБС; показатели составили 59 и 26% соответственно. В обеих группах показано снижение боли, ургентности, учащенного мочеиспускания и показателя индекса O'Leary-Sant, хотя они статистически значимо не отличались между группами. Результаты свидетельствуют об эффективности миофасциальной физиотерапии у женщин с ПМБС [323].

Первичный анальный болевой синдром

В РКИ показано, что биологическая петля обратной связи превосходит по эффективности электрогальваническую стимуляцию и массаж при синдроме хронической анальной боли [125]. В работу было включено 157 больных с ректальной болью длительностью не менее недели, но лечение было эффективным только у пациентов с болезненностью при тракции мышц тазового дна. У 87% лиц с болезненностью лобково-прямокишечной мышцы (Rome II: высокая вероятность синдрома мышцы, поднимающей задний проход) отмечалось купирование боли после месяца биологической петли обратной связи по сравнению с 45% в группе электрогальванической стимуляции и 22% в группе массажа. Результаты лечения сохранялись в течение 12 месяцев. Адекватное уменьшение боли после 9 сеансов биологической петли обратной связи наблюдалось у 58% больных из всей группы (Rome II: высокая вероятность и возможный синдром мышцы, поднимающей задний проход), у 27% больных в группе гальванической стимуляции и 21% в группе массажа. Как описано ранее при диссинергической дефекации, возможность вытолкнуть баллон, наполненный 50 мл жидкости, и расслабить мышцы тазового дна после биологической петли является прогностическим фактором эффективности лечения [125]. Поскольку синдром хронической первичной анальной боли и диссинергическая дефекация имеют аналогичную патофизиологию, патология мышц тазового дна может играть роль при обоих состояниях. Другие варианты лечения менее эффективны.

Лечение сексуальной дисфункции и хронической тазовой боли

Раннее направление пар на терапию отношений и сексологическое консультирование, как правило, положительно влияют на эффективность лечения [323]. Следует помнить, что проблемы в сексуальной активности могут развиваться вследствие тазовых болевых синдромов, которые могут носить первичный характер. Специфические поведенческие стратегии для женщин с жалобами со стороны мочеполовой системы и сексуальной дисфункцией обычно включают изучение альтернатив половому акту (мануальная или оральная стимуляция), различные позы при коитусе (женщина сверху или лежа на боку) и выбор темпа, например ограничение частоты движений ниже уровня, который вызывает боль. Важное значение имеет планирование сексуальной активности, а посещение врача после полового акта позволяет определить специфическую локализацию и причины посткоитальных расстройств. В литературе не опубликовано аналогичных данных для мужчин, но при лечении можно применять аналогичные принципы. Другие поведенческие изменения включают пре- и посткоитальное мочеиспускание, холод на область гениталий или надлонную область [324, 325] и использование вагинальных дилататоров перед половым актом. В качестве альтернативы можно использовать «естественные» дилататоры, включая различные пальцы или секс-игрушки. При наличии признаков вульвовагинальной атрофии эффективен эстрогенный крем с минимальной абсорбцией [326]. При наличии дисфункции показана оптимизация функции мышц тазового дна, которая способствует купированию болевого синдрома [327–329].

Другие методы физиотерапии

Электромагнитная терапия. В небольшом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании электромагнитной терапии у пациентов с СХПТБ, которая проводилась в течение 4 недель, показан значительный эффект длительностью до года [330].

Микроволновая термотерапия. В неконтролируемых исследованиях отмечалось симптоматическое улучшение при прогревании, например после трансректальной и трансуретральной термотерапии [331, 332].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия. В небольшом плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании промежуточной ударно-волновой терапии, проводимой 4 раза в неделю у мужчин с СХТБ ($n = 30$), наблюдалось значительное улучшение болевого синдрома, качества жизни и мочеиспускания по сравнению с контрольной группой ($n = 30$) через 12 недель наблюдения [333]. Опубликованы результаты двух РКИ с плацебо-контролем, в одном из которых сравнивали 10 сеансов лечения в течение 2 недель ($n = 40$ и $n = 40$) [334], а в другом – 4 сеанса в неделю ($n = 20$ и $n = 20$) [335]. Они свидетельствуют о статистически значимом улучшении показателя шкалы NIH-CPSI и болевого синдрома через 12 недель. К сожалению, во втором исследовании при длительности наблюдения 24 недели не показано отдаленного влияния [336]. В Кокрейновском обзоре нефармакологических методов лечения СХТБ показано уменьшение выраженности симптомов по сравнению с контрольной группой. Авторы пришли к выводу, что ударно-волновая терапия позволяет улучшить симптомы без увеличения риска нежелательных явлений [337]. Кроме того, авторы систематического обзора и метаанализа пришли к выводу, что экстракорпоральная ударно-волновая терапия эффективна для уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни, хотя эффект не сохраняется при длительном наблюдении [338]. Описано проведение ударно-волновой терапии на область мочевого пузыря. В РКИ, включавшем 54 пациента, улучшение показателя ВАШ >3 баллов через 12 недель после лечения наблюдалось в 57,1% случаев по сравнению с 19,0% в группе плацебо ($p=0,011$). Тем не менее, в исследовании не достигнут первичный оцениваемый критерий [339].

Акупунктура. В небольшом РКИ с тремя группами, включавшем мужчин с СХТБ, показано превосходство акупунктуры над плацебо-терапией и рекомендациями по физическим упражнениям [340]. В более позднем РКИ, в котором сравнивали акупунктуру ($n = 50$) и плацебо-терапию ($n = 50$) 1 раз в неделю в течение 6 недель, отмечено длительное улучшение показателей ответа и общего показателя шкалы симптомов через 24 недели [341]. В другом РКИ показано статистически значимое влияние при длительности наблюдения 32 недели [342]. В два систематических обзора и метаанализа, опубликованных в 2016 г., вошло 7 РКИ, включавших всего 471 мужчину. В них сравнивали акупунктуру с плацебо-терапией и пероральной терапией [343, 344]. Авторы обоих исследований пришли к выводу об эффективности и безопасности акупунктуры, со статистически значимым снижением показателя шкалы NIH-CPSI по сравнению с плацебо-терапией и пероральной терапией, на основании чего акупунктура может рассматриваться в качестве метода лечения. Эти данные соответствуют результатам Кокрейновского систематического обзора [337] по нефармакологическим методам лечения. При этом не определена длительность эффекта акупунктуры.

Стимуляция заднего большеберцового нерва. См. раздел 5.3.2 «Нейромодуляция».

Чрескожная электростимуляция нервов. См. раздел 5.3.2 «Нейромодуляция».

5.1.3. Психологическая терапия

Психологические вмешательства могут быть направлены на саму боль или на адаптацию к боли, проявляющуюся улучшением функционального состояния и настроения и снижением расходов на лечение, вне зависимости от уменьшения боли. В идеале лечение должно соответствовать основным принципам и практике в области хронической боли [345, 346], но такая терапия плохо описана для тазовой боли. В двух систематических обзорах и метаанализах ряда неоднородных исследований психологической терапии тазовой боли [347, 348] показано снижение болевого синдрома в краткосрочном периоде примерно на 50%, что сопоставимо с показателями для фармакотерапии, хотя эффект не сохранялся при отдаленном наблюдении. Воздействие на страхи, связанные с болью, у женщин с СХТБ превосходит мануальную терапию в уменьшении выраженности этих страхов и общих нарушений функций, связанных с болью, хотя в исследовании проводилась только субъективная оценка [349]. В ряде публикаций подчеркивается важность многопрофильного лечения [43, 350, 351], но стандартные многокомпонентные психологические программы в основном находятся в пилотной стадии изучения [352], и по ним получены противоречивые результаты [353]. У пациентов с менее выраженным нарушением функций и стрессом ее можно проводить через Интернет [354].

5.1.4. Диетотерапия

Научные данные ограничены, и само по себе ограничение диеты не имеет симптоматического эффекта, однако в ряде случаев следует привлекать диетолога.

5.2. Фармакологическая терапия

5.2.1. Препараты для лечения синдрома хронической тазовой боли

В этом разделе представлены данные по лечению специфических форм СХПТБ. При отсутствии информации рекомендуется обратиться в раздел по обезболивающим препаратам (раздел 5.2.2), в котором обсуждается большее количество лекарств. В сериях случаев и контролируемых исследованиях наблюдаются значительные различия в эффективности лечения, которые связаны с сильным эффектом плацебо или неточностями в публикациях. Кроме того, многофакторная природа состояний, например ППБС, может быть одной из причин неэффективности лечения в ряде крупных плацебоконтролируемых РКИ вследствие различных характеристик популяций [355]. Одной из стратегий повышения эффективности является стратификация фенотипов пациентов. В проспективных фенотипически направленных исследованиях ППБС показано статистически значимое улучшение симптомов и качества жизни [356]. При ППБС стратегии монотерапии могут быть неэффективными [357], поэтому в большинстве случаев необходимо проводить мультимодальное лечение, направленное на основные симптомы, но с учетом сопутствующих заболеваний. За последние 10 лет результаты РКИ позволили разработать стандарты и новые методы лечения.

5.2.1.1. Механизм действия

Ниже обсуждаются механизмы действия для каждого препарата в отдельности.

5.2.1.2. Сравнение препаратов, применяемых при синдромах тазовой боли

Первичный простатический болевой синдром (ППБС)

Противовоспалительные средства

В исследовании целекоксиба показано его превосходство над плацебо в отношении домена боли, качества жизни и общего показателя шкалы NIH-CPSI по сравнению с плацебо, но эффективность была ограничена длительностью терапии [358]. В метаанализ включены результаты двух исследований по нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) [269, 358] и одного – по преднизолону [359]. Вероятность эффективности противовоспалительных препаратов оказалась на 80% выше, чем у плацебо. В обновленном сетевом метаанализе с более строгими критериями включения по критериям эффективности, но более широким набором препаратов (включая гликозаминогликаны, фитотерапию и танезумаб) показано положительное влияние на общий показатель шкалы NIH-CPSI и хорошие показатели ответа. В целом противовоспалительные препараты имеют умеренную эффективность, но для ее подтверждения необходимо провести более крупные исследования, с учетом отдаленных побочных эффектов.

Альфа-блокаторы

Полученные в последние годы положительные результаты РКИ α -блокаторов, например теразозина [360, 361], алфузозина [362], доксазозина [363, 364], тамсулозина [365, 366] и силодозина [367], привели к широкому применению этих препаратов в лечении ППБС. Хотя в одном систематическом обзоре и метаанализе не выявлено эффективности α -блокаторов вследствие неоднородности исследований [368], в другом систематическом обзоре и сетевом метаанализе α -блокаторов [367] показано значительное улучшение общих показателей симптомов, боли, мочеиспускания и качества жизни. Кроме того, они превосходят плацебо по частоте благоприятных ответов (отношение риска (ОР) 1,4, 95% доверительный интервал (CI) 1,1–1,8, $p = 0,013$). Ответ на лечение с клинической точки зрения или значительное субъективное улучшение могут быть менее выражены, чем изменение среднего показателя симптомов. В целом α -блокаторы имеют умеренную, но статистически значимую эффективность. Возможно, это не относится к пациентам с длительно текущим ППБС [369]. Необходимо провести исследования, чтобы определить, позволяет ли повысить эффективность терапии более длительный курс или определенный вид фенотипически направленных стратегий (пациентам с ППБС и выраженными нарушениями мочеиспускания).

Антибактериальная терапия

Эмпирическая антибактериальная терапия широко применяется, поскольку на ее фоне улучшается состояние пациентов. При эффективности терапии ее следует проводить в течение 4–6 недель или даже дольше. К сожалению, бактериальный посев, количество лейкоцитов и уровень антител в простатспецифических образцах не позволяют прогнозировать эффективность антибактериальной терапии у пациентов с ППБС [370], а данные посева биоптатов предстательной железы не отличаются

от таковых у здоровых лиц [371]. В единственном плацебоконтролируемом РКИ хорошего качества оценивали антибактериальную терапию ципрофлоксацином (6 недель) [372], левофлоксацином (6 недель) [373] и тетрациклина гидрохлоридом (12 недель) [374]. Недавно опубликованы метаанализы исследований [367, 375]. Хотя в прямом метаанализе не показано статистически значимого различия по критериям эффективности, результаты сетевого метаанализа свидетельствуют о снижении показателей общих симптомов, боли, нарушений мочеиспускания и улучшении качества жизни по сравнению с плацебо. Кроме того, в сетевом метаанализе обнаружена более высокая эффективность комбинированной терапии антибиотиками и α -блокаторами. Несмотря на статистически значимое улучшение симптомов, антибактериальная терапия не повышает эффективность лечения [375]. Следует отметить, что эти исследования включали небольшое число пациентов, лечебный эффект был умеренным и в большинстве случаев статистически не значимым. Можно предположить, что у пациентов, которым помогала терапия, не были выявлены уропатогены. При неэффективности одного курса хинолонов или тетрациклина в течение более 6 недель необходимо предлагать другие варианты лечения. Кроме того, очень важно избегать ненужного применения антибиотиков, а также учитывать местные показатели резистентности. В этой связи следует соблюдать рекомендации ЕАУ по инфекциям в урологии [376].

Ингибиторы 5 α -редуктазы

Хотя в ряде небольших пилотных исследований ингибиторов 5 α -редуктазы показано, что финастерид улучшает мочеиспускание и снижает боль, в первом РКИ, опубликованном в рецензируемом журнале, не подтверждена его эффективность, хотя оно не имело достаточной статистической мощности [377]. В другом РКИ отмечалось превосходство финастерида над Со Пальметто в течение года, но в нем не было плацебо-контроля [378]. В 6-месячном плацебоконтролируемом исследовании показана статистически незначимая тенденция к более высокой эффективности финастерида, что, возможно, связано с недостаточной статистической мощностью [366]. В недавно опубликованном исследовании наблюдалось статистически значимое снижение показателей шкалы NIH-CPSI в подгруппе мужчин, включенных в исследование по снижению риска рака предстательной железы на фоне дутастерида по сравнению с плацебо [367]. К критериям включения относилось исходное наличие выраженных симптомов, напоминающих простатит ($n = 427$, возраст 50–75 лет, повышенный уровень ПСА). На основании данных литературы ингибиторы 5 α -редуктазы нельзя рекомендовать для всех пациентов с ППБС, хотя в подгруппе мужчин пожилого возраста и с повышенным уровнем ПСА отмечается снижение показателей шкал симптомов [367].

Фитотерапия

Фитотерапия основана на научных данных в области альтернативной медицины. В плацебоконтролируемом РКИ чернилтона с достаточной статистической мощностью показано клинически значимое улучшение симптомов в течение 12 недель у пациентов с воспалительной формой СХТБ (NIH категория IIIA) [379]. Эффективность преимущественно была связана с уменьшением выраженности боли. Другой экстракт пыльцы (DEPROX 500) позволяет уменьшить общую выраженность симптомов, боли и улучшить качество жизни по сравнению с ибупрофеном [380]. В РКИ, посвященном сравнению свечей с экстрактом пыльцы ($n=70$) и перорального ибупрофена ($n=71$) в течение 10 дней, клинически значимое улучшение симптомов сохранялось в течение 6 месяцев. Кроме того, в первой группе реже наблюдались нежелательные явления [381]. В систематическом обзоре и метаанализе, посвященных применению экстракта пыльцы для лечения СХТБ, показано статистически значимое улучшение общего показателя качества жизни [382]. По данным небольшого РКИ кверцетин, полифенольный биофлавоноид с доказанными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, повышает показатели шкалы NIH-CPSI [383]. Напротив, терапия Со Пальметто, чаще всего применяемого для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, не оказывала влияния на симптомы в течение года наблюдения [378]. В систематическом обзоре и метаанализе в группе фитотерапии отмечались более низкие показатели боли по сравнению с группой плацебо [367]. Кроме того, общая частота ответа в сетевом анализе была в пользу фитотерапии (ОР 1,6; 95 ДИ 1,1–1,6).

Прегабалин представляет собой противоэпилептический препарат, который одобрен для лечения нейропатической боли. В плацебоконтролируемом РКИ с достаточной статистической мощностью, которое было единственным включенным в Кокрейновский обзор [384], 6-недельная терапия прегабалином ($n = 218$) не превосходила по эффективности плацебо ($n = 106$) в снижении общего показателя шкалы NIH-CPSI [385].

Пентосан полисульфат представляет собой полусинтетический препарат, произведенный из гемицеллюлозы древесины бука. В одном исследовании при использовании высокой дозы для перорального приема (3 раза по 300 мг/сут) показано значительное улучшение показателя общей клинической оценки и качества жизни по сравнению с плацебо у мужчин с ППБС, что свидетельствует о возможной общей этиологии [386].

Миорелаксанты (диазепам, баклофен), как считается, эффективны при дисфункции сфинктера или спазме тазового дна/мышц промежности, но к настоящему времени не проведено достаточно исследований, чтобы подтвердить эти предположения. В РКИ показана эффективность тройной комбинации миорелаксанта (тиоколхикозида), противовоспалительного препарата (ибупрофена) и альфа-блокатора (доксазозина) у пациентов, не получавших лечения, но она не превосходила влияние монотерапии α -блокатором [364].

Ботулотоксин типа А применяют при ППБС по нерецептурным показаниям, но в систематическом обзоре найдено два РКИ и одно нерандомизированное сравнительное исследование, посвященное оценке введения ботулотоксина в предстательную железу (100-200 Ед) для лечения ППБС [387]. Во всех трех публикациях для оценки выраженности болевого синдрома использовали шкалу NIH-CPSI. Хотя в двух исследованиях описано статистически значимое уменьшение болевого синдрома, неполные данные и различия в дозе и методологии не позволяют установить суммарный эффект препарата. По результатам систематического обзора нельзя сделать какие-либо выводы.

В двух плацебоконтролируемых исследованиях с небольшой мощностью не показано положительного влияния зафирлукаста, антагониста лейкотриенов, и преднизона [359, 388]. Совсем недавно в плацебоконтролируемом исследовании IIa фазы танезумаба, рекомбинированного антитела к нейротрофину (медиатору боли, фактору роста нервной ткани), не показано его превосходства над плацебо [389], и его можно применять только в рамках клинических исследований.

Аллопуринол

В литературе недостаточно данных по эффективности аллопуринола при ППБС [390, 391].

Первичный мочепузырный болевой синдром (ПМБС)

Методы лечения ПМБС с доказанной эффективностью

Антигистаминные препараты

Тучные клетки могут играть роль в ПМБС. Гистамин является одной из субстанций, выделяемых тучными клетками. Антагонисты гистаминовых рецепторов используются для блокирования H1- [392] и H2-рецепторов [393] и имеют различную эффективность. В плацебоконтролируемом РКИ гидроксизина и пентосана полисульфата натрия не показано статистически значимых изменений [394].

Амитриптилин

Амитриптилин представляет собой трициклический антидепрессант. В ряде исследований показано улучшение симптомов ПМБС при пероральном приеме препарата [395]. Амитриптилин превосходит по эффективности плацебо в комбинации с поведенческой терапией [396]. Применение амитриптилина ограничено из-за сонливости, в связи с чем его иногда заменяют на нортриптилин.

Пентосан полисульфат натрия

Полусинтетический препарат, произведенный из гемицеллюлозы древесины бука. Он вызывает субъективное улучшение боли, urgency, учащенного мочеиспускания, но не влияет на ноктурию [397, 398]. Эффективность пентосана полисульфата натрия выше при ЗС типе, чем при неязвенной форме [399]. Она зависит не столько от дозы препарата, сколько от длительности лечения. Через 32 недели положительное влияние отмечалось примерно у половины пациентов. Эффективность комбинированного лечения составила 40% по сравнению с 13% в группе плацебо. У пациентов с недостаточным первичным ответом на пентосан полисульфат натрия эффективно дополнительное подкожное введение гепарина [400, 401].

Иммунодепрессанты

Азатиоприн позволяет снять болевой синдром и уменьшить частоту мочеиспусканий [402]. Первые результаты по использованию циклоспорина А [403] и метотрексата [404] показывают хороший

анальгетический эффект, но низкую эффективность в отношении ургентности и учащенного мочеиспускания. Кортикостероиды не рекомендуется применять для лечения ПМБС в связи с отсутствием научных публикаций.

Внутрипузырная терапия

Внутрипузырный путь введения необходим при низкой биодоступности препаратов при пероральном приеме, поскольку он позволяет создать высокую концентрацию в мочевом пузыре с небольшим числом системных побочных эффектов. Недостатки включают необходимость периодической катетеризации, которая может быть болезненной при ПМБС, связана с риском инфекции и имеет более высокую стоимость [405]

- **Местные анестетики**

В литературе представлены единичные публикации по эффективности внутрипузырного введения лидокаина при ПМБС [406, 407]. Подщелачивание лидокаина улучшает его фармакокинетические свойства [408]. Комбинация гепарина, лидокаина и бикарбоната натрия позволяет незамедлительно снять симптомы у 94% пациентов с сохранением эффекта в течение 2 недель в 80% случаев [409]. Внутрипузырные инстилляции щелочного раствора лидокаина или плацебо в течение 5 последовательных дней значительно облегчают симптомы на период до 1 месяца [410].

- **Гиалуроновая кислота и хондроитин сульфат**

Восстанавливают целостность слоя гликозаминогликанов (ГАГ). Несмотря на то что внутрипузырное введение ГАГ применяют в течение около 20 лет, большинство исследований были неконтролируемыми и включали небольшое число пациентов. В опубликованных работах имеются различия в классах препаратов, в том, являются ли они естественными компонентами слоя ГАГ, форме дозирования и концентрации. Хотя в РКИ получены хорошие результаты восстановления слоя ГАГ, в нем отсутствовала группа плацебо [411]. В метаанализе подтверждено отсутствие эффективности данного метода лечения. Следует отметить, что большая часть анализированных в обзоре исследований не были рандомизированными и включали небольшое число пациентов [412].

- **Внутрипузырное введение гепарина**

На фоне введения гепарина в течение 3 месяцев пациентам с ПМБС более чем в половине случаев отмечается улучшение симптомов, с сохранением эффекта после года лечения [413]. В исследовании Куо были включены женщины с синдромом ургентности/учащенного мочеиспускания и положительным калиевым тестом, которым вводили внутрипузырно гепарин в течение 3 месяцев. Частота симптоматического улучшения составила 80% [414]. В другом исследовании изучали комбинацию гепарина и стимуляции большеберцового нерва у пациентов с рефрактерным ПМБС. Результаты показали уменьшение частоты мочеиспускания, показателей боли и увеличение максимальной цистометрической емкости через 2 и 12 месяцев терапии [415].

- **Гипербарическая оксигенация**

В небольшой группе пациентов с ПМБС показана умеренная эффективность. Недостатки метода включают высокую стоимость, ограниченную доступность метода и большую длительность лечения [400].

Методы лечения ПМБС с ограниченной эффективностью

Циметидин

В литературе представлены ограниченные данные по краткосрочному улучшению симптомов ПМБС на фоне циметидина. Препарат превосходит плацебо через 3 месяца терапии в отношении показателей шкал симптомов, боли и ноктурии, хотя в слизистой мочевого пузыря не было гистологических изменений ни в одной из групп [416].

Простагландины

Мизопропрост является простагладином, который регулирует различные иммунологические каскады. После 3 месяцев терапии мизопропростом у 14 из 25 пациентов отмечалось симптоматическое улучшение, а в 12 случаях оно сохранялось в течение 6 месяцев [417]. Частота нежелательных явлений составила 64%.

L-аргинин

Пероральная терапия субстратом NO-синтазы L-аргинином позволяет уменьшить симптомы ПМБС [418, 419]. У пациентов с ПМБС повышен уровень NO [420]. Тем не менее другие авторы не показали симптоматического улучшения или изменения синтеза NO на фоне лечения [421, 422].

Оксибутирин является антихолинергическим препаратом, применяемым при гиперактивности детрузора. Внутрипузырное введение оксибутина в комбинации с тренировкой мочевого пузыря улучшает функциональную вместимость, объем при первом позыве и цистометрическую емкость [423]. Влияние препарата на болевой синдром не описано.

Дулоксетин (антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, зарегистрированный для лечения нейропатической боли) не оказывает влияния на симптомы ПМБС [424]. Его прием безопасен, но препарат имеет низкую переносимость из-за тошноты. На основании предварительных данных не рекомендуется использовать дулоксетин для лечения ПМБС.

Первичный мошоночный болевой синдром

Лечение первичного мошоночного болевого синдрома основано на принципах лечения хронических болевых синдромов, которые представлены в настоящих рекомендациях.

По данным серий наблюдений, при болевом синдроме после пластики паховой грыжи симптоматический эффект дает удаление поврежденного нерва [192, 425].

Если удастся добиться восстановления проходимости семявыносящих протоков, наблюдается устранение мошоночной боли после вазэктомии [426]. В проспективном РКИ показана эффективность импульсной радиочастотной стимуляции подвздошно-пахового и бедренно-полового нервов (80%), однако длительность наблюдения составила всего 3 месяца [427]. Роль эпидидимэктомии до конца не определена, но ее эффективность маловероятна, если на УЗИ не выявляется изменений структуры придатка [428].

Хроническая гинекологическая боль

Трудно сравнить различные виды препаратов с точки зрения эффективности и безопасности, поскольку они применяются по совершенно разным показаниям.

У гинекологических пациентов, у которых ХТБ не связана с известной патологией, сложно определить иную стратегию, кроме многопрофильного лечения хронической абдоминальной и тазовой боли. Результаты Кокрейновского обзора свидетельствуют о некоторой (умеренной) эффективности прогестагенов [347]. Хотя они оказывают положительное влияние, следует помнить об их побочных эффектах (самые частые из них – набор веса, вздутие живота), в результате которых часть пациентов отказываются от терапии. Кроме того, для купирования боли могут быть эффективны гонадотропины, включая гозерелин. Их эффективность по сравнению с прогестагенами остается минимальной. Следует отметить низкое качество данных, полученных в отдельных исследованиях [347]. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) связывается со специфическими рецепторами в клетках гипофиза. Продолжительная активация рецепторов ГнРГ приводит к их десенсибилизации и подавлению секреции гонадотропинов. Напротив, антагонисты ГнРГ конкурируют с ГнРГ за связь с рецепторами на клеточной мембране, ингибируют передачу сигнала ГнРГ и секрецию гонадотропинов, что может быть преимуществом в ряде клинических ситуаций, например для уменьшения размера миомы, при эндометриальном кровотечении и эндометриозе [429].

Болевой синдром мышц тазового дна, брюшной стенки и хроническая анальная боль

Ботулинический токсин типа А (тазовое дно)

Гиперактивность мышц тазового дна играет роль в ХТБ. Ботулотоксин используется в качестве миорелаксанта для уменьшения давления покоя в мышцах тазового дна, лобково-прямокишечной и лобково-копчиковой мышцах. В пилотном исследовании (n = 12) критерии включения зависели от результатов вагинальной манометрии и гиперактивности мышц тазового дна, определяемой как давление покоя во влагалище >40 см H₂O. Хотя показано улучшение симптомов диспареунии и дисменореи, препарат не оказывал влияния на тазовую боль, не связанную с менструальным циклом [430]. В систематическом обзоре, включавшем три РКИ, посвященных сравнению введению ботулотоксина и физиологического раствора в тазовое дно, не показано различий в интенсивности боли через 6 месяцев, несмотря на снижение давления мышц тазового дна [387].

Ботулинический токсин типа А вводится в триггерные точки. Он дороже лидокаина, но к настоящему времени не получено данных о его превосходстве по эффективности [431]. В литературных обзорах не показано положительного влияния инъекций ботулотоксина в триггерные точки [432].

Кроме того, ботулотоксин вводят на уровне сфинктера для улучшения функции мочеиспускания или дефекации. Расслабление сфинктера уретры позволяет устранить проблемы с мочевым пузырем и вторично снимает спазм. В когортном исследовании 13 пациентов с СХПТБ ботулотоксин вводили в наружный сфинктер уретры, и 11 больных отмечали субъективное уменьшение боли с 7,2 до 1,6 балла по ВАШ [433].

Интермиттирующий хронический первичный анальный болевой синдром

Из-за небольшой длительности обострений медикаментозная терапия и профилактика неэффективны. В РКИ пациентов с частыми симптомами и небольшой длительностью боли показано положительное влияние ингалируемых бета-2-адреномиметиков [434]. Другие варианты лечения включают топический дилтиазем и ботулотоксин типа А [435]. К настоящему времени сохраняются противоречия в отношении длительности боли при интермиттирующей хронической и хронической анальной боли. В РКИ часто используют разные определения, увеличивая допустимую длительность боли (с захватом хронической) для включения большего числа пациентов и более полной оценки действия препарата.

Абдоминальная боль, связанная с синдромом раздраженного кишечника

Линаклотид, агонист гуанилатциклазы С с минимальной абсорбцией, в дозе 290 мкг 1 р/сут статистически значимо уменьшает абдоминальную боль (48,9% по сравнению с 34,5% в группе плацебо) и проявления синдрома раздраженного кишечника с запорами после 26 недель лечения [436]. Наиболее частым нежелательным явлением в группе линаклотида была диарея (4,5%). Хотя известно о возможном влиянии на тазовую боль при ПМБС, его не изучали в этом исследовании.

В литературе представлены противоречивые данные по эффективности дельта-9-тетрагидроканнабинола при хронической абдоминальной боли. В исследовании II фазы не выявлено различий между дельта-9-тетрагидроканнабинолом в виде таблеток и плацебо во влиянии на показатели боли у пациентов с хронической абдоминальной болью [437].

5.2.2. Анальгетики

Если простые анальгетики не оказывают необходимого эффекта, показано использование нейропатических препаратов, а при их неэффективности пациентов следует направлять к специалистам центра, занимающегося лечением тазовой боли. ХТБ хорошо изучена и развивается вследствие различных механизмов, описанных в предыдущих главах.

Лечение требует холистического подхода с биологическим, психологическим и социальным компонентом. Лишь в небольшом количестве исследований оценивали эффективность препаратов именно у пациентов с СХПТБ [438], в связи с чем проведен более широкий анализ и требуется получить больше научных данных. Для удобства ниже приводится раздельное описание препаратов. Комбинированное лечение, как правило, более эффективно, чем монотерапия [439]. Кроме того, комбинации позволяют уменьшить дозу отдельных компонентов и тем самым минимизировать побочные эффекты. Целью назначения препаратов является улучшение качества жизни. Для ее оптимального достижения следует оценивать функциональное состояние и выраженность боли. Если использование препаратов не приносит эффекта, их необходимо отменять. К сожалению, неэффективность одного препарата не означает того, что ему можно найти альтернативу. Если эффективность ограничивается побочными эффектами, следует путем титрации подобрать наименьшую эффективную дозу. Иногда пациенты предпочитают более низкий анальгетический эффект, но с меньшим числом побочных эффектов.

5.2.2.1. Механизмы действия

Механизмы действия обсуждаются ниже для каждого препарата в отдельности.

5.2.2.2. Сравнение препаратов одной и разных групп в плане эффективности и безопасности Парацетамол (ацетаминофен)

Парацетамол является хорошо переносимым анальгетиком своего класса. Он обладает антипиретическим, анальгетическим эффектом с центральным механизмом действия [440]. Его, как правило, можно приобрести без назначения врача. В обзоре оспаривается его рутинное применение в качестве препарата первой линии, учитывая неубедительные данные по эффективности при многих

болевых синдромах, включая дисменорею [441]. Препарат не будет эффективным у всех пациентов, и при назначении парацетамола на длительный период необходимо оценивать индивидуальный ответ.

Нестероидные противовоспалительные средства

Эти препараты обладают противовоспалительным, антипиретическим и анальгетическим действием за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Они имеют периферическое действие, поэтому их применяют при состояниях, обусловленных периферическими или воспалительными механизмами. НПВС широко применяют при тазовой боли, и многие препараты относятся к не-рецептурным и, как правило, хорошо переносятся. В литературе не представлено убедительных данных о более высокой эффективности одного НПВС в сравнении с другими в лечении тазовой боли. К настоящему времени разработаны рекомендации по использованию НПВС и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Они превосходят парацетамол по числу побочных эффектов, которые включают диспепсию, головную боль и сонливость.

Эффективность НПВС в лечении ХТБ слабо доказана или не изучена, а их применение часто ограничено побочными эффектами. В случае тазовой боли, при которой воспалительный процесс, как считается, имеет важное значение, например дисменореи [442], НПВС превосходят по эффективности плацебо и парацетамол, но чаще вызывают побочные эффекты. Несмотря на частое применение НПВС у пациентов с тазовой болью, обусловленной центральными механизмами, включая эндометриоз [443], в литературе отсутствуют данные по их эффективности.

В клинической практике, если планируется использовать НПВС, их можно попробовать (уделяя внимание мерам предосторожности и противопоказаниям) и проанализировать улучшение функционального состояния и анальгетический эффект. Если он не достигнут или пациенты отказываются от приема из-за побочных эффектов, препараты необходимо отменять.

Нейромоделюляторы

Эти препараты представляют собой не просто анальгетики, но их используют для модулирования нейропатической боли или боли центрального генеза. Существует несколько классов часто используемых препаратов с доказанной эффективностью. Они принимаются на постоянной основе и имеют побочные эффекты, которые в ряде случаев ограничивают их применение. В Великобритании Национальный институт здоровья и клинического совершенства (NICE) провел анализ фармакологического лечения нейропатической боли [444]. Хотя не все препараты зарегистрированы для лечения боли, данные литературы свидетельствуют об их эффективности. Информация по лечению СХПТБ отсутствует, но опубликованы данные по другим синдромам. В настоящей главе большинство показаний не относятся к тазовой боли. Общим подходом в применении этих препаратов является титрация дозы между эффективностью и побочными эффектами. Цель лечения заключается в улучшении качества жизни, которое лучше всего оценивается по нарушению функционального состояния. Эти препараты часто применяют в комбинации, хотя в литературе нет сравнительных исследований различных препаратов или их комбинированного приема. Кроме того, ряд препаратов также используется для лечения специфических состояний. Ранняя диагностика нейропатической боли с помощью простых опросников позволяет прицельно назначить нейромоделюляторы [58].

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) имеют различные механизмы действия, но их использование часто ограничено побочными эффектами. ТЦА длительное время применяются для купирования боли, и они включены в Кокрейновский обзор [445], результаты которого свидетельствуют об их эффективности в лечении нейропатической боли. Самым часто применяемым препаратом является амитриптилин в дозе 10–75 мг/сут (иногда с повышением до 150 мг/сут). Доза титруется в зависимости от эффекта и нежелательных явлений, и ее можно принимать на ночь [444]. В качестве альтернативы можно использовать нортриптилин и имипрамин.

Другие антидепрессанты

Дулоксетин представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, зарегистрированный для лечения депрессии, стрессового недержания мочи и нейропатической боли. Кроме того, получены достаточно убедительные данные по его эффективности при диабетической нейропатии и фибромиалгии в дозе 60 мг/сут [446, 447]. Побочные эффекты встречаются часто и могут быть причиной отказа от приема.

Противосудорожные препараты

Противосудорожные препараты часто используются для лечения нейропатической боли. В литературе опубликованы исследования в общей популяции, но в ряде работ сделан акцент на тазовой боли. В систематических обзорах проводился анализ отдельных препаратов. Они входят в рекомендации NICE по лечению нейропатической боли [444].

Карбамазепин долгое время применяется при нейропатической боли. Хотя в литературе показана его эффективность [448], в исследованиях был короткий период наблюдения, а симптоматическое улучшение было невыраженным. Препарат имеет побочные эффекты, в том числе серьезные. Карбамазепин больше не является препаратом первой линии, поскольку доступны другие противосудорожные препараты, которые имеют меньше побочных эффектов.

Накапливаются данные о риске зависимости и неправильного употребления габапентиноидов [449]. Необходимо провести официальную оценку эффективности и побочных эффектов (болевого синдрома и качества жизни), чтобы определить наименьшую эффективную дозу в тех случаях, когда требуется длительная терапия.

Габапентин часто применяется для нейропатической боли, и его эффективность изучалась систематически [450, 451]. В литературе представлены убедительные данные по постгерпетической невралгии и диабетической нейропатии, несмотря на небольшое количество публикаций по второму показанию. В двойном слепом РКИ, посвященном СХПТБ у женщин без диагностированной патологии, не показано преимущества габапентина, несмотря на высокую частоту побочных эффектов [451].

Прегабалин представляет собой часто используемый нейромодулятор с хорошими показателями эффективности при ряде нейропатических состояний, но NNT варьирует в зависимости от состояния [452]. Требуемая доза составляет от 300 до 600 мг/сут. В литературе представлено недостаточно данных по центральной нейропатической боли. У ряда пациентов наблюдается умеренное или выраженное улучшение, но в большинстве случаев положительный эффект отсутствует, и необходимо отменять прием препарата. Для лечения нейропатической боли можно применять другие препараты, но правильнее, чтобы их назначали специалисты по купированию боли, обладающие опытом их использования. Показанием к ним является неэффективность стандартных препаратов. Как и все хорошие обезболивающие препараты, они применяются в рамках многопрофильного подхода к лечению боли.

Опиаты

Опиаты широко применяют для лечения хронической неонкологической боли. Появляется все больше данных о том, что роль опиатов в этой группе пациентов ограничена, но они могут быть эффективными у небольшого числа пациентов в низкой дозе при тщательном контроле [453]. При этом убедительно показан вред опиатов, который получил значительную профессиональную, публичную, политическую огласку и широко освещается в прессе. Опиаты эффективны при острой и онкологической боли, особенно в последний период жизни пациентов.

Больные часто перестают принимать пероральные опиаты из-за побочных эффектов или недостаточного анальгетического эффекта [454]. В литературе накапливаются данные по гипералгезии, связанной с приемом опиатов, – ситуация, в которой пациенты, принимающие препараты, парадоксально становятся более чувствительными к болевым стимулам [455]. В литературе представлено недостаточно данных по оптимальному методу снижения дозы опиатов с целью прекращения их приема или определения наименьшей эффективной дозы [456].

Опиаты необходимо применять только в комбинации с другими препаратами и после консультации специалиста, обладающего опытом их назначения. Считается, что кроме врача первичного звена в лечении должна принимать участие команда специалистов по купированию боли. Пациенты должны приходить для контроля, наблюдения и анализа эффективности лечения. Если боль сохраняется на фоне приема опиатов, их необходимо отменить даже при отсутствии альтернативы [455].

Риск нежелательных явлений значительно возрастает при использовании дозы выше 120 мг/сут в морфиновом эквиваленте [455], и в руководствах рекомендуется регулярно (не реже одного раза в год) проводить анализ пациентов, которые получают более 50 мг/сут в морфиновом эквиваленте, и привлекать специалистов по лечению боли при назначении дозы более 90 мг/сут в морфиновом эквиваленте [457].

В литературе представлены убедительные рекомендации по использованию опиатов в лечении боли с учетом их потенциальных рисков [455, 457]. Кроме того, доступна информация для пациентов в онлайн-режиме [455]. Opioids Aware представляет собой Интернет-ресурс для пациен-

тов и врачей, разработанный специалистами по купированию боли Королевского колледжа анестезиологов совместно с Министерством здравоохранения Англии с целью обеспечить более широкое применение опиатов для купирования боли: <https://fpm.ac.uk/opioids-aware>.

Каннабиноиды

В настоящее время наблюдается повышенный интерес и происходят изменения национальных рекомендаций по использованию каннабиноидов в медицинских целях. В литературе не представлено убедительных данных по эффективности каннабиноидов [458–460], поэтому необходимо провести хорошо спланированные исследования. В ближайшие годы, вероятно, появятся дополнительные рекомендации и исследования в этой области.

5.3. Хирургическое лечение

5.3.1. Нервная блокада

Нервная блокада для купирования боли обычно проводится специалистами по лечению боли в рамках более широкой программы лечения [461]. Она может играть диагностическую или терапевтическую роль. По этой теме написаны различные руководства, и врачи, проводящие блокады, должны обучаться на соответствующей группе больных, с определенными показаниями, рисками и преимуществами. Многие вмешательства требуют понимания и опыта применения методов визуализации для точного выполнения блокады. В ряде случаев диагностическую блокаду трудно интерпретировать из-за сложных механизмов, которые лежат в основе болезненного состояния или синдрома. Длительная, но ограниченная эффективность делает необходимым использование процедуры с более стойким эффектом (например, радиочастотной стимуляции). В литературе практически нет данных по применению этих методов при хронической неонкологической боли [462].

Невралгия срамного нерва

Инъекции играют две основные роли. Во-первых, введение местного анестетика и стероидных препаратов (или без них) в зону повреждения нерва обладает терапевтическим действием [463, 464]. Кроме того, инъекция имеет диагностическую ценность. К настоящему времени показано, что повреждение срамного нерва может происходить в нескольких локализациях. Дифференциальная блокада срамного нерва позволяет определить зону сдавления срамного нерва [260, 465–472].

Инфильтрация седалищной ости требует использования устройства для стимуляции/определения локализации нервов. При этом необходимо отмечать как двигательные (сокращения ануса), так и сенсорные точки. Анатомические точки можно локализовать при флюороскопии, КТ-наведении или при помощи УЗИ. Последний метод позволяет избежать ионизирующего излучения, а КТ-наведение требует значительного облучения. В настоящее время большинство анестезиологов, проводящих блокаду, возможно, чаще всего используют флюороскопию. При этом инфильтрацию срамного нерва в канале Алькока в основном проводят под КТ-наведением. Кроме инъекций вокруг срамного нерва, можно выполнить специфическую блокаду других тазовых нервов. Другим методом лечения является импульсная радиочастотная стимуляция [473]. В одной публикации показана эффективность импульсного радиочастотного повреждения при невралгии срамного нерва. Учитывая короткий период наблюдения, требуется провести дальнейшие исследования, чтобы точнее определить роль данного метода [474].

5.3.2. Нейромодуляция

Проводить нейромодуляцию при хронической тазовой боли может только соответствующий специалист. Эти методы применяются исключительно в рамках более широкой программы лечения и требуют динамического наблюдения. В литературе накапливается научная база и расширяются возможные методы лечения (стимуляция спинного мозга, крестцового сплетения, дорсально-ганглия или периферических нервов). Эти дорогие интервенционные методы показаны при неэффективности других видов лечения. По-прежнему неизвестно место нейромодуляции в лечении тазовой боли. Хотя публикуются результаты небольших серий или пилотных исследований, требуется более глубокое изучение вопроса [475]. Роль нейромодуляции в лечении гиперактивного мочевого пузыря и недержания кала намного лучше изучена, но ее место в лечении боли по-прежнему не определено. В двух систематических обзорах оценивали нейромодуляцию при СХТБ [476, 477]. Авторы обоих обзоров пришли к выводу, что нейромодуляция эффективна в уменьшении выраженности болевого синдрома и улучшении качества жизни у пациентов с СХТБ, однако исследования были низкого качества; кроме того, необходимо получить результаты отдаленного наблюдения.

Чрескожная электрическая стимуляция нервов (TENS)

Чрескожная электрическая стимуляция нервов представляет собой неинвазивный метод, применяемый при различных болевых синдромах. В систематическом обзоре найдено 12 исследований по TENS при СХТБ, включая четыре РКИ [476]. Во всех РКИ показано уменьшение интенсивности болевого синдрома у пациентов с дисменореей и СХПТБ. Кроме того, TENS эффективна при провоцируемой вестибулярной боли. Данные по улучшению качества жизни после TENS противоречивы. При использовании валидированных опросников не выявлено статистически значимых изменений, а в других исследованиях показана эффективность у больных с дисменореей и СХПТБ. Положительное влияние TENS может быть выраженным. В одном исследовании эффект сохранялся у 73% мужчин с СХПТБ в течение 43 месяцев, а в другой публикации показано стойкое и значительное уменьшение интенсивности провоцируемой вестибулярной боли через 10 месяцев после лечения. В исследованиях не описано нежелательных явлений. TENS представляется эффективным неинвазивным методом лечения пациентов с СХПТБ.

Чрескожная стимуляция большеберцового нерва

Чрескожная стимуляция большеберцового нерва представляет собой малоинвазивный метод лечения, который можно применять в амбулаторных условиях. В двух систематических обзорах показано, что данный метод эффективен в уменьшении выраженности болевого синдрома у пациентов с СХПТБ [476, 477]. В трех РКИ отмечалось статистически значимое улучшение показателя шкалы боли и качества жизни по данным валидированных опросников. Оценка нежелательных явлений проводилась не во всех исследованиях, но они встречались редко и имели легкую степень, включая временные болевые ощущения на месте аппликации и гематому.

Стимуляция крестцового нерва

Стимуляция крестцового нерва представляет собой инвазивный метод лечения, требующий седации или общей анестезии для имплантации устройства после пробной стимуляции. В систематическом обзоре найдено 10 исследований по стимуляции крестцового нерва при СХПТБ, включая ретроспективные серии наблюдений или проспективные когортные исследования. Не опубликовано ни одного РКИ. В среднем 69% пациентов выполнена имплантация устройства после пробной стимуляции (52–91%; описано не во всех публикациях). Во всех исследованиях показано уменьшение выраженности болевого синдрома, которое было статистически значимым в пяти публикациях. В двух из трех исследований, в которых оценивали качество жизни, отмечалось статистически значимое улучшение. При этом наблюдались сильные различия в частоте нежелательных явлений, от 0 до 50%. К осложнениям, не требующим ревизии, относятся боль, поломка устройства, раневая инфекция и серома. Частота повторной операции варьировала от 11 до 50%. Показания включали миграцию проводов, системную инфекцию, интратекальную имплантацию, отсутствие эффекта и эрозию. В клинической практике необходимо правильно информировать пациента о необходимости периода пробной стимуляции и, несмотря на возможное уменьшение выраженности симптомов, необходимо его взвесить с клинически значимой частотой осложнений.

В систематическом обзоре 2018 г. найдено 14 исследований. Всего 403 пациентам выполнена чрескожная оценка нерва и/или первый этап крестцовой стимуляции. Постоянная стимуляция проводилась в 54,8% случаев, что соответствует ранее опубликованным результатам. У 170 пациентов причиной боли был интерстициальный цистит (42,2%). Для 210 больных опубликованы результаты ВАШ по интенсивности боли до и после стимуляции, свидетельствующие о статистически значимом улучшении показателей. Стимуляция крестцового нерва представляет собой перспективный метод лечения при рефрактерной хронической тазовой боли. Его эффективность оценивалась в исследованиях с уровнем доказательности IIb. Необходимо провести РКИ, чтобы сравнить стимуляцию крестцового нерва и другие методы лечения СХТБ, а также антеградный и ретроградный подходы [478].

Другие методики нейромодуляции

В систематических обзорах описаны другие методики нейромодуляции у пациентов с СХПТБ [476, 479]. К ним относятся интравагинальная электрическая стимуляция при СХПТБ, стимуляция срамного нерва при СХПТБ, стимуляция спинного мозга при невралгии срамного нерва, чрескожная стимуляция интерференционными токами при СРК, электрическая акупунктура при дисменорее и электрическая стимуляция/биологическая петля обратной связи и электромагнитная стимуляция у мужчин с СХПТБ. Хотя в этих публикациях описано уменьшение выражен-

ного болевого синдрома, следует отметить, что они в основном имели низкое качество, поэтому требуется провести дальнейшие исследования, чтобы можно было дать убедительные рекомендации. При глубоком эндометриозе нейромодуляция в комбинации с гормональной терапией имеет умеренную эффективность [480].

5.3.3. Операции

Первичный мочепузырный болевой синдром (ПМБС)

Гидродистензия

Хотя для лечения ПМБС часто проводят гидродистензию мочевого пузыря, научных доказательств ее эффективности практически нет. Она может быть частью диагностики, но играет ограниченную роль в лечении ПМБС.

Гидродистензия и ботулотоксин типа А

Ботулотоксин типа А обладает антиноцицептивным действием на афферентные пути мочевого пузыря, уменьшает выраженность симптомов и улучшает уродинамические показатели [481]. В исследовании сравнивали гидродистензию и ее комбинацию с внутривезикулярным введением ботулотоксина типа А [482]. У всех пациентов наблюдалось симптоматическое улучшение, но в группе монотерапии через 1 месяц у 70% пациентов вновь появились симптомы, а в группе комбинированного лечения через 3 месяца отмечалось улучшение показателей ВАШ, функциональных и цистометрических параметров. Инъекции ботулотоксина в зону треугольника являются эффективными и имеют длительный эффект, поскольку у 87% больных сохранялась положительная динамика через 3 месяца [483]. Более чем у 50% пациентов сохранялось улучшение через 9 месяцев после первого введения. В случае повторного лечения результаты были сопоставимы. Авторы пришли к выводу, что этот метод безопасен, эффективен и его можно проводить повторно. Нежелательные явления при введении ботулотоксина типа А при интерстициальном цистите/ПМБС встречаются значительно реже, чем при гиперактивном мочевом пузыре, особенно в отношении объема остаточной мочи и снижения эффективности мочеиспускания [484]. В РКИ подтверждена эффективность введения ботулотоксина типа А, в том числе при длительном наблюдении [485–488], но в систематическом обзоре авторы не смогли установить общее уменьшение болевого синдрома [387]. В литературе представлены противоречивые результаты, не позволяющие дать четкие рекомендации по применению ботулотоксина типа А при ПМБС. Тем не менее, в рекомендациях Американской ассоциации урологов введение ботулотоксина рассматривают в качестве уже 4-й линии терапии [489].

Появляются публикации по внутривезикулярному введению плазмы, обогащенной тромбоцитами. В проспективном исследовании показано, что у пациентов с глобальной оценкой ответа >2 эффективность через 1 и 3 месяца после 4-х введений составила 70,6% и 76,7% соответственно. Кроме того, наблюдалось снижение показателя ВАШ, учащенного мочеиспускания и ноктурии (для всех $p < 0,05$). Необходимо провести дополнительные исследования для подтверждения этих данных [490].

Трансуретральная резекция, коагуляция и лазерное лечение

Эндоурологическое разрушение ткани мочевого пузыря проводится с целью удаления изменений уротелия, преимущественно язв Гуннера. С 1970-х гг. описана эффективность резекции и фульгурации в устранении симптомов, с сохранением эффекта, как правило, более 3 лет [491–493]. Кроме того, трансуретральная лазерная абляция позволяет купировать боль и urgenность на длительное время [494].

Открытое хирургическое лечение ПМБС

ПМБС представляет собой доброкачественное состояние, которое не укорачивает жизнь, в связи с чем хирургические вмешательства стоят на последнем месте в алгоритме лечения. В литературе нет данных о том, что оно устраняет боль. Хирургическое лечение рефрактерных форм ПМБС является последним шансом для пациентов с конечной стадией заболевания. Перед объемными вмешательствами проводится тщательное предоперационное обследование, с акцентом на определении локализации и подтипа заболевания. При рассмотрении хирургического лечения мы рекомендуем направлять пациента в специализированные центры по лечению СХПТБ, где оказывается многопрофильная помощь.

Чаще всего применяют четыре метода.

1. Деривация мочи без цистэктомии выполняется для уменьшения длительности и сложности операции, однако это не избавляет от риска осложнений, связанных с сохранением мочевого пузыря. В литературе практически нет данных о том, что при сохранении патологической ткани у пациентов с ПМБС наблюдается устранение симптомов [103, 495].
2. Супратригональная цистэктомия с последующей аугментацией мочевого пузыря представляет собой наиболее привлекательный метод с сохранением удержания мочи, особенно у пациентов молодого возраста [496]. Для аугментации треугольника можно использовать различные сегменты кишечника [497–499]. После ортотопического замещения мочевого пузыря опорожнение может быть неполным, вследствие чего требуется периодическая самокатетеризация. В исследовании женщин, перенесших цистэктомию с созданием ортотопического подвздошно-кишечного резервуара, показано купирование болевого синдрома во всех случаях и улучшение сексуальной функции у сексуально активных пациенток [500]. Кроме того, описано наступление беременности после илеоцистопластики с последующим выполнением кесарева сечения через нижний маточный сегмент [501].
3. Субтригональная цистэктомия. Субтригональная резекция имеет потенциал к удалению треугольника как возможной локализации заболевания ценой необходимости реимплантации мочеточников. Патология треугольника описана у 50% пациентов и считается причиной неэффективного лечения при его сохранении [502], особенно у больных с неязвенной формой [503, 504]. Тем не менее в одном из исследований показано, что после супратригональной резекции ни у одного из пациентов не было симптомов по сравнению с 18% больных после субтригональной цистэктомии. Нарушение мочеиспускания чаще всего возникает после тригональной резекции, и пациенты, которым планируется аугментация и в особенности замещение мочевого пузыря, должны быть способны и согласны выполнять самокатетеризацию [505].
4. Цистэктомия с формированием подвздошного кондуита показана при рецидиве боли у пациентов с ПМБС после аугментации мочевого пузыря или формирования континентного пауча после энтероцистопластики или континентной деривации мочи. В таких случаях рекомендуется выполнять ретубуляризацию ранее использованного сегмента кишки для формирования кондуита [506].

Первичный простатический болевой синдром (ППБС)

В литературе отсутствуют данные по хирургическому лечению пациентов с ХТБ, включая трансуретральное рассечение шейки мочевого пузыря, радикальную трансуретральную резекцию предстательной железы или, в особенности, радикальную простатэктомию. Недавно в крупном китайском РКИ сравнивали комбинацию крутового иссечения крайней плоти и тройной пероральной терапии (ципрофлоксацин, ибупрофен, тамсулозин) с пероральной терапией без операции у пациентов с ППБС ($n = 774$) [507]. Авторы предположили наличие иммунологического взаимодействия через патогенные антигенпрезентирующие клетки в крайней плоти и CD4+ Т-клетки, которые вызывают аутоиммунный ответ в предстательной железе. Результаты показывают улучшение общего показателя шкалы NIH-CPSI и отдельных доменов через 12 недель. Однако, несмотря на крупную когорту, результаты исследования ставятся под сомнение вследствие слабой теоретической основы и потенциально сильного эффекта плацебо, который отсутствовал в контрольной группе. Кроме того, не описано отдаленных результатов. Прежде чем дать рекомендации, необходимо независимо подтвердить полученные данные и наличие стойкого лечебного эффекта.

Первичный тестикулярный болевой синдром

Пациентам с тестикулярной болью можно выполнить микрохирургическую денервацию семенного канатика. При отдаленном наблюдении мужчин с положительным результатом блокады семенного канатика получены хорошие результаты денервации [508, 509].

Хронический первичный анальный и абдоминальный болевой синдром

При хроническом первичном анальном болевом синдроме после операций с использованием апартатного шва, например геморроидопексии (РРН) или трансанальной резекции прямой кишки (STARR), эффективно иссечение рубцов в области линии степлирования, согласно результатам исследования 21 последовательного пациента. Болевой синдром уменьшился в 85,7% случаев [510]. Эффективность операции выше при раннем иссечении рубцов (до 3–6 месяцев после появления болевого синдрома). Тем не менее показания к висцеролизу для купирования хронической боли

после лапаротомии/лапароскопии, проведенных по поводу различной патологии брюшной полости и малого таза, по-прежнему обсуждаются. Висцеролиз повышает риск осложнений, дополнительных вмешательств и расходы на лечение по сравнению с одной лапароскопией [511].

Первичный уретральный болевой синдром

В настоящее время нельзя дать рекомендации по специфическому лечению. Оказание помощи должно быть многопрофильным и мультимодальным [512]. Специфическим методом является лазерная терапия зоны треугольника. В исследовании, в котором сравнивали две формы лазера, получены хорошие результаты, но в нем не использовалась плацебо-терапия [513]. Большинство публикаций по лечению уретрального болевого синдрома подготовлены психологами [167].

Подозрение на спайки брюшной полости

Не достигнуто консенсуса о том, следует ли проводить висцеролиз у гинекологических пациентов с ХТБ и подозрением на спайки для уменьшения боли [514].

Объемные операции при эндометриозе являются затруднительными и по-прежнему остаются противоречивыми, поскольку проводилось как минимум одно РКИ, в котором не показано уменьшения боли после раннего удаления обширного эндометриоза по сравнению с диагностической операцией [272, 515]. Разрабатываются лечебные алгоритмы с использованием многопрофильного подхода, хотя ни для одного из них не подтверждена клиническая эффективность [516]. У пациенток с аденомиозом единственным радикальным методом является гистерэктомия, но в ряде случаев эффективна гормональная терапия и анальгетики (см. раздел 5.2.2).

Невралгия срамного нерва и хирургическое лечение

Стандартным подходом является декомпрессия сдавленного рубцами или поврежденного нерва, которая применима при патологии срамного нерва, аналогично со всеми другими нервами. Существует ряд методов, оптимальный выбор зависит от характера патологии. Самым традиционным доступом является трансклютеальный, но в качестве альтернативы можно использовать промежностный доступ, особенно если повреждение нерва связано с операциями на малом тазу [198, 260, 517–520]. К настоящему времени проводилось только одно РКИ [519]. Его результаты свидетельствуют о том, что при длительности боли <6 лет улучшение после хирургического лечения наблюдается у 66% пациентов (по сравнению с 40% при длительности боли >6 лет). Декомпрессия эффективна не во всех случаях. При обсуждении с пациентами хирургического лечения, при условии точного диагноза, они в большинстве случаев соглашались на операцию, но у многих из них сохраняются симптомы, которые требуют дальнейшего лечения.

Хроническая тазовая боль и синтетические сетки для коррекции пролапса органов малого таза и недержания мочи

Удаление синтетической сетки является сложным вмешательством [521]. В каждом случае требуется индивидуальный подход в зависимости от типа сетки и характера осложнений [522]. Сложность операции часто обусловлена необходимостью удаления плотной рубцовой ткани, хирургической реконструкции уретры и мочевого пузыря и повторным образованием воспаленной слизистой влагалища [523]. Такие операции требуют большого опыта и зачастую проводятся в рамках многопрофильных высокоспециализированных учреждений. Возможные осложнения хирургического удаления сеток включают кровотечение, инфекцию, повреждение соседних органов, а также симптомы нарушенного мочеиспускания, хроническую боль и рецидив стрессового недержания мочи [524].

Хотя удаление сетки представляет технические сложности, в целом оно достаточно эффективно, в том числе при длительном наблюдении и у пациентов с хронической болью [525]. Тем не менее отдаленные последствия удаления сеток могут включать не только хроническую персистирующую боль, но также аутоиммунный ответ и сложные нейропатии в области таза и нижних конечностей [526, 527]. В части случаев для лечения боли эффективен многопрофильный подход [528]. Иногда для коррекции резидуальных симптомов может потребоваться консультация иммунолога, ревматолога или других специалистов, в зависимости от симптомов.

Альтернативные методы коррекции пролапса органов малого таза и недержания мочи зависят от выраженности симптомов. Они включают поведенческую терапию, физиотерапию (при стрессовом недержании мочи и 1–2-й степени пролапса матки и влагалища) и классические хирургические вмешательства. В исследованиях показано, что более чем 70% женщин, направленных на физиотерапию для коррекции стрессового недержания мочи, не требуется хирургического

лечения [529]. Таким образом, многие специалисты вначале используют консервативные методы, а при их неэффективности рассматривают вопрос о хирургическом вмешательстве. В настоящее время врачи стали повторно обучаться классическим операциям, которые применялись до появления синтетических сеток, например кольпосуспензии по Берчу и установке аутологичных слингов, а также традиционным методам коррекции пролапса матки и влагалища, включая вагинальную гистерэктомию, крестцово-остистую кольпосуспензию и фасциальную пластику при пролапсе стенок влагалища.

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации: лечение

5.4.1. Лечение первичного простатического болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
Фенотипически направленный подход повышает эффективность лечения	3
Альфа-блокаторы имеют умеренную эффективность в улучшении показателей боли, нарушений мочеиспускания и качества жизни при ППБС	1a
Антибактериальная терапия имеет умеренную эффективность в улучшении показателей боли, нарушений мочеиспускания и качества жизни при ППБС	1a
НПВС имеют умеренную эффективность при ППБС	1a
Фитотерапия эффективна в лечении боли и оказывает общее благоприятное влияние при ППБС	1a
Пентосан полисульфат улучшает показатели общей глобальной оценки и качества жизни при ППБС	1b
В литературе недостаточно данных по эффективности миорелаксантов при ППБС	2b
Прегабалин неэффективен в лечении ППБС	1b
Инъекции ботулотоксина типа А в тазовое дно оказывают слабое влияние при ППБС	2b
Акупунктура превосходит плацебо-терапию в уменьшении выраженности симптомов и улучшении качества жизни	1a
Электростимуляция заднего большеберцового нерва может быть эффективной в лечении ППБС	1b
При краткосрочном наблюдении дистанционная ударно-волновая терапия, возможно, эффективна	1b
Опубликовано недостаточно данных по эффективности других методов хирургического лечения при ППБС, включая трансуретральную резекцию шейки мочевого пузыря, трансуретральную резекцию предстательной железы или радикальную простатэктомию	3
Когнитивная поведенческая терапия, разработанная для ППБС, позволяет уменьшить боль и улучшить качество жизни	3

Рекомендации	СР
При ППБС показано мультимодальное и фенотипически направленное лечение	Слабая
При длительности симптомов ППБС менее года антибактериальная терапия (хинолоны или тетрациклины) показана пациентам, которые не получали лечения, в течение минимум 6 недель	Сильная
Пациентам с длительностью ППБС менее года рекомендуется назначать α-блокаторы	Сильная
При ППБС показаны высокие дозы пентосана полисульфата	Слабая
При ППБС показана акупунктура	Сильная
При ППБС показаны НПВС, но следует учитывать отдаленные побочные эффекты	Слабая

5.4.2. Лечение первичного мочепузырного болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
Эффективность длительной терапии кортикостероидами не изучена	3
Получены ограниченные данные по эффективности циметидина при ПМБС	2b
Амитриптилин эффективен в лечении боли и связанных с ней симптомов при ПМБС	1b
Пероральный пентосан полисульфат натрия эффективен в лечении боли и связанных с ней симптомов при ПМБС	1a
Пероральный пентосан полисульфат натрия в комбинации с подкожным введением гепарина эффективен в лечении боли и связанных с ней симптомов при ПМБС, особенно у пациентов, у которых недостаточно эффективна монотерапия пентосаном полисульфатом натрия	1b
Внутрипузырное введение лидокаина в комбинации с бикарбонатом натрия обладает краткосрочной эффективностью	1b
Ограниченные данные свидетельствуют об эффективности внутрипузырного введения пентосана полисульфата натрия, который обладает синергетическим действием с пероральной терапией	1b
Получены ограниченные данные по эффективности внутрипузырного введения гепарина	3
Внутрипузырное введение хондроитин сульфата эффективно	2b

Получено недостаточно данных по эффективности гидродистензии в качестве метода лечения	3
Комбинация гидродистензии и ботулотоксина типа А превосходит по эффективности гидродистензию в режиме монотерапии	1b
При ПМБС неэффективна внутривульварная БЦЖ-терапия	1b
При ПМБС 3С типа эффективна трансуретральная резекция (коагуляция и лазерная)	3
Сакральная нейромодуляция эффективна в лечении ПМБС	3
Стимуляция срамного нерва превосходит сакральную нейромодуляцию по эффективности при ПМБС	1b
Избегание некоторых видов продуктов и напитков позволяет уменьшить выраженность симптомов	3
Цистэктомия не всегда эффективна в лечении ПМБС.	3

Рекомендации	СР
Для лечения ПМБС показана подтип- и фенотип-ориентированная терапия	Сильная
Наряду с пероральной терапией или более инвазивными методами лечения ПМБС показана мультимодальная поведенческая, физио- или психотерапия	Сильная
Необходимо проводить коррекцию диеты	Слабая
Для лечения ПМБС показан амитриптилин	Сильная
Для лечения ПМБС показан пероральный пентосан полисульфат натрия	Сильная
Пероральная терапия пентосаном полисульфатом показана в комбинации с подкожным введением гепарина, особенно при неэффективности монотерапии пентосаном полисульфатом	Слабая
Длительная пероральная терапия кортикостероидами не показана	Сильная
Перед более инвазивными вмешательствами показана внутривульварная терапия гиалуроновой кислотой или хондроитин сульфатом	Слабая
Перед более инвазивными вмешательствами показана внутривульварная терапия лидокаином в комбинации с бикарбонатом натрия	Слабая
Перед более инвазивными вмешательствами предлагайте внутривульварное введение гепарина в виде монотерапии или в рамках комбинированного лечения	Слабая
Гидродистензия мочевого пузыря не показана для лечения ПМБС	Слабая
При неэффективности внутривульварных инстилляций показано подслизистое введение ботулотоксина типа А в комбинации с гидродистензией	Сильная
Перед более инвазивными вмешательствами показана нейромодуляция	Слабая
Все аблативные методы являются последним вариантом терапии и должны проводиться хирургами, обладающими опытом в лечении ПМБС, после многопрофильной оценки, включая лечение боли	Сильная
Только при ПМБС 3С типа показана трансуретральная резекция (или коагуляция, или лазерная хирургия) измененной слизистой мочевого пузыря	Сильная

5.4.3. Лечение первичного мошоночного болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
При первичном мошоночном болевом синдроме эффективна микрохирургическая денервация семенного канатика.	2b
При поствазэктомической боли эффективна вазовазостомия	2b

Рекомендации	СР
При консультировании пациентов перед вазэктомией информируйте их о риске появления боли	Сильная
Для снижения риска мошоночной боли рекомендуется выполнять грыжепластику открытым, а не лапароскопическим доступом	Сильная
Если при мошоночной боли эффективна блокада семенного канатика, таким пациентам показана микрохирургическая денервация семенного канатика	Слабая

5.4.4. Лечение первичного уретрального болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
Отсутствует специфическое лечение уретрального болевого синдрома	4

5.4.5. Лечение гинекологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	УД
При эндометриозе эффективна фармакотерапия и хирургические вмешательства	1b
Психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия или поддерживающая психотерапия) позволяет уменьшить выраженность боли и улучшить сексуальную функцию и эмоциональное состояние при синдроме вагинальной и вульварной боли	1b
При всех других гинекологических состояниях (включая дисменорею, акушерские травмы, пролапс тазовых органов, установку синтетических сеток в анамнезе и гинекологические раки) эффективна фармакотерапия	3
При всех других гинекологических состояниях (включая дисменорею, акушерские травмы, пролапс тазовых органов, установку синтетических слингов в анамнезе и гинекологические раки) эффективно хирургическое лечение	2

Рекомендации	СР
При хорошо диагностированной патологии необходимо привлекать гинекологов к проведению таких методов лечения, как гормональная терапия или хирургические вмешательства	Сильная
Для купирования боли при хронических заболеваниях показан многопрофильный подход	Сильная
Всех пациенток, у которых развились осложнения после установки синтетических сеток, необходимо направлять для многопрофильного оказания помощи (включая специалистов по медицине боли и хирургическому лечению)	Сильная

5.4.6. Лечение первичного аноректального болевого синдрома

Резюме по данным литературы по функциональной аноректальной боли	УД
Биологическая петля обратной связи является предпочтительным методом лечения хронического анального болевого синдрома	1a
Электрогальваническая стимуляция уступает по эффективности биологической петле обратной связи	1b
При анальной боли эффективно введение ботулинического токсина	1b
При анальной боли эффективна чрескожная электростимуляция большеберцового нерва	3
При анальной боли эффективна сакральная нейромодуляция	3
При интермиттирующем хроническом анальном болевом синдроме эффективны ингаляции сальбутамолом	3

Рекомендации по функциональной аноректальной боли	СР
Пациентам с хронической анальной болью показана биологическая петля обратной связи	Сильная
При хроническом анальном болевом синдроме показано введение ботулинического токсина типа А и электрогальваническая стимуляция	Сильная
При хроническом анальном болевом синдроме показана чрескожная электростимуляция большеберцового нерва	Слабая
При хроническом анальном болевом синдроме показана сакральная нейромодуляция	Слабая
При интермиттирующем хроническом анальном болевом синдроме показаны ингаляции с сальбутамолом	Слабая

5.4.7. Лечение невралгии срамного нерва

Резюме по данным литературы	УД
Существуют различные варианты лечения с разным уровнем доказательности	3

Рекомендации	СР
Рекомендации по лечению нейропатической боли хорошо разработаны. В таких случаях необходимо использовать стандартные подходы	Сильная

5.4.8. Лечение сексологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	УД
Физиотерапия мышц тазового дна позволяет устранить боль и уменьшить сексуальную дисфункцию	2b

Рекомендации	СР
Для лечения сексуальной дисфункции пациентам и их партнерам показаны поведенческие стратегии	Слабая
Для улучшения качества жизни и сексуальной функции показана тренировка мышц тазового дна	Слабая

5.4.9. Лечение психологических аспектов хронической тазовой боли

Рекомендации	СР
При ХТБ, сопровождающейся выраженным психологическим дистрессом, показано сфокусированное психологическое лечение	Сильная

5.4.10. Лечение дисфункции тазового дна

Резюме по данным литературы	УД
Миофасциальная терапия эффективна при дисфункции тазового дна	1b
Биологическая петля обратной связи повышает эффективность миофасциальной терапии	1a

Рекомендации	СР
Миофасциальная терапия является первой линией терапии	Слабая
Пациентам с анальной болью, связанной с гиперактивностью тазового дна, показана биологическая петля обратной связи в качестве дополнения к физическим упражнениям	Сильная

5.4.11. Применение опиатов при хронической/неострой урогенитальной боли

Рекомендации	СР
Опиаты и другие препараты, вызывающие привыкание/зависимость, следует назначать только после многопрофильного обследования и только при неэффективности всех других вариантов лечения	Сильная
Решение о длительном применении опиатной терапии принимается специально обученным специалистом совместно с другими врачами после обсуждения с пациентом и семейным врачом	Сильная
При наличии в анамнезе или подозрении на прием запрещенных препаратов необходимо привлекать психиатра или психолога, занимающихся лечением боли и наркотической зависимости	Сильная

6. Оценка результатов лечения

6.1. Оценка лечения

Для пациентов с хронической висцеральной болью посещение врача имеет важное значение, поскольку они могут задать вопросы, спросить, как проходит процесс лечения, и имеют время, чтобы пообщаться со специалистом, понимающим природу их боли. Первое посещение для оценки эффективности лечения проводится примерно через 6 недель. При внесении изменений определяется дата следующего визита.

6.1.1. Лечение неэффективно

6.1.1.1. Альтернативные варианты лечения

В случаях, когда после начала лечения не наблюдается достаточного эффекта, рекомендуется использовать альтернативные варианты. Вначале необходимо тщательно оценить соблюдение схемы лечения пациентом или специалистом, оказывающим помощь. Спросите пациентов, принимают ли они препараты по инструкции, имеются ли какие-либо побочные эффекты или изменение боли и функций. В ряде случаев помогает коррекция препарата или схемы дозирования. Другим важным моментом является изучение протоколов других специалистов, например физиотерапевта и психолога. Если лечение продолжено до конца, какое мнение у терапевта о наблюдаемых изменениях? В случаях, когда пациенты отказываются от лечения, необходимо спросить их о причинах. Проверьте, понимает ли пациент идею лечения, от которого он преждевременно отказывается.

6.1.1.2. Направление на следующий этап оказания помощи

Если пациенты и врачи приходят к выводу, что ни один из методов лечения не приносит необходимого эффекта, необходимо направить больного на следующий этап оказания помощи. К сожалению, терминология, используемая для описания природы и уровня специализации центров, предоставляющих специализированную помощь пациентам с висцеральной болью, не стандартизирована и отличается в разных странах. Такая ситуация не способствует раннему направлению пациентов. Рекомендуется консультировать больных в клиниках, в которых созданы многопрофильные команды, специализирующиеся на лечении тазовой боли. В таких центрах проводится анализ проведенных мероприятий и по возможности оказывается специализированная помощь.

6.1.1.3. Самолечение и совместное лечение

Пациентам, у которых развивается СХПТБ, при которой отсутствует специфическое лечение, приходится жить с болью. Им необходимо купировать боль, что подразумевает, что они должны справляться с влиянием боли на повседневную активность во всех аспектах жизни. В ряде случаев эффективны программы самопомощи. Кроме того, положительное влияние оказывает совместное оказание помощи, при котором специалист поддерживает стратегии самолечения. Вместе со специалистом пациент может оптимизировать и использовать стратегию лечения.

6.1.2. Лечение было эффективным

В случаях, когда лечение было эффективным, врач может уделить внимание профилактике рецидива. Если у пациента повторно появляется такая же боль, терапию можно начинать на ранней стадии с использованием стратегии самолечения, которую он узнал во время предыдущего курса. Это позволяет профилировать рецидив синдрома тазовой боли.

7. Литература

1. Fall, M., et al., EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain., In: EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Presented at the 18th EAU Annual Congress Madrid 2003. European Association of Urology: Arnhem. <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/?type=archive>
2. Fall, M., et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol, 2004. 46: 681. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15548433/>
3. Fall, M., et al., EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. In: EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Presented at the 18th EAU Annual Congress Barcelona 2010. EAU: Arnhem. <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/?type=archive>
4. Fall, M., et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol, 2010. 57: 35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733958/>
5. Engeler, D.S., et al. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. Eur Urol, 2013. 64: 431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684447/>
6. McMahon, S.B., et al. Visceral pain. Br J Anaesth, 1995. 75: 132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7577247/>
7. Shoskes, D.A., et al. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. Urology, 2009. 73: 538. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19118880/>
8. Magri, V., et al. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations. J Urol, 2010. 184: 2339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952019/>
9. W.H.O. International Classification of Diseases (11th Revision). 2018. <https://icd.who.int/en>
10. Aziz, Q., et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. Pain, 2019. 160: 69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586073/>
11. H user, W., et al. Taxonomies for chronic visceral pain. Pain, 2020. 161: 1129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032194/>
12. NICE, Chronic pain in over 16s: assessment and management guideline. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193/documents/draft-guideline>
13. Merskey, H., et al., Classification of Chronic Pain. 1994, Seattle. <https://www.iasp-pain.org/publications/free-ebooks/classification-of-chronic-pain-second-editionrevised/>

14. Afari, N., et al. A MAPP Network Case-control Study of Urological Chronic Pelvic Pain Compared With Nonurological Pain Conditions. *Clin J Pain*, 2020. 36: 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794439/>
15. Krieger, J.N., et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*, 1999. 282: 236.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10422990/>
16. van de Merwe, J.P., et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*, 2008. 53: 60.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17900797/>
17. Longstreth, G.F., et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2006. 130: 1480.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16678561/>
18. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
19. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/>
20. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015. 386: 743.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26063472/>
21. Ayorinde, A.A., et al. Chronic pelvic pain in women of reproductive and post-reproductive age: a population-based study. *Eur J Pain*, 2017. 21: 445.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634190/>
22. Choung, R.S., et al. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain: a population-based study. *J Clin Gastroenterol*, 2010. 44: 696.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20375730/>
23. Fenton, B.W. Measuring quality of life in chronic pelvic pain syndrome. *Exp Rev Obstet Gynecol*, 2010. 5: 115.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/eog.09.70>
24. Baranowski, A.P. Chronic pelvic pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009. 23: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19647692/>
25. Krieger, J., et al. Non-urological syndromes and severity of urological pain symptoms: Baseline evaluation of the national institutes of health multidisciplinary approach to pelvic pain study. *J Urol*, 2013. 1: e181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/71031385/>
26. Chuang, Y.C., et al. Increased risks of healthcare-seeking behaviors of anxiety, depression and insomnia among patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a nationwide populationbased study. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 275.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577231/>
27. Riedl, A., et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis. *J Psycho Res*, 2008. 64: 573.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501257/>
28. Savidge, C.J., et al. Psychological aspects of chronic pelvic pain. *J Psychosom Res*, 1997. 42: 433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9194016/>
29. Anda, R.F., et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006. 256: 174.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16311898/>
30. Raphael, K.G., et al. Childhood victimization and pain in adulthood: a prospective investigation. *Pain*, 2001. 92: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11323150/>
31. Tunitsky, E., et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in twin sisters. *J Urol*, 2012. 187: 148.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22088343/>
32. Vehof, J., et al. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain*, 2014. 155: 1562.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24879916/>
33. Dybowski, C., et al. Predictors of pain, urinary symptoms and quality of life in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS): A prospective 12-month follow-up study. *J Psychosom Res*, 2018. 112: 99.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097143/>
34. Roth, R.S., et al. Patient beliefs about pain diagnosis in chronic pelvic pain: relation to pain experience, mood and disability. *J Reprod Med*, 2011. 56: 123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21542529/>

35. Berman, S.M., et al. Reduced brainstem inhibition during anticipated pelvic visceral pain correlates with enhanced brain response to the visceral stimulus in women with irritable bowel syndrome. *J Neurosci*, 2008. 28: 349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18184777/>
36. Naliboff, B.D., et al. Clinical and Psychosocial Predictors of Urological Chronic Pelvic Pain Symptom Change in 1 Year: A Prospective Study from the MAPP Research Network. *J Urol*, 2017. 198: 848.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528930/>
37. Bajaj, P., et al. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain*, 2003. 4: 372.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14622679/>
38. Vincent, K., et al. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain*, 2011. 152: 1966.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21524851/>
39. Savidge, C.J., et al. Women's Perspectives on their Experiences of Chronic Pelvic Pain and Medical Care. *J Health Psychol*, 1998. 3: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22021346/>
40. Zondervan, K.T., et al. The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behaviour. *Br J Gen Pract*, 2001. 51: 541.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11462313/>
41. Price, J., et al. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study. *BJOG*, 2006. 113: 446.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16489938/>
42. Martin, C.E., et al. Catastrophizing: A predictor of persistent pain among women with endometriosis at 1 year. *Human Reprod*, 2011. 26: 3078.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900393/>
43. Riegel, B., et al. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men - A systematic review. *J Psycho Res*, 2014. 77: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25300538/>
44. Chung, S.D., et al. Association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and anxiety disorder: a population-based study. *PLoS ONE*, 2013. 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23691256/>
45. Latthe, P., et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*, 2006. 332: 749.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484239/>
46. Hilden, M., et al. A history of sexual abuse and health: a Nordic multicentre study. *BJOG*, 2004. 111: 1121.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15383115/>
47. McGowan, L., et al. Chronic pelvic pain: A meta-analytic review. *Psychol Health*, 1998. 13: 937.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08870449808407441>
48. Walker, E.A., et al. Psychiatric diagnoses and sexual victimization in women with chronic pelvic pain. *Psychosomatics*, 1995. 36: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7501783/>
49. Nickel, J.C., et al. Childhood sexual trauma in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a case control study. *Can Urol Assoc J*, 2011. 5: 410.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22154637/>
50. Schrepf, A., et al. Adverse Childhood Experiences and Symptoms of Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Research Network Study. *Ann Behav Med*, 2018. 52: 865.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212850/>
51. Paras, M.L., et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009. 302: 550.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19654389/>
52. Campbell, R., et al. Gynecological health impact of sexual assault. *Res Nurs Health*, 2006. 29: 399.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16977640/>
53. Hu, J.C., et al. The association of abuse and symptoms suggestive of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results from the Boston Area Community Health survey. *J Gen Intern Med*, 2007. 22: 1532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17763912/>
54. Linley, J.E., et al. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch*, 2010. 459: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20162302/>

55. Nickel, J.C., et al. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2010. 76: 799.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573386/>
56. Tripp, D.A., et al. Sexual functioning, catastrophizing, depression, and pain, as predictors of quality of life in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2009. 73: 987.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394494/>
57. Tripp, D.A., et al. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Pain*, 2006. 7: 697.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17018330/>
58. Whitaker, L.H., et al. An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain. *PLoS One*, 2016. 11: e0151950.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27046128/>
59. Kutch, J.J., et al. Altered resting state neuromotor connectivity in men with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: A MAPP: Research Network Neuroimaging Study. *Neuroimage Clin*, 2015. 8: 493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106574/>
60. Abrams, P., et al. A new classification is needed for pelvic pain syndromes--are existing terminologies of spurious diagnostic authority bad for patients? *J Urol*, 2006. 175: 1989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697782/>
61. Hanno, P., et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29: 191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025029/>
62. Yoon, B.I., et al. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. *Prostate Int*, 2013. 1: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24223408/>
63. Giamberardino, M.A., et al. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain*, 2010. 151: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638177/>
64. Pezet, S., et al. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*, 2006. 29: 507.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16776595/>
65. Cervero, F., et al. Understanding the signaling and transmission of visceral nociceptive events. *J Neurobiol*, 2004. 61: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15362152/>
66. Kobayashi, H., et al. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. 289: 13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24121693/>
67. Melzack, R., et al. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci*, 2001. 933: 157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12000018/>
68. Fulbright, R.K., et al. Functional MR imaging of regional brain activation associated with the affective experience of pain. *AJR Am J Roentgenol*, 2001. 177: 1205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11641204/>
69. Rygh, L.J., et al. Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. *Scand J Psychol*, 2002. 43: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12004953/>
70. Malykhina, A.P. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience*, 2007. 149: 660.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17920206/>
71. Sanford, M.T., et al. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*, 2017. 27: 268.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376513/>
72. Binik, Y.M. The DSM diagnostic criteria for dyspareunia. *Arch Sex Behav*, 2010. 39: 292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19830537/>
73. Bergeron, S., et al. Genital pain in women: Beyond interference with intercourse. *Pain*, 2011. 152: 1223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324589/>
74. Davis, S.N., et al. Sexual dysfunction and pelvic pain in men: a male sexual pain disorder? *J Sex Marital Ther*, 2009. 35: 182.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19360518/>
75. Leserman, J., et al. Identification of diagnostic subtypes of chronic pelvic pain and how subtypes differ in health status and trauma history. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 195: 554.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16769027/>
76. Meltzer-Brody, S., et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*, 2007. 109: 902.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400852/>

77. Iglesias-Rios, L., et al. Depression and Posttraumatic Stress Disorder Among Women with Vulvodynia: Evidence from the Population-Based Woman to Woman Health Study. *J Women's Health*, 2015. 24: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950702/>
78. Anderson, A.B., et al. Associations Between Penetration Cognitions, Genital Pain, and Sexual Wellbeing in Women with Provoked Vestibulodynia. *J Sex Med*, 2016. 13: 444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26853045/>
79. Roth, R.S., et al. Psychological factors and chronic pelvic pain in women: a comparative study with women with chronic migraine headaches. *Health Care Women Int*, 2011. 32: 746.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767098/>
80. Souza, P.P., et al. Qualitative research as the basis for a biopsychosocial approach to women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2011. 32: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21919820/>
81. Allaire, C., et al., History-taking, physical examination and psychological assessment. In: Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. Jarrell JF, Vilos GJ (editors). *J Obstet Gynaecol Can*, 2005. 27: 869.
82. Toye, F., et al. A meta-ethnography of patients' experiences of chronic pelvic pain: struggling to construct chronic pelvic pain as 'real'. *J Adv Nurs*, 2014. 70: 2713.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25081990/>
83. Dworkin, R.H., et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 2005. 113: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15621359/>
84. Awad, S.A., et al. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. *Br J Urol*, 1998. 81: 569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598629/>
85. Slocumb, J.C. Neurological factors in chronic pelvic pain: trigger points and the abdominal pelvic pain syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1984. 149: 536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6234807/>
86. Barry, M.J., et al. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. *BJU Int*, 2008. 101: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17868419/>
87. Roberts, R.O., et al. Low agreement between previous physician diagnosed prostatitis and national institutes of health chronic prostatitis symptom index pain measures. *J Urol*, 2004. 171: 279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665894/>
88. Krieger, J.N., et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents*, 2008. 31 Suppl 1: S85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164907/>
89. Mehik, A., et al. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. *BJU Int*, 2000. 86: 443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971269/>
90. Bade, J.J., et al. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol*, 1995. 154: 2035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7500452/>
91. Burkman, R.T. Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life. *J Reprod Med*, 2004. 49: 225.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15088860/>
92. Curhan, G.C., et al. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol*, 1999. 161: 549.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9915446/>
93. Held, P., et al., Interstitial Cystitis. In: Epidemiology of interstitial cystitis. Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, eds. 1990, Springer Verlag: London.
94. Jones, C., et al. Prevalence of interstitial cystitis in the United States. *Proc Am Urol Ass J Urol*, 1994. 151 (Suppl). [No abstract available].
95. Leppilahti, M., et al. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*, 2005. 174: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006902/>
96. Oravisto, K.J. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*, 1975. 64: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1137336/>
97. Parsons, C.L., et al. Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology*, 2004. 64: 866.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533465/>

98. Roberts, R.O., et al. Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. *BJU Int*, 2003. 91: 181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12581000/>
99. Temml, C., et al. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol*, 2007. 51: 803.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979286/>
100. Berry, S.H., et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*, 2011. 186: 540.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683389/>
101. Song, Y., et al. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn*, 2009. 28: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18671294/>
102. Koziol, J.A., et al. Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings. *J Urol*, 1996. 155: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490906/>
103. Messing, E.M., et al. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology*, 1978. 12: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/213864/>
104. Parsons, C. Interstitial cystitis: clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. *Neurourol Urodyn*, 1990. 9.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.1930090302>
105. Peeker, R., et al. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. *J Urol*, 2002. 167: 2470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992059/>
106. Mattox, T.F. Interstitial cystitis in adolescents and children: a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004. 17: 7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15010032/>
107. Berghuis, J.P., et al. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. *J Psychosom Res*, 1996. 41: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8971661/>
108. Lee, S.W., et al. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2008. 71: 79.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242370/>
109. Liang, C.Z., et al. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int*, 2004. 93: 568.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008731/>
110. Bartoletti, R., et al. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. *J Urol*, 2007. 178: 2411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17937946/>
111. Gonen, M., et al. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. *J Androl*, 2005. 26: 601.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16088036/>
112. Mehik, A., et al. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. *BJU Int*, 2001. 88: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11446842/>
113. Weidner, W., et al. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. *Andrologia*, 2008. 40: 105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18336460/>
114. van Ophoven, A., et al. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol*, 2006. 176: 1442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952654/>
115. Rosen, R.C., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 1997. 49: 822.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187685/>
116. Anderson, R.U., et al. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. *J Urol*, 2006. 176: 1534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952676/>
117. Trinchieri, A., et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl*, 2007. 79: 67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17695411/>

118. Zondervan, K.T., et al. The prevalence of chronic pelvic pain in women in the United Kingdom: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9442169/>
119. Grace, V., et al. Chronic pelvic pain in women in New Zealand: comparative well-being, comorbidity, and impact on work and other activities. *Health Care Women Int*, 2006. 27: 585.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16844672/>
120. Pitts, M.K., et al. Prevalence and correlates of three types of pelvic pain in a nationally representative sample of Australian women. *Med J Aust*, 2008. 189: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18673099/>
121. Verit, F.F., et al. The prevalence of sexual dysfunction and associated risk factors in women with chronic pelvic pain: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet*, 2006. 274: 297.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16705463/>
122. Florido, J., et al. Sexual behavior and findings on laparoscopy or laparotomy in women with severe chronic pelvic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008. 139: 233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18403089/>
123. Ambler, N., et al. Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain*, 2001. 17: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11444715/>
124. Loving, S., et al. Pelvic floor muscle dysfunctions are prevalent in female chronic pelvic pain: A cross-sectional population-based study. *Eur J Pain*, 2014. 18: 1259.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700500/>
125. Chiarioni, G., et al. Biofeedback is superior to electrogalvanic stimulation and massage for treatment of levator ani syndrome. *Gastroenterology*, 2010. 138: 1321.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20044997/>
126. Rao, S.S., et al. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil*, 2015. 27: 594.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25828100/>
127. Zermann, D., et al. Chronic prostatitis: a myofascial pain syndrome? *Infect Urol*, 1999. 12: 84. [No abstract available].
128. Shoskes, D.A., et al. Muscle tenderness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the chronic prostatitis cohort study. *J Urol*, 2008. 179: 556.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082223/>
129. Peters, K.M., et al. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2007. 70: 16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17656199/>
130. Reissing, E.D., et al. Pelvic floor muscle functioning in women with vulvar vestibulitis syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2005. 26: 107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16050536/>
131. Nickel, J.C., et al. Chronic Prostate Inflammation Predicts Symptom Progression in Patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain. *J Urol*, 2017. 198: 122.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089730/>
132. Nickel, J., et al. Management of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome who have failed traditional management. *Rev Urol*, 2007. 9: 63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17592539/>
133. Peters, K.M., et al. Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2009. 73: 258.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19036420/>
134. Rudick, C.N., et al. O-antigen modulates infection-induced pain states. *PLoS One*, 2012. 7: e41273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22899994/>
135. Richter, B., et al. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. *Histopathology*, 2010. 57: 371.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20840668/>
136. Dundore, P.A., et al. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. *J Urol*, 1996. 155: 885.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583599/>
137. Peeker, R., et al. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol*, 2000. 163: 1009.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10688040/>

138. Anderstrom, C.R., et al. Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. *Br J Urol*, 1989. 63: 270.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2702424/>
139. Johansson, S.L., et al. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol*, 1990. 143: 1118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2342171/>
140. Logadottir, Y.R., et al. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol*, 2004. 171: 1148.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767289/>
141. Lokeshwar, V.B., et al. Urinary uronate and sulfated glycosaminoglycan levels: markers for interstitial cystitis severity. *J Urol*, 2005. 174: 344.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947687/>
142. Parsons, C.L., et al. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). *J Urol*, 1991. 145: 732.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2005689/>
143. Parsons, C.L., et al. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. *J Urol*, 1987. 138: 513.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442417/>
144. Sanchez-Freire, V., et al. Acid-sensing channels in human bladder: expression, function and alterations during bladder pain syndrome. *J Urol*, 2011. 186: 1509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855903/>
145. Hang, L., et al. Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract. *J Urol*, 1998. 159: 2185.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598567/>
146. Parsons, C.L., et al. Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. *J Urol*, 2000. 164: 1381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10992419/>
147. Chelimsky, G., et al. Autonomic Testing in Women with Chronic Pelvic Pain. *J Urol*, 2016. 196: 429.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27026035/>
148. Charrua, A., et al. Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis? A clinical and experimental study. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24375689/>
149. Alagiri, M., et al. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology*, 1997. 49: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146002/>
150. Buffington, C.A. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *J Urol*, 2004. 172: 1242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15371816/>
151. Erickson, D.R., et al. Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 2001. 166: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11458068/>
152. Warren, J.W., et al. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome. *Urology*, 2009. 73: 52.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18995888/>
153. Weissman, M., et al. Interstitial Cystitis and Panic Disorder - A Potential Genetic Syndrome. *Arch Gen Psych*, 2004. 61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14993115/>
154. Warren, J.W., et al. Numbers and types of nonbladder syndromes as risk factors for interstitial cystitis/ painful bladder syndrome. *Urology*, 2011. 77: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295246/>
155. Peters, K.M., et al. Are ulcerative and nonulcerative interstitial cystitis/painful bladder syndrome 2 distinct diseases? A study of coexisting conditions. *Urology*, 2011. 78: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21703668/>
156. Rab, M., et al. Anatomic variability of the ilioinguinal and genitofemoral nerve: implications for the treatment of groin pain. *Plast Reconstr Surg*, 2001. 108: 1618.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711938/>
157. Eklund, A., et al. Chronic pain 5 years after randomized comparison of laparoscopic and Lichtenstein inguinal hernia repair. *Br J Surg*, 2010. 97: 600.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20186889/>
158. Nariculam, J., et al. A review of the efficacy of surgical treatment for and pathological changes in patients with chronic scrotal pain. *BJU Int*, 2007. 99: 1091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17244279/>

159. Manikandan, R., et al. Early and late morbidity after vasectomy: a comparison of chronic scrotal pain at 1 and 10 years. *BJU Int*, 2004. 93: 571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008732/>
160. Leslie, T.A., et al. The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. *BJU Int*, 2007. 100: 1330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17850378/>
161. Hallen, M., et al. Laparoscopic extraperitoneal inguinal hernia repair versus open mesh repair: longterm follow-up of a randomized controlled trial. *Surgery*, 2008. 143: 313.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18291251/>
162. Grant, A.M., et al. Five-year follow-up of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. *Br J Surg*, 2004. 91: 1570.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15515112/>
163. Alfieri, S., et al. Influence of preservation versus division of ilioinguinal, iliohypogastric, and genital nerves during open mesh herniorrhaphy: prospective multicentric study of chronic pain. *Ann Surg*, 2006. 243: 553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16552209/>
164. Rnk, K., et al. Role of orchiectomy in severe testicular pain after inguinal hernia surgery: audit of the Finnish Patient Insurance Centre. *Hernia*, 2015. 19: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23929499/>
165. Parsons, C.L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int*, 2011. 107: 370.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21176078/>
166. Parsons, C.L., et al. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. *Urology*, 2001. 57: 428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248610/>
167. Kaur, H., et al. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet Gynecol Surv*, 2007. 62: 348.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17425813/>
168. Gurel, H., et al. Urethral syndrome and associated risk factors related to obstetrics and gynecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999. 83: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10221602/>
169. Gornall, J. How mesh became a four letter word. *BMJ*, 2018. 363: k4137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305315/>
170. Heneghan, C., et al. Surgical mesh and patient safety. *BMJ*, 2018. 363: k4231.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305286/>
171. Nilsson, C.G. Creating a gold standard surgical procedure: the development and implementation of TVT. *Int Urogynecol J*, 2015. 26: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582086/>
172. Waltregny, D. TVT-O: a new gold standard surgical treatment of female stress urinary incontinence? *Eur Urol*, 2013. 63: 879.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352654/>
173. NICE. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. National Institute for Health and Care Excellence Guideline, 2019. NG123.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng123>
174. Hfner, K., et al. [Use of synthetic slings and mesh implants in the treatment of female stress urinary incontinence and prolapse : Statement of the Working Group on Urological Functional Diagnostics and Female Urology of the Academy of the German Society of Urology]. *Urologe A*, 2020. 59: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741004/>
175. Keltie, K., et al. Complications following vaginal mesh procedures for stress urinary incontinence: an 8 year study of 92,246 women. *Sci Rep*, 2017. 7: 12015.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28931856/>
176. Wang, C., et al. Synthetic mid-urethral sling complications: Evolution of presenting symptoms over time. *Neurourol Urodyn*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29464783/>
177. Vancailie, T., et al. Pain after vaginal prolapse repair surgery with mesh is a post-surgical neuropathy which needs to be treated - and can possibly be prevented in some cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29577243/>
178. Mellano, E.M., et al. The Role of Chronic Mesh Infection in Delayed-Onset Vaginal Mesh Complications or Recurrent Urinary Tract Infections: Results From Explanted Mesh Cultures. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2016. 22: 166.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26829350/>

179. Ubertaini, E.P., et al. Long-term outcomes of transvaginal mesh (TVM) In patients with pelvic organ prolapse: A 5-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018. 225: 90.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680466/>
180. Mateu Arrom, L., et al. Pelvic Organ Prolapse Repair with Mesh: Mid-Term Efficacy and Complications. *Urol Int*, 2018: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29874667/>
181. Khatri, G., et al. Diagnostic Evaluation of Chronic Pelvic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2017. 28: 477.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676360/>
182. Bendavid, R., et al. A mechanism of mesh-related post-herniorrhaphy neuralgia. *Hernia*, 2016. 20: 357.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26597872/>
183. Treede, R.D., et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 2015. 156: 1003.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25844555/>
184. Schug, S.A., et al. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Pain Rep*, 2017. 2: e627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392241/>
185. Strik, C., et al. Risk of Pain and Gastrointestinal Complaints at 6Months After Elective Abdominal Surgery. *J Pain*, 2019. 20: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107242/>
186. Bouman, E.A., et al. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. *Pain Pract*, 2014. 14: E76.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23758753/>
187. van den Beukel, B.A.W., et al. Analgesia in patients with adhesions-related chronic abdominal and pelvic pain after surgery: a systematic review. *Acta Chir Belg*, 2021: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33899669/>
188. Mala, T., et al. Abdominal Pain After Roux-En-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Scand J Surg*, 2018. 107: 277.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29739280/>
189. Alsulaimy, M., et al. The Utility of Diagnostic Laparoscopy in Post-Bariatric Surgery Patients with Chronic Abdominal Pain of Unknown Etiology. *Obes Surg*, 2017. 27: 1924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28229315/>
190. Han, C., et al. Incidence and risk factors of chronic pain following hysterectomy among Southern Jiangsu Chinese Women. *BMC Anesthesiol*, 2017. 17: 103.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800726/>
191. Behera, M., et al. Laparoscopic findings, histopathologic evaluation, and clinical outcomes in women with chronic pelvic pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2006. 13: 431.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16962527/>
192. Amid, P.K., et al. Surgical treatment of chronic groin and testicular pain after laparoscopic and open preperitoneal inguinal hernia repair. *J Am Coll Surg*, 2011. 213: 531.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784668/>
193. Hahn, L. Treatment of ilioinguinal nerve entrapment - a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011. 90: 955.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615360/>
194. Antolak, S.J., Jr., et al. Anatomical basis of chronic pelvic pain syndrome: the ischial spine and pudendal nerve entrapment. *Med Hypotheses*, 2002. 59: 349.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208168/>
195. Mahakkanukrauh, P., et al. Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament. *Clin Anat*, 2005. 18: 200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15768420/>
196. Labat, J.J., et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17828787/>
197. Robert, R., et al. Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve. *Surg Radiol Anat*, 1998. 20: 93.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9658526/>
198. Shafik, A. Pudendal canal syndrome as a cause of vulvodynia and its treatment by pudendal nerve decompression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998. 80: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9846672/>

199. Amarenco, G., et al. Electrophysiological analysis of pudendal neuropathy following traction. *Muscle Nerve*, 2001. 24: 116.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11150974/>
200. Goldet, R., et al. [Traction on the orthopedic table and pudendal nerve injury. Importance of electrophysiologic examination]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 1998. 84: 523.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9846326/>
201. Alevizon, S.J., et al. Sacrospinous colpopexy: management of postoperative pudendal nerve entrapment. *Obstet Gynecol*, 1996. 88: 713.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8841264/>
202. Fisher, H.W., et al. Nerve injury locations during retropubic sling procedures. *Int Urogynecol J*, 2011. 22: 439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060989/>
203. Moszkowicz, D., et al. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? *Colorectal Dis*, 2011. 13: 1326.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20718836/>
204. Ashton-Miller, J.A., et al. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. 1101: 266.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416924/>
205. Amarenco, G., et al. [Perineal neuropathy due to stretching and urinary incontinence. Physiopathology, diagnosis and therapeutic implications]. *Ann Urol (Paris)*, 1990. 24: 463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2176777/>
206. Fleming, M., et al. Sexuality and chronic pain. *J Sex Educ Sci Ther*, 2001. 26: 204.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01614576.2001.11074415>
207. Chen, X., et al. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on erectile function: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015. 10: e0141447.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509575/>
208. Jacobsen, S.J., et al. Frequency of sexual activity and prostatic health: fact or fairy tale? *Urology*, 2003. 61: 348.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12597946/>
209. Tripp, D.A., et al. Prevalence, symptom impact and predictors of chronic prostatitis-like symptoms in Canadian males aged 16-19 years. *BJU Int*, 2009. 103: 1080.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007369/>
210. Pereira, R., et al. Sexual Functioning and Cognitions During Sexual Activity in Men With Genital Pain: A Comparative Study. *J Sex Marital Ther*, 2016. 42: 602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26548315/>
211. Muller, A., et al. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Opin Urol*, 2005. 15: 404.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16205492/>
212. Smith, K.B., et al. Sexual and relationship functioning in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and their partners. *Arch Sex Behav*, 2007. 36: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17186130/>
213. Gunter, J. Chronic pelvic pain: an integrated approach to diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Surv*, 2003. 58: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12972837/>
214. Latthe, P., et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*, 2006. 6: 177.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16824213/>
215. Pearce, C., et al. A multidisciplinary approach to self care in chronic pelvic pain. *Br J Nurs*, 2007. 16: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17353816/>
216. ter Kuile, M.M., et al. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the role of anxiety and depression. *J Sex Med*, 2010. 7: 1901.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19678881/>
217. Collett, B.J., et al. A comparative study of women with chronic pelvic pain, chronic nonpelvic pain and those with no history of pain attending general practitioners. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9442168/>
218. McCabe, M.P., et al. Intercorrelations among general arousability, emerging and current sexual desire, and severity of sexual dysfunction in women. *Psychol Rep*, 1989. 65: 147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2780925/>
219. Flor, H., et al. The role of spouse reinforcement, perceived pain, and activity levels of chronic pain patients. *J Psychosom Res*, 1987. 31: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3585827/>

220. Paice, J. Sexuality and chronic pain. *Am J Nurs*, 2003. 103: 87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544064/>
221. Verit, F.F., et al. Validation of the female sexual function index in women with chronic pelvic pain. *J Sex Med*, 2007. 4: 1635.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888066/>
222. Maruta, T., et al. Chronic pain patients and spouses: marital and sexual adjustment. *Mayo Clin Proc*, 1981. 56: 307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7230895/>
223. Hetrick, D.C., et al. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. *J Urol*, 2003. 170: 828.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12913709/>
224. Clemens, J.Q., et al. Biofeedback, pelvic floor re-education, and bladder training for male chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2000. 56: 951.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113739/>
225. Ishigooka, M., et al. Similarity of distributions of spinal c-Fos and plasma extravasation after acute chemical irritation of the bladder and the prostate. *J Urol*, 2000. 164: 1751.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025764/>
226. Liao, C.H., et al. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome is associated with Irritable Bowel Syndrome: A Population-based Study. *Sci Rep*, 2016. 6: 26939.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27225866/>
227. Zondervan, K.T., et al. Prevalence and incidence of chronic pelvic pain in primary care: evidence from a national general practice database. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106: 1149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10549959/>
228. Drossman, D.A., et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*, 1993. 38: 1569.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8359066/>
229. Prior, A., et al. Gynaecological consultation in patients with the irritable bowel syndrome. *Gut*, 1989. 30: 996.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2759494/>
230. Longstreth, G.F., et al. Irritable bowel syndrome in women having diagnostic laparoscopy or hysterectomy. Relation to gynecologic features and outcome. *Dig Dis Sci*, 1990. 35: 1285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2145139/>
231. Sperber, A.D., et al. Development of abdominal pain and IBS following gynecological surgery: a prospective, controlled study. *Gastroenterology*, 2008. 134: 75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166349/>
232. Monnikes, H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 2011. 45 Suppl: S98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21666428/>
233. Canavan, C., et al. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. 40: 1023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199904/>
234. Morgan, C.J., et al. Ketamine use: a review. *Addiction*, 2012. 107: 27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21777321/>
235. Lorencatto, C., et al. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006. 85: 88.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521687/>
236. Howard, F.M. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*, 2003. 101: 594.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12636968/>
237. Fitzgerald, M.P., et al. Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *Eur Urol*, 2007. 52: 407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382458/>
238. Davis, S.N., et al. Is a sexual dysfunction domain important for quality of life in men with urological chronic pelvic pain syndrome? Signs «UPOINT» to yes. *J Urol*, 2013. 189: 146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164384/>
239. Cleeland, C.S. The Brief Pain Inventory User Guide. 2009.
[https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_](https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf)
240. UserGuide.pdf 240. Turk, D.C., et al. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 2003. 106: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14659516/>

241. Fall, M., et al. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. *J Urol*, 1987. 137: 35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3795363/>
242. Warren, J.W., et al. Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology*, 2008. 71: 444.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342184/>
243. Rao, S.S., et al. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144630/>
244. Lacy, B.E., et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 2016. 150: 1393.
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)00222-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)00222-5/fulltext)
245. McNaughton Collins, M., et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med*, 2001. 16: 656.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11679032/>
246. Wenninger, K., et al. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. *J Urol*, 1996. 155: 965.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8583619/>
247. Gerlinger, C., et al. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes*, 2010. 8: 138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21106059/>
248. Litwin, M.S., et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol*, 1999. 162: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411041/>
249. Mebust, W., et al., Symptom evaluation, quality of life and sexuality. In: 2nd Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Cockett ATK, Khoury S, Aso Y, (Eds). 1993, Jersey, Channel Islands.
250. Lubeck, D.P., et al. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology*, 2001. 57: 62.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11378052/>
251. Francis, C.Y., et al. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997. 11: 395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146781/>
252. Spiegel, B.M., et al. Characterizing abdominal pain in IBS: guidance for study inclusion criteria, outcome measurement and clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. 32: 1192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20807217/>
253. Slieker-ten Hove, M.C., et al. Face validity and reliability of the first digital assessment scheme of pelvic floor muscle function conform the new standardized terminology of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2009. 28: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19090583/>
254. Wyndaele, J.J., et al. Reproducibility of digital testing of the pelvic floor muscles in men. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996. 77: 1179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931532/>
255. Davis, S.N., et al. Use of pelvic floor ultrasound to assess pelvic floor muscle function in urological chronic pelvic pain syndrome in men. *J Sex Med*, 2011. 8: 3173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883952/>
256. Anderson, R.U., et al. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, 2009. 182: 2753.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19837420/>
257. Sanses, T.V., et al. The Pelvis and Beyond: Musculoskeletal Tender Points in Women With Chronic Pelvic Pain. *Clin J Pain*, 2016. 32: 659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26491938/>
258. Yang, C.C., et al. Physical Examination for Men and Women With Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A MAPP (Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain) Network Study. *Urology*, 2018. 116: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29604315/>
259. Antolak, S.J., Jr., et al. Therapeutic pudendal nerve blocks using corticosteroids cure pelvic pain after failure of sacral neuromodulation. *Pain Med*, 2009. 10: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19222779/>
260. Filler, A.G. Diagnosis and treatment of pudendal nerve entrapment syndrome subtypes: imaging, injections, and minimal access surgery. *Neurosurg Focus*, 2009. 26: E9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19323602/>

261. Labat, J.J., et al. [Electrophysiological studies of chronic pelvic and perineal pain]. *Prog Urol*, 2010. 20: 905.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056364/>
262. Lee, J.C., et al. Neurophysiologic testing in chronic pelvic pain syndrome: a pilot study. *Urology*, 2001. 58: 246.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11489711/>
263. Lefaucheur, J.P., et al. What is the place of electroneuromyographic studies in the diagnosis and management of pudendal neuralgia related to entrapment syndrome? *Neurophysiol Clin*, 2007. 37: 223.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17996810/>
264. Poldrack, R., et al. Scanning the Horizon: challenges and solutions for neuroimaging research. *bioRxiv*, 2016.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/059188v3.full.pdf>
265. Salomons, T.V., et al. The “pain matrix” in pain-free individuals. *JAMA Neurology*, 2016. 73: 755.
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2516854>
266. Meares, E.M., et al. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*, 1968. 5: 492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4870505/>
267. Nickel, J.C. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol*, 1997. 3: 38.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9170224/>
268. Nickel, J.C., et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol*, 2006. 176: 119.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753385/>
269. Nickel, J.C., et al. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol*, 2003. 169: 1401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629372/>
270. Manganaro, L., et al. Diffusion tensor imaging and tractography to evaluate sacral nerve root abnormalities in endometriosis-related pain: a pilot study. *Eur Radiol*, 2014. 24: 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23982288/>
271. Howard, F.M. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2000. 14: 467.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10962637/>
272. Jacobson, T.Z., et al. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD001300.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19821276/>
273. Porpora, M.G., et al. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. *Fertil Steril*, 1997. 68: 765.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9389799/>
274. Collings, R., et al. Effect of investigative laparoscopy on bladder pain syndrome: a prospective cohort trial. *Int Urogynecol J*, 2020. 31: 1583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240363/>
275. Seracchioli, R., et al. Cystoscopy-assisted laparoscopic resection of extramucosal bladder endometriosis. *J Endourol*, 2002. 16: 663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490020/>
276. Wyndaele, J.J., et al. Cystoscopy and bladder biopsies in patients with bladder pain syndrome carried out following ESSIC guidelines. *Scand J Urol Nephrol*, 2009. 43: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19707951/>
277. Elcombe, S., et al. The psychological effects of laparoscopy on women with chronic pelvic pain. *Psychol Med*, 1997. 27: 1041.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9300510/>
278. Peters, A.A., et al. A randomized clinical trial to compare two different approaches in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*, 1991. 77: 740.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1826544/>
279. Cole, E.E., et al. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? *Neurourol Urodyn*, 2005. 24: 638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16208660/>
280. Lamale, L.M., et al. Symptoms and cystoscopic findings in patients with untreated interstitial cystitis. *Urology*, 2006. 67: 242.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442603/>
281. Ottem, D.P., et al. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology*, 2005. 66: 494.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140064/>

282. Shear, S., et al. Development of glomerulations in younger women with interstitial cystitis. *Urology*, 2006. 68: 253.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904429/>
283. Tamaki, M., et al. Possible mechanisms inducing glomerulations in interstitial cystitis: relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth factors. *J Urol*, 2004. 172: 945.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311005/>
284. Aihara, K., et al. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *Int J Urol*, 2009. 16: 947.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19817916/>
285. Messing, E., et al. Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology*, 1997. 49: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146006/>
286. Waxman, J.A., et al. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol*, 1998. 160: 1663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9783927/>
287. Geurts, N., et al. Bladder pain syndrome: do the different morphological and cystoscopic features correlate? *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846081/>
288. Johansson, S.L., et al. Pathology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8284845/>
289. Ness, R.B., et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186: 929.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015517/>
290. Corey, L., et al. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med*, 1983. 98: 958.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6344712/>
291. Young, H., et al. Screening for treponemal infection by a new enzyme immunoassay. *Genitourin Med*, 1989. 65: 72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2666302/>
292. Culley, L., et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: A critical narrative review. *Human Reprod Update*, 2013. 19: 625.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23884896/>
293. Souza, C.A., et al. Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis--a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*, 2011. 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21663624/>
294. Barri, P.N., et al. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod Biomed Online*, 2010. 21: 179.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541976/>
295. Heim, L.J. Evaluation and differential diagnosis of dyspareunia. *Am Fam Physician*, 2001. 63: 1535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11327429/>
296. Fauconnier, A., et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*, 2002. 78: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12372446/>
297. Vercellini, P., et al. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? *Hum Reprod*, 2009. 24: 2504.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19574277/>
298. Walters, C., et al. Pelvic girdle pain in pregnancy. *Aust J Gen Pract*, 2018. 47: 439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114872/>
299. Khan, K.S., et al. MRI versus laparoscopy to diagnose the main causes of chronic pelvic pain in women: a test-accuracy study and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2018. 22: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30045805/>
300. Kaminski, P., et al. The usefulness of laparoscopy and hysteroscopy in the diagnostics and treatment of infertility. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006. 27: 813.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17187014/>
301. Hay-Smith, E.J. Therapeutic ultrasound for postpartum perineal pain and dyspareunia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD000495.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796210/>

302. Cappell, J., et al. Clinical profile of persistent genito-pelvic postpartum pain. *Midwifery*, 2017. 50: 125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28419979/>
303. Landau, R., et al. Chronic pain after childbirth. *Int J Obstet Anesth*, 2013. 22: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23477888/>
304. Roovers, J.P., et al. A randomised controlled trial comparing abdominal and vaginal prolapse surgery: effects on urogenital function. *BJOG*, 2004. 111: 50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687052/>
305. Niro, J., et al. [Postoperative pain after transvaginal repair of pelvic organ prolapse with or without mesh]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2010. 38: 648.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030280/>
306. Reid, F.M., et al. How common are complications following polypropylene mesh, biological xenograft and native tissue surgery for pelvic organ prolapse? A secondary analysis from the PROSPECT trial. *Bjog*, 2021. 128: 2180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34473896/>
307. Vancaillie, T., et al. Sacral neuromodulation for pelvic pain and pelvic organ dysfunction: A case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2018. 58: 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29218704/>
308. Eisenberg, V.H., et al. Ultrasound visualization of sacrocolpopexy polyvinylidene fluoride meshes containing paramagnetic Fe particles compared with polypropylene mesh. *Int Urogynecol J*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083941/>
309. Kim, K.Y., et al. Translabial Ultrasound Evaluation of Pelvic Floor Structures and Mesh in the Urology Office and Intraoperative Setting. *Urology*, 2018. 120: 267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30031831/>
310. Sindhwani, N., et al. Short term post-operative morphing of sacrocolpopexy mesh measured by magnetic resonance imaging. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018. 80: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455036/>
311. Zacharakis, D., et al. Pre- and postoperative magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients treated with laparoscopic sacrocolpopexy. Is it a safe procedure for all patients? *Neurourol Urodyn*, 2018. 37: 316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28481045/>
312. Ford, A.C., et al. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*, 2017. 376: 2566.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657875/>
313. McGowan, L., et al. How do you explain a pain that can't be seen?: the narratives of women with chronic pelvic pain and their disengagement with the diagnostic cycle. *Br J Health Psychol*, 2007. 12: 261.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456285/>
314. European Association of Urology (EAU). EAU Survey: What do you tell your patients?
<https://uroweb.org/news/?act=showfull&aid=246>
315. Windgassen, S., et al. Cognition, Emotion, and the Bladder: Psychosocial Factors in bladder pain syndrome and interstitial cystitis (BPS/IC). *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2020. 15: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456639/>
316. Loving, S., et al. Does evidence support physiotherapy management of adult female chronic pelvic pain? *Scand J Pain*, 2012. 3: 70.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29913781/>
317. Haugstad, G.K., et al. Mensendieck somatocognitive therapy as treatment approach to chronic pelvic pain: results of a randomized controlled intervention study. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 194: 1303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16647914/>
318. Fitzgerald, M.P., et al. Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes. *J Urol*, 2013. 189: S75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234638/>
319. de las Penas, C., et al. Manual therapies in myofascial trigger point treatment: a systematic review. *J Bodyw Mov Ther*, 2005. 9: 27.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1360859203001062>
320. Tough, E.A., et al. Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Pain*, 2009. 13: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18395479/>
321. Oyama, I.A., et al. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology*, 2004. 64: 862.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533464/>

322. Langford, C.F., et al. Levator ani trigger point injections: An underutilized treatment for chronic pelvic pain. *Neurourol Urodyn*, 2007. 26: 59.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195176/>
323. FitzGerald, M.P., et al. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol*, 2012. 187: 2113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503015/>
324. Kellog-Spadt, S., et al., Role of the female urologist/urogynecologist. In: *Women's sexual function and dysfunction: Study, diagnosis and treatment.*, Goldstein I, Meston CM, Davis SR, Traish AM, eds. 2006, Taylor and Francis: London.
325. Webster, D.C., et al. Use and effectiveness of physical self-care strategies for interstitial cystitis. *Nurse Pract*, 1994. 19: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7529390/>
326. Hayes, R.D., et al. What can prevalence studies tell us about female sexual difficulty and dysfunction? *J Sex Med*, 2006. 3: 589.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839314/>
327. Berghmans, B. Physiotherapy for pelvic pain and female sexual dysfunction: an untapped resource. *Int Urogynecol J*, 2018. 29: 631.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318334/>
328. Fuentes-Marquez, P., et al. Trigger Points, Pressure Pain Hyperalgesia, and Mechanosensitivity of Neural Tissue in Women with Chronic Pelvic Pain. *Pain Med*, 2019. 20: 5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025041/>
329. Ghaderi, F., et al. Pelvic floor rehabilitation in the treatment of women with dyspareunia: a randomized controlled clinical trial. *Int Urogynecol J*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286158/>
330. Rowe, E., et al. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of pelvic electromagnetic therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome with 1 year of followup. *J Urol*, 2005. 173: 2044.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879822/>
331. Kastner, C., et al. Cooled transurethral microwave thermotherapy for intractable chronic prostatitis-- results of a pilot study after 1 year. *Urology*, 2004. 64: 1149.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15596188/>
332. Montorsi, F., et al. Is there a role for transrectal microwave hyperthermia of the prostate in the treatment of abacterial prostatitis and prostatodynia? *Prostate*, 1993. 22: 139.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8456052/>
333. Zimmermann, R., et al. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome in males: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol*, 2009. 56: 418.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19372000/>
334. Zeng, X.Y., et al. Extracorporeal shock wave treatment for non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome: A prospective, randomized and sham-controlled study. *Chinese Medical Journal*, 2012. 125: 114.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22340476/>
335. Vahdatpour B, et al. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome: A randomized, controlled trial. *ISRN Urology*, 2013. 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24000311/>
336. Moayednia, A., et al. Long-term effect of extracorporeal shock wave therapy on the treatment of chronic pelvic pain syndrome due to non bacterial prostatitis. *J Red Med Sci*, 2014. 19: 293.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097599/>
337. Franco, J.V., et al. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 1: Cd012551.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372565/>
338. Mykoniatis, I., et al. Low-intensity shockwave therapy for the management of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2021. 128: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434323/>
339. Chuang, Y.C., et al. Pain reduction realized with extracorporeal shock wave therapy for the treatment of symptoms associated with interstitial cystitis/bladder pain syndrome-A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn*, 2020. 39: 1505.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32394478/>
340. Lee, S.H., et al. Electroacupuncture relieves pain in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: three-arm randomized trial. *Urology*, 2009. 73: 1036.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394499/>

341. Sahin, S., et al. Acupuncture relieves symptoms in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, sham-controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. 18: 249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939517/>
342. Qin, Z., et al. Acupuncture for Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Randomized, Sham Acupuncture Controlled Trial. *J Urol*, 2018. 200: 815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29733836/>
343. Chang, S.C., et al. The efficacy of acupuncture in managing patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systemic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*, 2016. 6: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26741647/>
344. Qin, Z., et al. Systematic review of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Medicine (United States)*, 2016. 95: e3095.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26986148/>
345. Nickel, J.C., et al. Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol*, 2007. 177: 1832.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437831/>
346. Williams, A.C., et al. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11: CD007407.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152245/>
347. Cheong, Y.C., et al. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 3: CD008797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595586/>
348. Champaneria, R., et al. Psychological therapies for chronic pelvic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012. 91: 281.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22050516/>
349. Ariza-Mateos, M.J., et al. Effects of a Patient-Centered Graded Exposure Intervention Added to Manual Therapy for Women With Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019. 100: 9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312595/>
350. Daniels, J.P., et al. Chronic pelvic pain in women. *BMJ*, 2010. 341: c4834.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20923840/>
351. Rosenbaum, T.Y. How well is the multidisciplinary model working? *J Sex Med*, 2011. 8: 2957.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032406/>
352. Brunahl, C.A., et al. Combined Cognitive-Behavioural and Physiotherapeutic Therapy for Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome (COMBI-CPPS): study protocol for a controlled feasibility trial. *Trials*, 2018. 19: 20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316946/>
353. Meissner, K., et al. Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial with 24-month follow-up. *Obstet Gynecol Surv*, 2017. 73: 163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27741200/>
354. Macea, D.D., et al. The efficacy of Web-based cognitive behavioral interventions for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*, 2010. 11: 917.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650691/>
355. Stakeholder feedback from the Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care (PaPaS) Review Group on the National Institute of Health and Care Excellence (NICE) draft clinical guideline GIDNG10069. Chronic pain: assessment and management. 2020.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Stakeholder-feedback-from-the-Cochrane-Pain%2C-andon/596a9050abe5f38a48ec08ba8dc52603448e890b>
356. Shoskes, D.A., et al. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology*, 2010. 75: 1249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20363491/>
357. Nickel, J.C., et al. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol*, 2004. 171: 1594.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017228/>
358. Zhao, W.P., et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). *Braz J Med Biol Res*, 2009. 42: 963.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19787151/>
359. Bates, S.M., et al. A prospective, randomized, double-blind trial to evaluate the role of a short reducing course of oral corticosteroid therapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*, 2007. 99: 355.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17313424/>

360. Cheah, P.Y., et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol*, 2003. 169: 592.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544314/>
361. Gul, O., et al. Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. *Int Urol Nephrol*, 2001. 32: 433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11583367/>
362. Mehik, A., et al. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology*, 2003. 62: 425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12946740/>
363. Evliyaoglu, Y., et al. Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic non-bacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin; versus placebo. *Int Urol Nephrol*, 2002. 34: 351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12899226/>
364. Tugcu, V., et al. A placebo-controlled comparison of the efficiency of triple- and monotherapy in category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Eur Urol*, 2007. 51: 1113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084960/>
365. Chen, Y., et al. Effects of a 6-month course of tamsulosin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized trial. *World J Urol*, 2011. 29: 381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20336302/>
366. Nickel, J.C., et al. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). *BJU Int*, 2004. 93: 991.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142149/>
367. Anothaisintawee, T., et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA*, 2011. 305: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205969/>
368. Cohen, J.M., et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2012. 7: e41941.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22870266/>
369. Nickel, J.C., et al. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*, 2008. 359: 2663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092152/>
370. Nickel, J.C., et al. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol*, 2001. 165: 1539.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342913/>
371. Lee, J.C., et al. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol*, 2003. 169: 584.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544312/>
372. Alexander, R.B., et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*, 2004. 141: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15492337/>
373. Nickel, J.C., et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. *Urology*, 2003. 62: 614.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14550427/>
374. Zhou, Z., et al. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. *Urology*, 2008. 71: 1091.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538692/>
375. Thakkinstian, A., et al. alpha-blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*, 2012. 110: 1014.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22471591/>
376. Bonkat, G., et al. EAU Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines edn. presented at the 37th EAU Annual Congress, Amsterdam, 2022.
<https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
377. Leskinen, M., et al. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology*, 1999. 53: 502.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10096374/>
378. Kaplan, S.A., et al. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*, 2004. 171: 284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665895/>

379. Wagenlehner, F.M., et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol*, 2009. 56: 544.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524353/>
380. Cai, T., et al. Pollen extract in association with vitamins provides early pain relief in patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Exp Ther Med*, 2014. 8: 1032.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25187793/>
381. Cai, T., et al. The efficacy and tollerability of pollen extract in combination with hyaluronic acid and vitamins in the management of patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a 26 weeks, randomized, controlled, single-blinded, phase III study. *Minerva Urol Nephrol*, 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33781014/>
382. Cai, T., et al. The role of flower pollen extract in managing patients affected by chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: a comprehensive analysis of all published clinical trials. *BMC Urol*, 2017. 17: 32.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431537/>
383. Shoskes, D.A., et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*, 1999. 54: 960.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604689/>
384. Aboumarzouk, O.M., et al. Pregabalin for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: CD009063.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895982/>
385. Pontari, M.A., et al. Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 2010. 170: 1586.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876412/>
386. Nickel, J.C., et al. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. *J Urol*, 2005. 173: 1252.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758763/>
387. Parsons, B.A., et al. The Benefits and Harms of Botulinum Toxin-A in the Treatment of Chronic Pelvic Pain Syndromes: A Systematic Review by the European Association of Urology Chronic Pelvic Pain Panel. *Eur Urol Focus*. 2021. S2405.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33526405/>
388. Goldmeier, D., et al. Treatment of category III A prostatitis with zafirlukast: a randomized controlled feasibility study. *Int J STD AIDS*, 2005. 16: 196.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15829018/>
389. Nickel, J.C., et al. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2012. 80: 1105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23010344/>
390. McNaughton, C.O., et al. Allopurinol for chronic prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD001041.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519549/>
391. Ziaee, A.M., et al. Effect of allopurinol in chronic nonbacterial prostatitis: a double blind randomized clinical trial. *Int Braz J Urol*, 2006. 32: 181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650295/>
392. Theoharides, T.C. Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 1994. 21: 113.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8284834/>
393. Seshadri, P., et al. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology*, 1994. 44: 614.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7941209/>
394. Sant, G.R., et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 2003. 170: 810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12913705/>
395. Hanno, P.M., et al. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 1989. 141: 846.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2926877/>
396. Foster, H.E., Jr., et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*, 2010. 183: 1853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303115/>
397. Hwang, P., et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a metaanalysis. *Urology*, 1997. 50: 39.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9218016/>
398. Mulholland, S.G., et al. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology*, 1990. 35: 552.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1693797/>

399. Fritjofsson, A., et al. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol*, 1987. 138: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442416/>
400. van Ophoven, A., et al. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2005. 66: 707.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230121/>
401. Nickel, J.C., et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*, 2015. 193: 857.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245489/>
402. Oravisto, K.J., et al. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *Eur Urol*, 1976. 2: 82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/971677/>
403. Forsell, T., et al. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol*, 1996. 155: 1591.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627830/>
404. Moran, P.A., et al. Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1999. 39: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10687766/>
405. Barua, J.M., et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J*, 2016. 27: 1137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26590137/>
406. Asklin, B., et al. Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis. Case report. *Scand J Urol Nephrol*, 1989. 23: 311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2595329/>
407. Giannakopoulos, X., et al. Chronic interstitial cystitis. Successful treatment with intravesical idocaine. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*, 1992. 64: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1462157/>
408. Henry, R., et al. Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J Urol*, 2001. 165: 1900.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371877/>
409. Parsons, C.L. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 2005. 65: 45.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15667861/>
410. Nickel, J.C., et al. Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *BJU Int*, 2009. 103: 910.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19021619/>
411. Cervigni, M., et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*, 2017. 36: 1178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27654012/>
412. Pyo, J.S., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cell Physiol Biochem*, 2016. 39: 1618.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27627755/>
413. Parsons, C.L., et al. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol*, 1994. 73: 504.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8012771/>
414. Kuo, H.C. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc*, 2001. 100: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11432309/>
415. Baykal, K., et al. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urol Int*, 2005. 74: 361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897705/>
416. Thilagarajah, R., et al. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int*, 2001. 87: 207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11167643/>
417. Kelly, J.D., et al. Clinical response to an oral prostaglandin analogue in patients with interstitial cystitis. *Eur Urol*, 1998. 34: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9676414/>
418. Korting, G.E., et al. A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 1999. 161: 558.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9915448/>

419. Smith, S.D., et al. Improvement in interstitial cystitis symptom scores during treatment with oral L-arginine. *J Urol*, 1997. 158: 703.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9258064/>
420. Lundberg, J.O., et al. Elevated nitric oxide in the urinary bladder in infectious and noninfectious cystitis. *Urology*, 1996. 48: 700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8911512/>
421. Cartledge, J.J., et al. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int*, 2000. 85: 421.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10691818/>
422. Ehren, I., et al. Effects of L-arginine treatment on symptoms and bladder nitric oxide levels in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 1998. 52: 1026.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9836549/>
423. Barbalias, G.A., et al. Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin. *J Urol*, 2000. 163: 1818.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799190/>
424. van Ophoven, A., et al. The dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. *J Urol*, 2007. 177: 552.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222632/>
425. Shiraishi, K., et al. High Inguinal Microsurgical Denervation of the Spermatic Cord for Chronic Scrotal Content Pain: A Novel Approach for Adult and Pediatric Patients. *Urology*, 2019. 131: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31136771/>
426. Lee, J.Y., et al. Efficacy of vasectomy reversal according to patency for the surgical treatment of postvasectomy pain syndrome. *Int J Impot Res*, 2012. 24: 202.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622333/>
427. Hetta, D.F., et al. Pulsed Radiofrequency Treatment for Chronic Post-Surgical Orchialgia: A Double- Blind, Sham-Controlled, Randomized Trial: Three-Month Results. *Pain Physician*, 2018. 21: 199.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565950/>
428. West, A.F., et al. Epididymectomy is an effective treatment for scrotal pain after vasectomy. *BJU Int*, 2000. 85: 1097.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848703/>
429. Sauvan, M., et al. [Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018. 46: 267.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510966/>
430. Jarvis, S.K., et al. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2004. 44: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15089868/>
431. Kamanli, A., et al. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int*, 2005. 25: 604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15372199/>
432. Ho, K.Y., et al. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: a qualitative systematic review. *Eur J Pain*, 2007. 11: 519.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17071119/>
433. Zermann, D., et al. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol*, 2000. 38: 393.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025376/>
434. Eckardt, V.F., et al. Treatment of proctalgia fugax with salbutamol inhalation. *Am J Gastroenterol*, 1996. 91: 686.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8677929/>
435. Atkin, G.K., et al. Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain. *Dis Colon Rectum*, 2011. 54: 870.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21654255/>
436. Chey W.D., et al. Effects of 26 weeks of linaclotide treatment on adequate relief and IBS severity in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*, 2012. 142.
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(12\)63175-8/abstract](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(12)63175-8/abstract)
437. de Vries, M., et al. Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017. 15: 1079.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720917/>
438. Stones, R.W., et al. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD000387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11034686/>

439. Chaparro, L.E., et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 2012: CD008943.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786518/>
440. Remy, C., et al. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006. 19: 562.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16960492/>
441. Moore, R.A., et al. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain*, 2015. 19: 1213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530283/>
442. Marjoribanks, J., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD001751.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091521/>
443. Brown, J., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 1: CD004753.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28114727/>
444. NICE, NCG 173. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577930/>
445. Saarto, T., et al. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD005454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943857/>
446. Lunn, M.P., et al. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: CD007115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385423/>
447. Welsch, P., et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 2: Cd010292.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489029/>
448. Wiffen, P.J., et al. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD005451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21249671/>
449. England, P.H., Report of the review of the evidence for dependence on, and withdrawal from, prescribed medicines. 2019.
<https://www.gov.uk/government/publications/prescribed-medicines-review-report>
450. Wiffen, P.J., et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 6: CD007938.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597471/>
451. Horne, A.W., et al. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2020. 396: 909.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979978/>
452. Derry, S., et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 1: CD007076.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673120/>
453. Sommer, C., et al. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Eur J Pain*, 2020. 24: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705717/>
454. Noble, M., et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD006605.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091598/>
455. Faculty of Pain Medicine, Opioids Aware: A resource for patients and healthcare professionals to support prescribing of opioid 2021.
<https://www.fpm.ac.uk/opioids-aware>
456. Sandhu, H., et al. What interventions are effective to taper opioids in patients with chronic pain? *BMJ*, 2018. 362: k2990.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262590/>
457. 136, S., Management of chronic pain A national clinical guideline 2019.
<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-chronic-pain/>
458. Stockings, E., et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*, 2018. 159: 1932.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29847469/>

459. NICE, Cannabis-based medicinal products. NICE guideline [NG144]. 2019
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng144>
460. Moore, R.A., et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain*, 2021. 162: S67.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804833/>
461. Baranowski, A., et al., *Urogenital Pain in Clinical Practice*. 2008, New York.
462. Li, C.B., et al. The efficacy and safety of the ganglion impar block in chronic intractable pelvic and/or perineal pain: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2016. 9: 15746.
<https://www.researchgate.net/publication/308138251>
463. Eker, H.E., et al. Management of neuropathic pain with methylprednisolone at the site of nerve injury. *Pain Med*, 2012. 13: 443.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313580/>
464. Labat, J.J., et al. Adding corticosteroids to the pudendal nerve block for pudendal neuralgia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Bjog*, 2017. 124: 251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465823/>
465. Bolandard, E., et al. Nerve stimulator guided pudendal nerve blocks. *Can J Anaesth*, 2005. 52: 773; author reply 773.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103396/>
466. Kim, S.H., et al. Nerve-stimulator-guided pudendal nerve block by pararectal approach. *Colorectal Dis*, 2012. 14: 611.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21752174/>
467. Kovacs, P., et al. New, simple, ultrasound-guided infiltration of the pudendal nerve: ultrasonographic technique. *Dis Colon Rectum*, 2001. 44: 1381.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11584221/>
468. Naja, M.Z., et al. Nerve-stimulator-guided repeated pudendal nerve block for treatment of pudendal neuralgia. *Eur J Anaesthesiol*, 2006. 23: 442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16573866/>
469. Peng, P.W., et al. Ultrasound-guided interventional procedures for patients with chronic pelvic pain - a description of techniques and review of literature. *Pain Physician*, 2008. 11: 215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18354713/>
470. Rigaud, J., et al. [Somatic nerve block in the management of chronic pelvic and perineal pain]. *Prog Urol*, 2010. 20: 1072.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056387/>
471. Romanzi, L. Techniques of pudendal nerve block. *J Sex Med*, 2010. 7: 1716.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537059/>
472. Thoumas, D., et al. Pudendal neuralgia: CT-guided pudendal nerve block technique. *Abdom Imaging*, 1999. 24: 309.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10227901/>
473. Rhame, E.E., et al. Successful treatment of refractory pudendal neuralgia with pulsed radiofrequency. *Pain Physician*, 2009. 12: 633.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19461829/>
474. Fang, H., et al. Clinical effect and safety of pulsed radiofrequency treatment for pudendal neuralgia: a prospective, randomized controlled clinical trial. *J Pain Res*, 2018. 11: 2367.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30410389/>
475. Fariello, J.Y., et al. Sacral neuromodulation stimulation for IC/PBS, chronic pelvic pain, and sexual dysfunction. *Int Urogynecol J*, 2010. 21: 1553.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20972541/>
476. Cottrell, A.M., et al. Benefits and Harms of Electrical Neuromodulation for Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636030/>
477. Tutolo, M., et al. Efficacy and Safety of Sacral and Percutaneous Tibial Neuromodulation in Nonneurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol*, 2018. 73: 406.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336927/>
478. Mahran, A., et al. Sacral neuromodulation treating chronic pelvic pain: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Int Urogynecol J*, 2019. 30: 1023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874835/>
479. Stelter, B., et al. Dorsal Root Ganglion Stimulation for the Treatment of Non-Complex Regional Pain Syndrome Related Chronic Pain Syndromes: A Systematic Review. *Neuromodulation*, 2021. 24: 622.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33501749/>

480. Mira, T.A.A., et al. Hormonal treatment isolated versus hormonal treatment associated with electrotherapy for pelvic pain control in deep endometriosis: Randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020. 255: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129015/>
481. Smith, C.P., et al. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology*, 2004. 64: 871.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533466/>
482. Kuo, H.C., et al. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int*, 2009. 104: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338543/>
483. Pinto, R., et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol*, 2010. 58: 360.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20227820/>
484. Kuo, Y.C., et al. Adverse Events of Intravesical Onabotulinum Toxin A Injection between Patients with Overactive Bladder and Interstitial Cystitis-Different Mechanisms of Action of Botox on Bladder Dysfunction? *Toxins*, 2016. 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26999201/>
485. Akiyama, Y., et al. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. *Int J Urol*, 2015. 22: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041274/>
486. Lee, C.L., et al. Long-term efficacy and safety of repeated intravesical onabotulinumtoxinA injections plus hydrodistention in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Toxins*, 2015. 7: 4283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26506388/>
487. Pinto, R., et al. Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin A in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *J Urol*, 2013. 189: 548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23253961/>
488. Pinto, R.A., et al. Intratrigoal OnabotulinumtoxinA Improves Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Pilot, Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *J Urol*, 2018. 199: 998.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031769/>
489. Hanno, P.M., et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol*, 2015. 193: 1545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623737/>
490. Jiang, Y.H., et al. Repeated intravesical injections of platelet-rich plasma improve symptoms and alter urinary functional proteins in patients with refractory interstitial cystitis. *Sci Rep*, 2020. 10: 15218.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939046/>
491. Kerr, W.S., Jr. Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection. *J Urol*, 1971. 105: 664.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4397018/>
492. Peeker, R., et al. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysf*, 2000. 11: 290.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11052564/>
493. Ko, K.J., et al. Comparison of the Efficacy Between Transurethral Coagulation and Transurethral Resection of Hunner Lesion in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Eur Urol*, 2020. 77: 644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31959549/>
494. Roheim, O., et al. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol*, 2001. 166: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435840/>
495. Freiha, F.S., et al. The surgical treatment of intractable interstitial cystitis. *J Urol*, 1980. 123: 632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7420547/>
496. Kim, H.J., et al. Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. *Int J Urol*, 2014. 21 Suppl 1: 69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807503/>
497. Shirley, S.W., et al. Experiences with colcystoplasties, cecocystoplasties and ileocystoplasties in urologic surgery: 40 patients. *J Urol*, 1978. 120: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/671623/>

498. von Garrelts, B. Interstitial cystitis: thirteen patients treated operatively with intestinal bladder substitutes. *Acta Chir Scand*, 1966. 132: 436.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5972716/>
499. Webster, G.D., et al. The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. *J Urol*, 1989. 141: 287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2913346/>
500. Volkmer, B.G., et al. Cystectomy and orthotopic ileal neobladder: the impact on female sexuality. *J Urol*, 2004. 172: 2353.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538266/>
501. Shaikh, A., et al. Pregnancy after augmentation cystoplasty. *J Pak Med Assoc*, 2006. 56: 465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17144396/>
502. Nurse, D.E., et al. The problems of substitution cystoplasty. *Br J Urol*, 1988. 61: 423.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3395801/>
503. R ssberger, J., et al. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: subtyping is imperative. *Urology*, 2007. 70: 638.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17991529/>
504. Peeker, R., et al. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. *J Urol*, 1998. 159: 1479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9554337/>
505. Linn, J.F., et al. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *J Urol*, 1998. 159: 774.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474146/>
506. Elzawahri, A., et al. Urinary conduit formation using a retubularized bowel from continent urinary diversion or intestinal augmentations: ii. Does it have a role in patients with interstitial cystitis? *J Urol*, 2004. 171: 1559.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017220/>
507. Zhao, Y., et al. Circumcision plus antibiotic, anti-inflammatory, and alpha-blocker therapy for the treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, multicenter trial. *World J Urol*, 2015. 33: 617.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980414/>
508. Chaudhari, R., et al. Microsurgical Denervation of Spermatic Cord for Chronic Idiopathic Orchialgia: Long-Term Results from an Institutional Experience. *World J Mens Health*, 2019. 37: 78.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209898/>
509. Oomen, R.J.A., et al. Prospective double-blind preoperative pain clinic screening before microsurgical denervation of the spermatic cord in patients with testicular pain syndrome. *Pain*, 2014. 155: 1720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24861586/>
510. Menconi, C., et al. Persistent anal and pelvic floor pain after PPH and STARR: surgical management of the fixed scar staple line. *Int J Colorectal Dis*, 2016. 31: 41.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248794/>
511. Molegraaf, M.J., et al. Twelve-year outcomes of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: A randomized clinical trial. *Surgery*, 2017. 161: 415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866713/>
512. Yoon, S.M., et al. Treatment of female urethral syndrome refractory to antibiotics. *Yonsei Med J*, 2002. 43: 644.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12402379/>
513. Costantini, E., et al. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. *Urol Int*, 2006. 76: 134.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16493214/>
514. Ploteau, S., et al. [Minimal and mild endometriosis: Impact of the laparoscopic surgery on pelvic pain and fertility. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018. 46: 273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510965/>
515. de Paula Andres, M., et al. The current management of deep endometriosis: a systematic review. *Minerva Ginecol*, 2017. 69: 587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28545293/>
516. Findeklee, S., et al. Treatment algorithm for women with endometriosis in a certified Endometriosis Unit. *Minerva Ginecol*, 2020. 72: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153163/>
517. Baurtant, E., et al. [Modern algorithm for treating pudendal neuralgia: 212 cases and 104 decompressions]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2003. 32: 705.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15067894/>

518. Possover, M., et al. Laparoscopic neurolysis of the sacral plexus and the sciatic nerve for extensive endometriosis of the pelvic wall. *Minim Invasive Neurosurg*, 2007. 50: 33.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17546541/>
519. Robert, R., et al. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. *Eur Urol*, 2005. 47: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15716208/>
520. Robert, R., et al. [Pudendal nerve surgery in the management of chronic pelvic and perineal pain]. *Prog Urol*, 2010. 20: 1084.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056388/>
521. Duckett, J., et al. Mesh removal after vaginal surgery: what happens in the UK? *Int Urogynecol J*, 2017. 28: 989.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27924372/>
522. Lee, D., et al. Transvaginal mesh kits--how «serious» are the complications and are they reversible? *Urology*, 2013. 81: 43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23200966/>
523. Shah, K., et al. Surgical management of lower urinary mesh perforation after mid-urethral polypropylene mesh sling: mesh excision, urinary tract reconstruction and concomitant pubovaginal sling with autologous rectus fascia. *Int Urogynecol J*, 2013. 24: 2111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824269/>
524. Ramart, P., et al. The Risk of Recurrent Urinary Incontinence Requiring Surgery After Suburethral Sling Removal for Mesh Complications. *Urology*, 2017. 106: 203.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28476681/>
525. Jong, K., et al. Is pain relief after vaginal mesh and/or sling removal durable long term? *Int Urogynecol J*, 2018. 29: 859.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28695345/>
526. Hansen, B.L., et al. Long-term follow-up of treatment for synthetic mesh complications. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2014. 20: 126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24763152/>
527. Ridgeway, B., et al. Early experience with mesh excision for adverse outcomes after transvaginal mesh placement using prolapse kits. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199: 703 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18845292/>
528. Gyang, A.N., et al. Managing chronic pelvic pain following reconstructive pelvic surgery with transvaginal mesh. *Int Urogynecol J*, 2014. 25: 313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217793/>

8. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по недержанию мочи предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

9. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по трансплантации почки

A. Breda (председатель), K. Budde, A. Figueiredo, E. Lledó García,
J. Olsburgh (вице-председатель), H. Regele

Помощники в написании рекомендаций: R. Boissier, V. Hevia,
O. Rodríguez Faba, R.H. Zakri

Отдел клинических рекомендаций: E.J. Smith

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Н.К. Гаджиев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
1.1.	Цели и задачи	4
1.2.	Состав рабочей группы	4
1.3.	Доступные публикации	4
1.4.	История публикаций	4
2.	МЕТОДЫ	4
2.1.	Введение	4
2.2.	Рецензирование и будущие цели	5
3.	РЕКОМЕНДАЦИИ	5
3.1.	Забор и трансплантация почки	5
3.1.1.	Нефрэктомия у живого донора	5
3.1.2.	Консервация органа	6
3.1.2.1.	Растворы для хранения почки и холодовая консервация	6
3.1.2.2.	Длительность сохранения органа	7
3.1.2.3.	Методы консервации донорской почки: статическая и динамическая консервация	7
3.1.3.	Биопсия донорской почки	10
3.1.3.1.	Трансплантационная биопсия	10
3.1.3.2.	Тип биопсии и размер биоптата	11
3.1.3.3.	Резюме по данным литературы и рекомендации	11
3.1.3.4.	Имплантационная биопсия	12
3.1.4.	Пересадка почки от живого донора или трупной почки	12
3.1.4.1.	Анестезиологические и периоперационные аспекты	12
3.1.4.2.	Предоперационный гемодиализ	12
3.1.4.3.	Трансплантация у пациентов, принимающих дезагрегантные препараты и антикоагулянты	12
3.1.4.4.	Какие мероприятия необходимо проводить для профилактики венозных тромбозов, включая тромбоз глубоких вен, во время и после трансплантации почки?	13
3.1.4.5.	Необходимо ли проводить периоперационную антибактериальную терапию при трансплантации почки?	13
3.1.4.6.	Необходимо ли использовать специфические режимы инфузионной терапии при трансплантации почки и измерять центральное венозное давление у реципиентов?	13
3.1.4.7.	Необходимо ли использовать дофаминергические препараты, фуросемид или маннитол при трансплантации почки?	14
3.1.5.	Хирургический доступ при первой, второй, третьей и последующих трансплантациях	15
3.1.5.1.	Трансплантация одной почки от живого донора и трупной почки	15
3.1.5.2.	Робот-ассистированная трансплантация почки	17
3.1.5.3.	Трансплантация двух почек	18
3.1.5.4.	Имплантация мочеточника при нормальной анатомии мочевыводящей системы	18
3.1.5.5.	Трансплантация/имплантация мочеточников после реконструктивных операций на органах мочеполовой системы	20
3.1.6.	Осложнения у донора	20
3.1.6.1.	Отдаленные осложнения	20
3.1.7.	Осложнения у реципиента	21

3.1.7.1.	Общие осложнения	21
3.1.7.2.	Кровотечение	21
3.1.7.3.	Тромбоз почечной артерии	21
3.1.7.4.	Тромбоз почечной вены	22
3.1.7.5.	Стеноз почечной артерии трансплантата	22
3.1.7.6.	Артериовенозные фистулы и псевдоаневризмы после биопсии почки	23
3.1.7.7.	Лимфоцеле	23
3.1.7.8.	Экстравазация	24
3.1.7.9.	Стриктура мочеточника	24
3.1.7.10.	Гематурия	25
3.1.7.11.	Рефлюкс и острый пиелонефрит	25
3.1.7.12.	Камни почки	25
3.1.7.13.	Раневая инфекция	26
3.1.7.14.	Вентральная грыжа	26
3.1.8.	Урологические злокачественные новообразования и трансплантация почки	26
3.1.8.1.	Злокачественные новообразования перед трансплантацией почки	26
3.1.8.2.	Злокачественные новообразования после трансплантации почки	27
3.1.9.	Совместимость донора и реципиента	28
3.1.10.	Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки	29
3.1.10.1.	Ингибиторы кальциневрина	30
3.1.10.2.	Микофенолаты	31
3.1.10.3.	Азатиоприн	32
3.1.10.4.	Кортикостероидные препараты	33
3.1.10.5.	Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих	33
3.1.10.6.	Индукционная терапия антителами к рецепторам интерлейкина-2	35
3.1.10.7.	Индукционная терапия для элиминации Т-лимфоцитов	35
3.1.10.8.	Белатацепт	35
3.1.11.	Иммунологические осложнения	36
3.1.11.1.	Молниеносная реакция отторжения трансплантата	37
3.1.11.2.	Лечение острого клеточного отторжения	37
3.1.11.3.	Лечение острого гуморального отторжения трансплантата	37
3.1.12.	Наблюдение после трансплантации	38
3.1.12.1.	Хроническая дисфункция аллотрансплантата/интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия	39
4.	ЛИТЕРАТУРА	40
5.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	60
6.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	60

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа специалистов по трансплантации почки Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) разработала настоящие клинические рекомендации для представления обзорной информации по медицинским и техническим аспектам, связанным с трансплантацией почки. Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Международная многопрофильная группа экспертов ЕАУ по составлению рекомендаций включает урологов, нефролога и морфолога. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/>.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций.

Все документы доступны на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/>.

1.4. История публикаций

ЕАУ впервые опубликовала рекомендации по трансплантации почки в 2003 г. В 2004 и 2009 гг. вышли обновления рекомендаций. В 2017 г. опубликовано значительное обновление рекомендаций 2009 г. Настоящие рекомендации представляют собой полное обновление рекомендаций 2017 г. Следующее обновление будет проведено в 2023 г.

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2021 г. по трансплантации почки посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий разделы рекомендаций 3.1.3, 3.1.9, 3.1.10 и 3.1.11. Поиск проводился за период с 31 мая 2018 г. по 1 апреля 2020 г. Всего были найдены 1202 публикации, которые оценивали по клинической значимости. Поиск проводился в базах данных Medline, EMBASE и базе данных Кокрейновских систематических обзоров. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: <http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/>. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [1, 2]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

- 1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, оцениваются согласно модифицированной классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [3];
- 2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- 3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- 4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
- 5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- 6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [4]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте EAU: <http://www.uroweb.org/guideline/>. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций EAU.

2.2. Рецензирование и будущие цели

Перед публикацией в 2017 г. было выполнено независимое рецензирование рекомендаций. Кроме того, проведено рецензирование данных, измененных по результатам систематических обзоров.

В обновление рекомендаций 2022 г. будут включены результаты проводимых в настоящее время литературных обзоров. В настоящее время проводятся следующие обзоры:

- 1) какое оптимальное лечение симптоматической инфравезикальной обструкции, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, у пациентов после трансплантации почки [5];
- 2) эффективнее ли хирургическое лечение при камнях в трансплантируемой почке, чем дистанционная ударно-волновая литотрипсия [6]?

3. Рекомендации

3.1. Забор и трансплантация почки

3.1.1. Нефрэктомия у живого донора

В рамках установленных программ трансплантации почки предпочтительным для нефрэктомии у живого донора является эндоскопический (лапароскопический) доступ [7]. Открытая нефрэктомия, выполненная через мини-доступ, по-прежнему считается приемлемой альтернативой, несмотря на более высокую интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде [8].

Эндоскопическая нефрэктомия у живого донора включает:

- трансперитонеальную лапароскопию, в том числе с ручной ассистенцией;
- ретроперитонеоскопию, в том числе с ручной ассистенцией;
- однопортовую лапароскопию (LESS);
- транслуминальные вмешательства через естественные отверстия (NOTES);
- лапароскопическую однопортовую хирургию и робот-ассистированный трансперитонеальный или ретроперитонеальный доступ.

В литературе представлены убедительные данные в пользу лапароскопической нефрэктомии у живого донора, включая ряд систематических обзоров и метаанализов, в которых сравнивали безопасность и эффективность лапароскопической и открытой нефрэктомии. Лапароскопическая нефрэктомия у живого донора дает сопоставимые показатели функции и отторжения трансплантата, осложнений, выживаемости трансплантата и пациентов. При этом лапароскопическая нефрэктомия дает преимущество в анестезиологических требованиях, интенсивности боли, длительности госпитализации и времени до возвращения к нормальной активности [9–12].

Стандартная лапароскопическая нефрэктомия у живого донора проводится через 5- и 12-мм порты, но ее также можно выполнить через 3- или 3,5-мм порты [13]. Согласно результатам метаанализа, при лапароскопической нефрэктомии с ручной ассистенцией у живого донора меньше время операции и тепловой ишемии при сопоставимой безопасности и общих результатах [14]. В систематическом обзоре показано, что робот-ассистированная нефрэктомия у живого донора также дает аналогичные результаты [15]. При этом следует отметить небольшое число выполненных операций, а результаты последних исследований, включая метаанализ, указывают на более высокую частоту осложнений [16, 17].

Лапароскопическая однопортовая нефрэктомия позволяет хирургу работать через один разрез (обычно в области пупка) с помощью многоканального порта. Для удаления почки можно расширить данный разрез или выполнить новый. В ряде ретроспективных и не менее чем в трех проспективных рандомизированных исследованиях (РКИ) показана эквивалентная безопасность и эффективность с тенденцией к менее выраженному болевому синдрому и преимуществу по косметическим результатам [18, 19]. Однако данная методика технически сложнее по сравнению с классической лапароскопией, и ее роль до конца не изучена.

Трансвагинальная нефрэктомия (NOTES) позволяет избежать выполнения разреза на брюшной стенке для извлечения почки с целью улучшения косметических результатов и уменьшения боли. Первые публикации свидетельствуют о ее безопасности, однако накоплен совсем небольшой опыт [20].

Считается, что правосторонняя лапароскопическая нефрэктомия у живого донора технически сложнее и дает более низкие результаты, однако, по данным крупных ретроспективных исследований, систематических обзоров и метаанализов, как лево-, так и правосторонняя нефрэктомии имеют сопоставимую безопасность и эффективность [21, 22].

Лапароскопическая нефрэктомия у живого донора привлекла внимание к техническим проблемам различных устройств, используемых для контроля над воротами почки, включая эндоскопические степлеры, стандартные клипсы и клипсы с замком [21]. Хотя в литературе отсутствуют данные о превосходстве одного способа контроля над почечной артерией над другим [23–25], тем не менее Федеральная служба США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и производители клипс с замком выпустили документ, согласно которому запрещается их использование для пересечения артерии во время лапароскопической нефрэктомии у живого донора.

Резюме по данным литературы	УД
Лапароскопическая нефрэктомия у живого донора дает сопоставимые показатели функции и отторжения трансплантата, осложнений, выживаемости пациентов и трансплантата	1a
Лапароскопическая нефрэктомия имеет преимущества по анестезиологическим требованиям, интенсивности боли, длительности госпитализации и времени до возвращения к нормальной активности	1a

Рекомендации	СР
Лапароскопическая/ретроперитонеоскопическая нефрэктомия с или без ручного ассистирования являются предпочтительными методами забора почки у живого донора	Сильная
Открытую нефрэктомию у живого донора следует выполнять в центрах, в которых не проводятся лапароскопические операции	Сильная
Однопортовая робот-ассистированная лапароскопия и транслюминальные вмешательства для нефрэктомии у живого донора необходимо проводить только в высокоспециализированных центрах	Сильная

3.1.2. Консервация органа

При трансплантации почки, удаленной после прекращения сердечной деятельности, тепловая ишемия сопровождается ухудшением результатов. Прогностическими факторами отсроченной функции и утраты трансплантата являются параметры гемодинамики донора (систолическое давление, сатурация кислорода и шоковый индекс: частота сердечных сокращений, разделенная на систолическое артериальное давление). Эти результаты требуют валидации [26]. Длительность тепловой ишемии при заборе почки после прекращения сердечной деятельности связана с повышенным риском утраты трансплантата. Общая пятилетняя частота утраты трансплантата (включая первичное нефункционирование трансплантата (ПНТ)) связана с более длительным временем тепловой ишемии при асистолии [27]. Время извлечения почки (от пережатия аорты до помещения почки в лед) является важным фактором риска отсроченной функции трансплантата, частота которой составляет 27,8 и 60% при времени извлечения до 60 и 120 минут соответственно [28].

В ретроспективном исследовании, включавшем 64 024 трансплантации почки от живых доноров, показано, что время холодовой ишемии, несовместимость по человеческому лейкоцитарному антигену (HLA), возраст донора, панелированные реактивные антитела, сахарный диабет у реципиента, индекс массы тела донора и реципиента, расовая принадлежность и пол реципиента, правосторонняя нефрэктомия, открытая нефрэктомия, проведение диализа, несовместимость по АВО-антигенам и ранее проводимая трансплантация являются независимыми прогностическими факторами отсроченной функции трансплантата [29]. Пятилетние показатели выживаемости трансплантата после пересадки от живого донора при отсроченной функции ниже, чем у пациентов с нормальным функционированием трансплантата. Отсроченная функция более чем в два раза повышает риск утраты трансплантата [29].

3.1.2.1. Растворы для хранения почки и холодовая консервация

Описано два основных источника повреждения трансплантата: ишемия (тепловая и холодовая) и реперфузионное повреждение. Цели современных растворов для консервации почки включают: контроль над клеточным отеком во время гипотермической ишемии; поддержание внутри- и внеклеточного электролитного градиента во время ишемии; компенсацию ацидоза; восполнение энергетического запаса и минимизацию реперфузионного повреждения. К настоящему времени

не достигнуто консенсуса по тому, какой из механизмов имеет наиболее важное значение для постишемической функции трансплантата [30]. Ни один из растворов не сочетает в себе все механизмы. Ранее широко применялся раствор Euro-Collins, но в настоящее время он больше не рекомендуется.

При использовании раствора Висконсинского университета (University of Wisconsin, или UW) и гистидин-триптофан-кетоглутарата (histidine-tryptophan-ketoglutarate, или НТК) получены сопоставимые результаты, и они являются стандартом для комбинированной трансплантации или пересадки одной почки. Характеристики НТК включают низкую вязкость, содержание калия и стоимость. Раствор UW стал стандартом для статической консервации при пересадке печени, почки, поджелудочной железы и кишечника [31]. По данным большинства исследований, растворы UW, НТК и Celsior сопоставимы, однако в последних публикациях и при анализе реестров выявлены некоторые различия [32, 33]. Для консервации почки перед трансплантацией также подходит гипертонический цитратный раствор Маршалла (MHCS) [34]. В экспериментальных исследованиях по консервации почки растворы НТК и UW позволяли лучше сохранять структуру эндотелия и буферную функцию pH во время тепловой ишемии по сравнению с растворами MHCS и Celsior, особенно при заборе почки после остановки сердечной деятельности [35]. Результаты метаанализа РКИ, в которых сравнивали раствор UW с Celsior и MHSC при стандартном заборе трупной почки, свидетельствуют об эквивалентности данных растворов [36], хотя авторы не проводили экономический анализ.

При заборе почки у живого донора, когда планируется немедленная пересадка, достаточно перфузии раствором кристаллоидов. При заборе почки после остановки сердечной деятельности, особенно в случае «маргинального» донорства, в связи с продолжительным временем тепловой ишемии требуются специальные мероприятия для снижения риска полной потери или отсроченной функции трансплантата. Более чем 60% пересаженных почек в настоящее время забирают по расширенным критериям донорства (любой донор старше 65 лет и/или донор старше 55 лет при наличии одного из следующих критериев: острая почечная дисфункция, инсульт или артериальная гипертензия) [37].

Резюме по данным литературы	УД
Растворы UW и НТК обладают одинаковой эффективностью и являются стандартом для комбинированной трансплантации или пересадки одной почки	1b
В метаанализе рандомизированных исследований показано, что растворы UW и Celsior эквивалентны при заборе трупной почки по стандартным критериям	1a

Рекомендации	СР
Для консервации почки необходимо использовать раствор UW или НТК	Сильная
Растворы Celsior и MHCS можно использовать для консервации, если недоступны растворы UW или НТК	Сильная

3.1.2.2. Длительность сохранения органа

Время холодовой ишемии должно быть минимальным. При заборе почки по расширенным критериям донорства после смерти головного мозга и остановки сердечной деятельности трансплантат более чувствителен к ишемии, чем в случае забора почки по стандартным критериям. В идеале почки от доноров со смертью головного мозга необходимо трансплантировать в течение 18–21 часа; в течение 18 часов холодовой ишемии отсутствуют различия в выживании трансплантата [36, 38, 39]. При заборе почки после остановки сердечной деятельности оптимально проводить трансплантацию в течение 12 часов [40], а при заборе по расширенным критериям донорства – в течение 12–15 часов [41, 42].

3.1.2.3. Методы консервации донорской почки: статическая и динамическая консервация

Вне зависимости от используемого метода важнейшее значение имеет низкая температура. Использование холодовой консервации в качестве возможности для фармакологической или генной терапии может с научной точки зрения улучшить ближайшие и отдаленные показатели выживаемости трансплантата [43]. Охлаждение снижает метаболическую активность в биологических тканях и минимизирует продолжающиеся клеточные процессы, которые приводят к снижению уровня аденозинтрифосфорной кислоты и накоплению продуктов метаболизма. Реперфузия оксигенированной кровью вызывает ишемическое и реперфузионное повреждение. Гипотермическая перфузия не обеспечивает нормальный метаболизм клеток и не предотвращает снижения энергетических запасов [44], однако позволяет избежать неблагоприятных эффектов простого охлаждения, особен-

но в случае длительного времени тепловой ишемии при заборе почки после остановки сердечной деятельности у неконтролируемого донора. Результаты двух метаанализов свидетельствуют о том, что гипотермическая аппаратная перфузия снижает риск отсроченной функции трансплантата по сравнению со статистической консервацией [45, 46]. Показатели ПНТ изучены в меньшей степени, но в метаанализе, включавшем только исследования высокого качества, показано снижение риска при использовании гипотермической аппаратной перфузии [46]. В Кокрейновском систематическом обзоре и метаанализе показано, что гипотермическая перфузия снижает риск отсроченной функции трансплантата по сравнению со статической консервацией почек, удаленных после прекращения сердечной деятельности или смерти головного мозга [47].

Рост потребности в донорских органах привел к более частому использованию трансплантатов более высокого риска. Трансплантаты, изъятые от доноров с остановкой сердечной деятельности или по расширенным критериям донорства, особенно чувствительны к повреждению при консервации, в результате чего увеличивается риск неблагоприятных исходов [48, 49].

Динамическая консервация, в отличие от статической, обеспечивает оптимальную функцию трансплантата, позволяет оценить его сохранность и провести активное восстановление. В настоящее время в качестве возможных инструментов сохранения «уязвимых» трансплантатов развивается *ex vivo* аппаратная перфузия и *in situ* регионарная перфузия у донора. Доклинические результаты обуславливают необходимость исследований динамической консервации органов с различными режимами (непрерывная, предимплантационная) и температурой (гипо-, суб- и нормотермическая) [44]. Описано несколько методов консервации донорской почки.

- Первичная перфузия холодным консервационным раствором с последующим помещением органа в лед. Ограничения статической холодовой консервации «маргинальных» органов, включая почки, изъятые по расширенным критериям донорства, привели к более частому использованию динамических методов.
- В клиническую практику внедрены современные стратегии динамической консервации, включая такие методы, как гипотермическая аппаратная консервация, гипотермическая регионарная аппаратная консервация, нормотермическая аппаратная консервация, нормотермическая регионарная аппаратная консервация, субнормотермическая аппаратная консервация и субнормотермическая регионарная аппаратная консервация [44].
- Гипотермическая аппаратная консервация в непрерывном и пульс-режиме эффективна при изъятии органов у «маргинальных» доноров как в виде самостоятельного метода, так и после периода простой холодовой консервации (при доставке «маргинальных» почек) [50].
- В ряде исследований показано, что во избежание повреждения при гипотермической динамической консервации необходимо контролировать давление, а не поток жидкости, и использовать низкое давление. Перфузионный раствор должен качественно отличаться от раствора для холодовой консервации [33].
- Неоксигенированная гипотермическая аппаратная перфузия почки при низком перфузионном давлении (20–30 мм рт. ст.) снижает риск отсроченной функции трансплантата [45]. В самом крупном РКИ, в котором сравнивали простую холодовую консервацию и гипотермическую аппаратную перфузию при заборе трупной почки, показано снижение риска отсроченной функции трансплантата и преимущество в выживаемости, которое было более выраженным при заборе почек по расширенным критериям донорства [51]. Гипотермическая аппаратная перфузия почек, изъятых у асистических доноров III типа, позволяет снизить риск отсроченной функции трансплантата и не влияет на его выживаемость [48].
- Гипотермическая аппаратная перфузия снижает риск отсроченной функции трансплантата при изъятии почки по стандартным критериям после смерти головного мозга вне зависимости от времени холодовой ишемии [52].
- Увеличение сосудистого сопротивления и высокая концентрация маркеров повреждения в перфузате являются факторами риска отсроченной функции трансплантата, однако это не является причиной для отказа от трансплантации. Параметры перфузии позволяют оценить сохранность трансплантата при изъятии почки после остановки сердечной деятельности у неконтролируемого донора, особенно при высоком уровне креатинина у донора [53]. Необходимо провести исследования, чтобы определить достоверные прогностические факторы сохранности трансплантата при проведении аппаратной перфузии [36]. Параметры перфузии (почечный кровоток и сосудистое сопротивление) имеют низкую прогностическую ценность, и их нельзя использовать в качестве единственного критерия оценки сохранности трансплантата [54].

- В РКИ, проведенном консорциумом по сохранению органов в Европе (COPE) и включавшем изъятие почек у асистолических доноров III типа и по расширенным критериям донорства, изучалось влияние оксигенированной гипотермической аппаратной перфузии [44]. Оксигенация во время гипотермической аппаратной перфузии эффективна и улучшает раннюю функцию трансплантата [55]. Между двумя группами не выявлено различий по частоте отсроченной функции трансплантата, ПНТ или смерти пациентов. Кроме того, при использовании оксигенированной и стандартной гипотермической аппаратной перфузии не наблюдалось различий в расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) через год после трансплантации. При этом, по данным анализа чувствительности с поправкой на все причины утраты трансплантата, расчетная СКФ была выше в группе оксигенированной гипотермической аппаратной перфузии [55].
- В экспериментальных моделях показано, что короткий период нормотермической аппаратной перфузии непосредственно перед имплантацией улучшает функцию трансплантата, позволяет восполнить запасы АТФ и уменьшить повреждение [56, 57].
- Авторы ретроспективного исследования нормотермической регионарной аппаратной перфузии у неконтролируемых доноров пришли к выводу, что данный метод снижает риск утраты трансплантата, если используется в качестве предварительной подготовки перед гипотермической аппаратной перфузией почки [58].
- В настоящее время активно проводятся исследования консервации почек при продолжительной тепловой ишемии (асистолические доноры I и II типов) с использованием нормотермической экстракорпоральной аппаратной перфузии *in situ* с оксигенацией и элиминацией лейкоцитов перед пересадкой [59]. Перенос кислорода обеспечивается за счет крови, не содержащей лейкоцитов. Потенциальные преимущества данной техники консервации заключаются в снижении ишемического и реперфузионного повреждения, а также возможности оценки жизнеспособности трансплантата.
- К настоящему времени проводится всего одно РКИ по предимплантационной нормотермической аппаратной перфузии с использованием оксигенированного нормотермического перфузионного раствора на основе крови (<http://www.isrctn.com/ISRCTN15821205>). Во время нормотермической аппаратной перфузии для оценки функции трансплантата выполняется макроскопическая оценка перфузии, почечного кровотока и выделения мочи [60].
- В условиях эксперимента непрерывная субнормотермическая аппаратная перфузия и контролируемый подогрев с оксигенацией улучшают клиренс креатинина и позволяют лучше сохранить структурную целостность по сравнению с непрерывной гипотермической аппаратной перфузией [61].

Резюме по данным литературы	УД
По данным метаанализа РКИ, гипотермическая аппаратная перфузия позволяет снизить отсроченной функции трансплантата по сравнению с холодной консервацией трупной почки	1a
При проведении гипотермической динамической консервации необходимо контролировать давление, а не поток жидкости. Для предотвращения повреждения трансплантата требуется низкое давление	2a
Параметры перфузии (почечный кровоток и сосудистое сопротивление) имеют низкую прогностическую ценность, и их нельзя использовать в качестве единственного критерия оценки сохранности трансплантата	2b

Рекомендации	СР
Необходимо минимизировать время ишемии	Сильная
Для снижения риска отсроченной функции трансплантата необходимо использовать гипотермическую аппаратную перфузию трупной почки (если доступна)	Сильная
При заборе трупной почки по стандартным критериям донорства можно применять гипотермическую аппаратную перфузию	Сильная
При гипотермической аппаратной перфузии необходимо использовать низкое давление.	Сильная
Гипотермическая аппаратная перфузия проводится в непрерывном режиме под контролем давления, а не потока жидкости	Сильная
При проведении гипотермической аппаратной перфузии не следует отказываться от трансплантации почки только на основании повышенного сопротивления и высокой концентрации маркеров перфузионного повреждения	Слабая

3.1.3. Биопсия донорской почки

Биопсия донорской почки проводится с различными целями, включая:

- гистологическую оценку качества органа перед трансплантацией (часто носит название трансплантационной биопсии);
- гистологический анализ очаговых изменений, особенно при подозрении на опухоль;
- выявление изменений в донорской почке с целью последующего сравнения с результатами биопсии после трансплантации (носит название исходной, «нулевой» или имплантационной биопсии).

3.1.3.1. Трансплантационная биопсия

3.1.3.1.1. Введение и прогностическое значение

Трансплантационная биопсия применяется для выявления изменений в трупной почке, чтобы определить, подходит ли орган для трансплантации. Данная биопсия чаще всего проводится при подозрении на хроническое повреждение почки (при изъятии по расширенным критериям донорства) [62].

В Европе редко отказываются от трансплантации после получения результатов гистологического исследования, поскольку трансплантационная биопсия не проводится на регулярной основе для отбора почек в системе Eurotransplant [62]. Однако учитывая, что результаты биопсии являются самой частой причиной отказа от трансплантации в США [63–65], ее прогностическое значение оценивали в различных исследованиях. В систематическом обзоре публикаций, посвященных трансплантационной биопсии, показана нехватка проспективных исследований и значительные различия в типе оцениваемых изменений, их градации, критериях посттрансплантационных исходов и используемых статистических методах [66]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что использование трансплантационной биопсии для отбора донорских почек может иметь ряд важных ограничений, включая следующие [62, 66, 67]:

Отсутствует убедительная связь между гистологическими изменениями, выявленными при биопсии, и посттрансплантационными результатами.

Концепция трансплантационной биопсии у пожилых доноров предложена в исследовании Gaber и соавт. в 1995 г. Согласно результатам, наличие >20% склерозированных клубочков в трансплантате связано со снижением показателей у реципиентов [68]. Однако в последующих работах получены крайне противоречивые результаты, вследствие чего нельзя сделать вывод о том, что гломерулосклероз является независимым прогностическим фактором функции трансплантата [66]. Аналогичные различия наблюдались также и для других изменений, включая повреждение артерий, интерстициальный фиброз и тубулярную атрофию; в некоторых исследованиях показано прогностическое значение каждого из показателей, но в других получены противоположные результаты [66]. Не достигнуто консенсуса по прогностически важным изменениям и их градации.

К настоящему времени не разработаны специфические системы оценки донорских почек. Определение изменений при трансплантационной биопсии преимущественно основано на критериях Banff для посттрансплантационного морфологического исследования, которые были одобрены на согласительной конференции в Банфе в 2007 г. [69].

Предпринято много попыток использования полуколичественных балльных шкал с целью выражения общей степени повреждения ткани при исследовании биоптатов донорской почки. Шкалы, как правило, основаны на простом добавлении шкалы Banff для отдельных изменений, чаще всего гломерулосклероза, гиалиноза артерий, фиброза интимы артерий, интерстициального фиброза и тубулярной атрофии, и редко включают клинические параметры, например возраст донора [70], уровень креатинина и наличие артериальной гипертензии [71].

Лишь несколько гистологических шкал разработаны с использованием модельного анализа [70–74]. Только в индексе Maryland Aggregate Pathology Index [74] и шкале Leuven Donor Risk Score [70] конечной точкой является утрата трансплантата, и они прошли независимую валидацию во внешней когорте. В других исследованиях для создания гистологических моделей использовали суррогатные клинические конечные точки, например отсроченную функцию трансплантата [72] и расчетную СКФ через 3 месяца [73]. Кроме того, другие модели не были валидированы в независимых когортах. Различия в ценности каждого компонента при расчете показателя и конечных точках могут обуславливать противоречивые данные литературы [62, 66, 67].

Из-за временных ограничений при трансплантационной биопсии исследование замороженных срезов чаще проводит дежурный патоморфолог, что может влиять на диагностическую точность полученных данных.

Это может оказывать значительное влияние на результаты, поскольку при исследовании замороженных срезов имеются артефакты, которые не позволяют выявить и оценить важные изменения, включая гиалиноз артериол и интерстициальный фиброз [75, 76]. Имеются убедительные

данные, что исследование препарата, полученного при гистологической (толстоигольной) биопсии и фиксированного парафином, должен проводить опытный патоморфолог. Использование специального окрашивания при исследовании парафиновых блоков превосходит по диагностической точности исследование замороженных срезов, поскольку дает возможность лучше сохранить морфологические данные и избежать ряда артефактов. Хотя технически возможно осуществить быструю подготовку парафиновых блоков, соответствующие протоколы приняты не во всех клиниках и в большинстве отделений не доступны круглосуточно. Другой причиной различий служит опыт патоморфолога. При трансплантационной биопсии исследование часто проводит дежурный патоморфолог общего профиля, который может не иметь специальной подготовки для оценки патологии почки. В исследовании, посвященном данной проблеме, показано, что дежурные патоморфологи чаще переоценивают степень хронических изменений [77].

3.1.3.2. Тип биопсии и размер биоптата

Во многих трансплантационных центрах выполняют клиновидную биопсию донорских почек вместо игольчатой биопсии из-за более высокого риска кровотечения. При клиновидной биопсии можно осуществить поверхностный забор коркового вещества, а игольчатая биопсия позволяет достичь более глубоких отделов. При игольчатой биопсии также возможен забор из нескольких зон. Для биопсии необходимо использовать иглу 14 или 16 G, поскольку для получения столбика ткани необходимого размера иглой 18 G требуется взять несколько биоптатов [78]. Авторы ряда исследований, в которых сравнивали клиновидную и игольчатую биопсию, пришли к выводу, что игольчатая биопсия позволяет намного лучше оценить сосудистые изменения, поскольку при клиновидной биопсии редко можно увидеть междольковые артерии. Оба метода сопоставимы по оценке клубочковых или тубулоинтерстициальных изменений [79–82]. Также показано, что гломерулосклероз значительно сильнее выражен в подкапсульных зонах по сравнению с более глубокими участками коркового вещества [83]. При тщательном соблюдении техники биопсии с минимальной глубиной проникновения 5 мм можно избежать проблемы недостаточного забора артерий или избыточного попадания (подкапсульных) склерозированных клубочков при клиновидной биопсии [84]. Прогностическая ценность выявления гломерулосклероза при клиновидной биопсии значительно повышается при наличии большего количества клубочков. В идеале необходимо осмотреть не менее 25 клубочков [81]. В литературе представлены ограниченные данные по частоте осложнений трансплантационной биопсии.

Другой альтернативой служит использование иглы для биопсии кожи. Хотя биоптаты меньше по размеру (3 мм), чем при игольчатой биопсии, метод позволяет избежать повреждения крупнокалиберных артерий в зоне корково-мозгового соединения и оценить более глубокие участки коркового вещества [85].

3.1.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации

Резюме по данным литературы	УД
Отдельные гистологические изменения, включая гломерулосклероз, сужение просвета артерий или тубулоинтерстициальное повреждение, выявленные при трансплантационной биопсии, имеют ограниченное значение для выживаемости трансплантата при длительном наблюдении	3
Гистологические шкалы дают более полную информацию о степени повреждения почки. Опубликованным шкалам не хватает независимой валидации и точных пороговых значений	3
Для диагностической ценности исследования важнейшее значение имеет размер биоптата. В адекватном биоптате должны присутствовать участки коркового вещества глубже подкапсульной зоны (>5 мм) и не менее 25 клубочков и одной артерии. Игольчатая биопсия, клиновидная биопсия или использование иглы для биопсии кожи дают сопоставимые результаты при условии соблюдения техники. Биопсия иглой 18 G технически сложна и требует забора нескольких биоптатов	3
Рекомендации	СР
Решение о пригодности донорской почки для трансплантации не должно приниматься только по результатам гистологического исследования, поскольку в таком случае будет неоправданно завышена частота отказов от трансплантатов. Интерпретацию гистологических результатов следует проводить в контексте с клиническими параметрами донора и реципиента, включая параметры перфузии (если доступны)	Сильная
Рекомендуется проводить гистологическое исследование парафиновых блоков, поскольку оно превосходит по точности исследование замороженных срезов; тем не менее необходимо взвешивать его диагностическую точность и возможную задержку трансплантации	Сильная
Материал после трансплантационной биопсии должен исследовать специализированный патоморфолог или патоморфолог общего профиля, прошедший обучение по патологии почек	Сильная

3.1.3.4. Имплантационная биопсия

Имплантационную биопсию проводят для получения исходной информации о состоянии донорской почки с целью сравнения с последующей посттрансплантационной биопсией. Исходная биопсия необходима для дифференциации имеющихся и приобретенных изменений. Она имеет особенно важное значение в случае тромботической микроангиопатии, гиалиноза артерий или острого канальцевого некроза. В отличие от трансплантационной биопсии, которую проводят в момент изъятия почки, имплантационная биопсия выполняется непосредственно перед пересадкой и позволяет оценить возможное влияние холодовой ишемии. В литературе не описана роль имплантационной биопсии, что может быть связано со сложностями в определении ее значения в повышении качества диагностики. Несмотря на отсутствие исследований, в которых оценивали ее прогностическую значимость, имплантационная биопсия трупной почки выглядит весьма целесообразной.

3.1.4. Пересадка почки от живого донора или трупной почки

3.1.4.1. Анестезиологические и периоперационные аспекты

Для оптимального анестезиологического и периоперационного ведения пациентов необходимо взаимодействие между нефрологом, анестезиологом и хирургом. Анестезиологическое пособие донорам почки [86] и реципиентам [87] рассматривается в рекомендациях Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) [88].

3.1.4.2. Предоперационный гемодиализ

Непосредственно перед трансплантацией почки не требуется проводить гемодиализ на рутинной основе [88]. Самым частым показанием для предоперационного гемодиализа является гиперкалиемия. Необходимо оценивать осложнения гемодиализа по сравнению с медикаментозной терапией, а также риск интраоперационной перегрузки объемом, электролитных расстройств и нарушения кислотно-основного состояния, особенно при использовании трупной почки с высокой вероятностью отсроченной функции трансплантата. Предоперационный гемодиализ может спровоцировать провоспалительное состояние, а также приводить к задержке в трансплантации, повышению времени холодовой ишемии и риску отсроченной функции трансплантата [89].

Резюме по данным литературы	УД
Предоперационный гемодиализ может приводить к задержке в трансплантации, повышению времени холодовой ишемии и риску отсроченной функции трансплантата	2

Рекомендации	СР
Для коррекции нарушений водно-электролитных расстройств перед трансплантацией показаны диализ или консервативные мероприятия с учетом вероятности раннего функционирования трансплантата	Слабая

3.1.4.3. Трансплантация у пациентов, принимающих дезагрегантные препараты и антикоагулянты

У многих пациентов, входящих в лист ожидания, имеются сосудистые заболевания и/или протромботическое состояние, которые необходимо оценить перед трансплантацией. Пациентам после стентирования коронарных артерий часто назначают двойную антитромбоцитарную терапию на срок 6–12 месяцев, поэтому необходимо обсудить с кардиологом периоперационное ведение с учетом риска отмены дезагрегантных препаратов. Кроме того, следует обсудить с гемостазиологом варианты возобновления антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде перед включением пациента в лист ожидания.

Некоторые пациенты могут оставаться в листе ожидания, продолжая принимать дезагрегантные и/или антикоагулянтные препараты. В каждом случае необходимо фиксировать показания для этих препаратов. Также следует взвешивать потенциальный риск периоперационного кровотечения и артериальных или венозных тромбозов. Согласно рекомендациям Американского колледжа торакальных врачей и Европейского общества кардиологов [90, 91], продолжение приема дезагрегантных препаратов, таких как аспирин, тиклопидин или клопидогрель, не повышает риск пери/послеоперационных осложнений [92], однако исследования включали небольшое число пациентов. При необходимости можно уменьшить действие дезагрегантных препаратов путем интраоперационного переливания тромбоцитарной массы.

Резюме по данным литературы	УД
Авторы ретроспективного одноцентрового исследования типа «случай – контроль», включавшего пациентов, которым проводилась трансплантация почки, пришли к выводу, что продолжение дезагрегантной терапии, включая аспирин, тиклопидин или клопидогрель, не повышает риск пери/послеоперационных осложнений	3

Рекомендации	СР
Пациенты, находящиеся в листе ожидания, могут продолжить прием дезагрегантных препаратов	Слабая
Перед трансплантацией необходимо консультировать пациентов, получающих дезагрегантные препараты и/или антикоагулянты, у кардиолога, гемостазиолога и нефролога	Слабая

3.1.4.4. Какие мероприятия необходимо проводить для профилактики венозных тромбозов, включая тромбоз глубоких вен, во время и после трансплантации почки?

Периоперационное введение антикоагулянтов короткого действия снижает риск венозных тромбозов (включая подвздошно-бедренный сегмент и почечную вену), однако увеличение объема кровопотери требует оценки индивидуальных факторов риска. Ни в одних из опубликованных рекомендаций не описывается тромбопрофилактика при трансплантации почки. В небольшом РКИ [93] не выявлено различий в утрате трансплантата или тромбоэмболических осложнениях в раннем посттрансплантационном периоде в зависимости от профилактического назначения антикоагулянтов. У пациентов в группе антикоагулянтов был ниже уровень гемоглобина, а профилактическое введение нефракционированного гепарина увеличивало время лимфореи. На основании результатов данного исследования не рекомендуется проводить тромбопрофилактику реципиентам с низким риском тромбоза при пересадке почки от живого донора. При отсутствии противопоказаний из-за патологии периферических сосудов рекомендуется проводить механическую компрессию с целью снижения риска тромбоза вен подвздошно-бедренного сегмента, особенно при повышенном риске кровотечения на фоне фармакологической профилактики.

Резюме по данным литературы	УД
В небольшом РКИ (n = 75) не выявлено уменьшения показателей утраты трансплантата или тромбоэмболических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде при профилактическом назначении антикоагулянтов	1b

Рекомендации	СР
При пересадке почки от живого донора реципиентам с низким риском тромбоза не показано профилактическое введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина	Слабая

3.1.4.5. Необходимо ли проводить периоперационную антибактериальную терапию при трансплантации почки?

Хотя при трансплантации почки обычно проводится антибактериальная профилактика, оптимальный режим не определен, а повышение резистентности к антибиотикам может влиять на ее эффективность. В многоцентровом проспективном РКИ не выявлено различий по частоте инфекции в области хирургического вмешательства, бактериальной, грибковой или вирусной инфекции в течение месяца между пациентами, которым однократно вводился препарат широкого спектра в начале анестезии, и больными, которые получали препараты два раза в сутки в течение 3–5 дней [94]. При ретроспективном сравнении периоперационного профилактического внутривенного введения цефазолина не показано различий в инфекционных осложнениях (в области хирургического вмешательства, мочевыводящих путей, бактериемии или инфекций, ассоциированных с центральным венозным катетером) в течение месяца после трансплантации почки [95].

Резюме по данным литературы	УД
В многоцентровом проспективном РКИ показано, что частота инфекций области хирургического вмешательства и мочевыводящих путей сопоставима при однократном введении антибиотика широкого спектра в начале анестезии и введении препарата два раза в сутки в течение 3–5 дней	1b

Рекомендации	СР
При стандартной трансплантации почки вместо продленной профилактики показано однократное профилактическое введение антибиотика	Сильная

3.1.4.6. Необходимо ли использовать специфические режимы инфузионной терапии при трансплантации почки и измерять центральное венозное давление у реципиентов?

Для оптимальной функции трансплантата необходимо тщательно поддерживать водный баланс в пери- и послеоперационном периоде. В литературе отсутствуют данные о более высокой эффективности кристаллоидов или коллоидов для внутривенной инфузионной терапии во время трансплантации, однако коллоиды могут быть иммуногенными. При использовании физиологического

раствора (0,9%) рекомендуется проводить мониторинг метаболического ацидоза в периоперационном периоде. В проспективном двойном слепом РКИ сравнивали физиологический раствор и лактированный раствор Рингера для интраоперационной инфузионной терапии. Через 3 дня после операции уровень креатинина не отличался между группами, но лактированный раствор Рингера реже вызывал гиперкалиемию и метаболический ацидоз. Сбалансированные растворы могут быть оптимальным и более безопасным вариантом [96].

Измерение центрального венозного давления помогает анестезиологу корректировать инфузионную терапию. В небольшом проспективном РКИ без маскирования сравнивали два режима введения физиологического раствора (0,9%): постоянную инфузию (10–12 мл/кг-1/час-1 с начала операции до момента восстановления кровотока) и инфузию с учетом центрального венозного давления (целевые показатели подбирались в зависимости от этапа операции) [97]. В группе с измерением центрального венозного давления наблюдался более стабильный гемодинамический профиль, более высокий диурез и раннее функционирование трансплантата. Инфузионная терапия с измерением центрального венозного давления позволяет снизить риск отсроченной функции трансплантата и оптимизировать раннюю функцию трансплантата.

Резюме по данным литературы	УД
В небольшом проспективном РКИ (n = 51) показано, что введение во время трансплантации почки лактированного раствора Рингера реже приводит к гиперкалиемии и ацидозу по сравнению с физиологическим раствором	1b
В небольшом проспективном РКИ (n = 40), в котором сравнивали непрерывную инфузию и инфузию с учетом центрального венозного давления, показано, что второй подход обеспечивает более стабильный гемодинамический профиль, более высокий диурез и раннее функционирование трансплантата	1b

Рекомендации	СР
Для улучшения функции трансплантата необходимо оптимизировать инфузионную терапию в пред-, интра- и послеоперационном периоде	Сильная
Для интраоперационной инфузионной терапии показано введение сбалансированных кристаллоидов	Слабая
С целью снижения риска отсроченной функции трансплантата и оптимизации ранней функции трансплантата необходимо проводить интраоперационную инфузионную терапию с учетом центрального венозного давления	Сильная

3.1.4.7. Необходимо ли использовать дофаминергические препараты, фуросемид или маннитол при трансплантации почки?

С целью увеличения диуреза и улучшения ранней функции трансплантата применяется дофамин в низких дозах. Использование дофамина у доноров почек в данном разделе не рассматривается. Противоречивые результаты не позволили достигнуть консенсуса по рутинному применению низких доз дофамина у реципиентов. В небольшом (n = 20) проспективном исследовании с переходом между группами показано улучшение диуреза и клиренса креатинина в первые 9 часов после трансплантации без нежелательных явлений [98]. Напротив, в ретроспективном сравнительном исследовании не выявлено различий в диурезе или функции трансплантата в течение первых 12 часов после пересадки трупной почки, однако у пациентов, получавших низкие дозы дофамина (n = 57), были выше частота сердечных сокращений, длительность пребывания в реанимации и смертность в первые 6 месяцев по сравнению с контрольной группой (n = 48) [99].

Существуют значительные различия в применении диуретиков во время пересадки почки, хотя их эффективность не доказана [100]. Во время литературного поиска не было найдено публикаций по применению маннитола у реципиентов. Использование маннитола у доноров в данном разделе не рассматривается.

Резюме по данным литературы	УД
Авторы ретроспективного сравнительного исследования пришли к выводу, что низкие дозы дофамина не улучшают функцию трансплантата в течение первых 12 часов после пересадки почки, однако, напротив, повышают частоту сердечных сокращений, длительность пребывания в реанимации и смертность в первые 6 месяцев по сравнению с контрольной группой	2b

Рекомендации	СР
В раннем послеоперационном периоде введение низких доз дофамина не показано	Слабая

3.1.5. Хирургический доступ при первой, второй, третьей и последующих трансплантациях
Подготовка трансплантата (ex vivo) является важнейшим этапом в процессе трансплантации. Необходимо осмотреть почку, покрытую стерильным льдом, по возможности удалить перинефральный жир для осмотра качества органа и исключения экзофитных опухолей. С целью принятия решения о качестве и использовании почки для трансплантации (включая пересадку двух почек) можно выполнить биопсию, в том числе из подозрительных участков паренхимы. Техника трансплантационной биопсии обсуждается в разделе 3.1.3.

Далее необходимо определить количество, качество и целостность сосудов почки и мочеточника(ов) и перевязать лимфатические сосуды ворот почки. Также следует оценить качество интимы донорской артерии. Ветви артерии, которые идут не к почке и не к мочеточнику, перевязываются.

При трансплантации трупной почки важно определить качество лоскута стенки аорты. При выраженном атеросклерозе осматривается устье или дистальный отдел почечной артерии с последующим иссечением лоскута аорты и/или почечной артерии, чтобы улучшить качество донорского сосуда. Реконструкция множественных донорских артерий ex vivo обсуждается в разделе 3.1.5.1. После этого оценивается длина почечной вены, ветви которой перевязываются.

При трансплантации правой трупной почки можно удлинить почечную вену ex vivo с использованием донорской нижней полой вены [101]. Техника удлинения короткой правой почечной вены при заборе почки у живого донора с помощью донорской гонадной вены или подкожной вены реципиента требует планирования и подписания информированного согласия (обсуждается в разделе 3.1.5.1).

Далее необходимо оценить длину, качество и количество мочеточников. Следует сохранять окололоханочный жир и жир вокруг проксимального отдела мочеточника в «золотом треугольнике».

Рекомендации	СР
Перед началом иммуносупрессии и наркоза при пересадке трупной почки необходимо оценить пригодность трансплантата (включая внешний осмотр)	Сильная

3.1.5.1. Трансплантация одной почки от живого донора и трупной почки

Стандартным хирургическим доступом для первой или второй трансплантации одной почки остается открытый. В настоящее время развиваются малоинвазивные методы, и в систематическом обзоре сравнивали различные доступы (малоинвазивный открытый, лапароскопический и робот-ассистированный) [102].

В большинстве случаев первичной или повторной трансплантации единственной почки необходимо использовать внебрюшинный доступ к подвздошной ямке. К настоящему времени не получено данных о предпочтительной пересадке левой или правой почки в подвздошную ямку с определенной стороны [103]. С целью профилактики послеоперационного лимфоцеле следует перевязывать лимфатические сосуды вокруг подвздошных сосудов. Для облегчения ненапряжного анастомоза и укладки трансплантированной почки необходимо мобилизовать соответствующий сегмент подвздошной артерии и вены. В литературе показана эффективность охлаждения поверхности почки во время имплантации [104].

Рекомендации	СР
При первичной или повторной трансплантации единственной почки необходимо использовать подвздошную ямку	Слабая
С целью профилактики послеоперационного лимфоцеле следует перевязывать лимфатические сосуды вокруг подвздошных сосудов	Слабая

Описаны различные техники удлинения короткой почечной вены, особенно при заборе правой почки у живого донора. С целью оптимизации имплантации и получения сопоставимых результатов при трансплантации правой почки применяется ряд технических приемов.

В ряде исследований результаты пересадки правой почки были несколько хуже, чем левой. Результаты двух крупных реестровых исследований свидетельствуют о небольшом повышении риска ранней утраты трансплантата при использовании правой почки от живого донора по сравнению с левой почкой [105–107]. В реестровом исследовании 2450 парных почек, которые забирали после остановки сердечной деятельности, при трансплантации правой почки была выше частота ранних хирургических осложнений, риск отсроченной функции трансплантата (отношение шансов (ОШ) 1,46) и ниже показатели выживаемости трансплантата в течение года (ОШ 1,62), хотя при

дальнейшем наблюдении показатели были сопоставимы [105]. Следует отметить, что в исследовании не указывались технические приемы, используемые для решения проблем с трансплантацией правой почки, время, необходимое для создания анастомоза, и опыт хирурга. В реестровом исследовании, включавшем 87 112 пар реципиентов после пересадки трупных почек, показано незначительное повышение риска отсроченной функции трансплантата (скорректированное ОШ (сОШ) 1,15) и утраты трансплантата вне зависимости от причины (скорректированное отношение рисков 1,07) в течение первых 6 месяцев после трансплантации правой почки. При этом различий в смертности реципиентов не выявлено [108]. Результаты когортных исследований [101, 103] и реестрового исследования [104] свидетельствуют об эквивалентных результатах при заборе левой или правой трупной почки. В метаанализе данных РКИ и 14 когортных исследований показаны сопоставимые показатели выживаемости трансплантата [109]. На основании данных литературы не следует отказываться от пересадки почки в зависимости от ее стороны.

Удлинить короткую почечную вену можно как у донора, так и у реципиента. Для поднятия подвздошной вены и снижения натяжения анастомоза может потребоваться перевязка внутренней подвздошной вены (вен) [103]. Транспозиция подвздошной артерии и вены позволяет улучшить положение венозного анастомоза [110]. В ряде случаев можно удлинить правую почечную вену. При заборе трупной почки с этой целью обычно используют нижнюю полую вену донора [111]. При заборе почки от живого донора удлинить почечную вену можно с помощью гонадной вены донора, удаленной во время нефрэктомии [112], или подкожной вены бедра реципиента [113], для чего требуется подписать информированное согласие. Описанные выше техники считаются более предпочтительными.

Резюме по данным литературы	УД
В проспективных когортных исследованиях показано: • транспозиция подвздошной вены реципиента является приемлемым техническим решением для удлинения правой почечной вены при заборе почки от живого донора (n = 43); • при заборе почки от живого донора для удлинения правой почечной вены можно использовать гонадную вену донора (n = 17) или подкожную вену бедра реципиента (n = 19)	3

Рекомендации	СР
Необходимо оценить длину почечной вены донора, и, если она выглядит недостаточной, можно использовать одну из описанных техник для облегчения создания венозного анастомоза	Слабая

У пациентов с анамнезом тромбоза подвздошной или бедренной вены перед трансплантацией необходимо подтвердить проходимость одной из подвздошных вен и нижней полой вены. В случае неожиданного интраоперационного выявления тромбоза подвздошной вены и/или нижней полой вены трансплантация может быть невыполнимой. При предоперационном планировании можно использовать собственную (ортотопическую) почечную или верхнюю брыжеечную вену или коллатерали гонадной вены.

Наружная или общая подвздошная артерии одинаково подходят для анастомоза. Внутренняя подвздошная артерия чаще поражается атеросклерозом, чем наружная. Анастомоз донорской почечной артерии с наружной и/или общей подвздошной артерией «конец в бок» считается более предпочтительным, чем анастомоз «конец в конец» с внутренней подвздошной артерией. В единственном РКИ, в котором сравнивали данные методики, не выявлено различий [114]. При этом следует отметить высокую частоту тромбоза почечной артерии (8%) в данном исследовании и небольшое число пациентов.

Необходимо тщательно выбирать место для сосудистого анастомоза в зависимости от длины почечной артерии и вены, чтобы не допустить перегиба сосудов после укладки почки (обычно в подвздошную ямку). Для снижения риска расслоения подвздошной артерии нельзя выполнять артериальный анастомоз в области атеросклеротических бляшек в подвздошной артерии. С целью исключения разрывов/лоскутов интимы перед наложением анастомоза осматривают интиму артерии донора и реципиента. При их выявлении следует выполнить пластику до или во время анастомоза.

При заборе трупной почки, как правило, используют лоскут Карреля, хотя его можно удалить при наличии тяжелого атеросклероза/стеноза устья почечной артерии (при хорошем качестве проксимального отдела) или достаточной длине почечной артерии для анастомоза с подвздошной артерией (чаще при трансплантации правой почки).

При наличии множества почечных артерий в трупной почке их можно оставить на лоскуте Карреля (соответствующей длины) и выполнить единый анастомоз. В случае забора почки от жи-

вого донора описаны различные методики достижения оптимального кровотока [100]. Например, можно имплантировать отдельно две артерии или создать единый анастомоз: если вторая артерия очень маленькая, особенно питающая верхний полюс, ее следует перевязать; две артерии можно анастомозировать вместе («trouser graft»); кроме того, можно выполнить анастомоз менее крупной артерии с боковой стенкой основной артерии («конец в бок»). Артерию нижнего полюса можно анастомозировать с нижней надчревной артерией [115]. При выявлении трех и более артерий у живого донора следует рассмотреть использование другой почки. Если все же принимается решение пересаживать данную почку, можно совмещать вышеописанные техники или, после соответствующего согласия, использовать лоскут собственной внутренней подвздошной артерии [116] или подкожной вены бедра [117].

Пациентам, которым ранее выполнялось протезирование внутренней подвздошной артерии в связи с тяжелым симптоматическим атеросклерозом, почечную артерию анастомозируют с сосудистым протезом. Перед наложением зажима на протез можно внутривенно ввести гепарин [118].

Для анастомоза почечной вены и артерии используют различные шовные материалы и техники сосудистого шва, но, как правило, применяется нерассасывающийся монофиламентный шовный материал (полипропилен) 5/0 и 6/0. При этом в литературе нет данных о преимуществе одной техники шва над другой, например, для профилактики стеноза артерии. Использование расширяющегося политетрафторэтилена позволяет снизить кровопотерю по сравнению со стандартными полипропиленовыми швами благодаря более точному соответствию размера иглы и нити [119].

При третьей или последующих трансплантациях необходимо тщательно планировать хирургический доступ, чтобы обеспечить адекватный артериальный приток и венозный отток, а также достаточное место для новой почки [120, 121]. Удаление собственной почки можно выполнить до или во время трансплантации [120]. В ряде случаев требуется мобилизация общей или внутренней подвздошной артерии, внутренней подвздошной вены или нижней полой вены. Кроме того, иногда используют внутрибрюшинный доступ через подвздошную ямку или срединный доступ [122]. В редких случаях осуществляется ортотопическая трансплантация [120, 123].

Согласно данным литературы, минимизация времени анастомоза и/или повторного согревания снижает риск отсроченной функции трансплантата [124]. Хотя связь с отдаленной функцией трансплантата до конца не изучена, но короткое время формирования анастомоза может оказывать положительное влияние [125].

Резюме по данным литературы	УД
В небольшом рандомизированном исследовании (n = 38) показаны сопоставимые результаты в послеоперационном периоде и через 3 года наблюдения при анастомозе донорской почечной артерии с внутренней подвздошной артерией «конец в конец» или с наружной подвздошной артерией «конец в бок»	1b
В когортных исследованиях показано, что третья или последующие трансплантации дают приемлемые ближайшие и отдаленные показатели выживаемости пациентов и выживаемости трансплантатов	3

Рекомендации	СР
Необходимо анастомозировать донорскую почечную артерию с наружной и/или общей подвздошной артерией «конец в конец»	Слабая
Анастомоз донорской почечной артерии «конец в конец» с внутренней подвздошной артерией служит альтернативой анастомозу с наружной и/или общей подвздошной артерией	Слабая
Перед выполнением артериального анастомоза необходимо осмотреть интиму артерии донора и реципиента, чтобы исключить разрывы/лоскуты интимы. При их выявлении следует выполнить пластику до или во время выполнения анастомоза	Сильная
При третьей или последующих трансплантациях необходимо тщательно планировать хирургический доступ, чтобы обеспечить адекватный артериальный приток и венозный отток, а также достаточное место для новой почки	Сильная

3.1.5.2. Робот-ассистированная трансплантация почки

В многоцентровых проспективных нерандомизированных исследованиях, проведенных по принципам консорциума IDEAL, изучали робот-ассистированную трансплантацию почки при заборе от живого донора [126]. В настоящее время проводятся одноцентровые нерандомизированные исследования, посвященные робот-ассистированной трансплантации трупной почки. В литературе описан чрез- и внебрюшинный доступ при робот-ассистированной трансплантации. Потенциаль-

ные преимущества включают уменьшение интенсивности болевого синдрома, длительности госпитализации, длины разреза и частоты лимфоцеле. К проблемам робот-ассистированной трансплантации относят исключение реципиентов с тяжелым атеросклерозом или третьей (или последующими) трансплантациями, более высокая, чем ожидалось, частота отсроченной функции трансплантата и небольшое число ранних тромбозов почечной артерии, несмотря на тщательный отбор пациентов [127]. По данным ретроспективного многоцентрового исследования, включавшего 187 пациентов, кривая обучения для робот-ассистированной пересадки почки у опытных хирургов составляет 35 случаев [128]. После первых 20 операций снижается частота осложнений и отсроченной функции трансплантата. Показатели осложнений Clavien–Dindo III/IV степени на первых 10 операциях составили 14%, а после них – всего 3% [128]. Частота тромбоза почечной артерии (1,6%) сопоставима с показателем для открытой пересадки (0,5–3,5%) [128]. В десятилетнем одноцентровом ретроспективном анализе, включавшем 239 пациентов с ожирением, показано, что робот-ассистированная трансплантация сопровождается минимальным риском инфекции хирургической области [129]. Частота утраты трансплантата составила 7,1%, преимущественно вследствие острой реакции отторжения, а выживаемость пациентов и трансплантата через 3 года – 95 и 93% соответственно [129]. В литературе опубликовано недостаточно данных, чтобы рекомендовать робот-ассистированную трансплантацию вне рамок высокоспециализированных проспективных исследований.

3.1.5.3. Трансплантация двух почек

Трансплантация двух почек проводится в случае недостаточного качества одной трупной почки для обеспечения адекватной функции при длительном наблюдении. Описаны различные техники имплантации двух донорских почек [130], включая одностороннюю внебрюшинную или внутрибрюшинную и двустороннюю внебрюшинную или внутрибрюшинную пересадку. Трансплантацию можно выполнить через срединный [131] или два боковых доступа.

Целью одностороннего доступа является сохранение интактной контралатеральной почечной ямки для последующей трансплантации в случае утраты пересаженных почек и снижения времени холодовой ишемии при имплантации второй почки [132]. Односторонний доступ может потребовать мобилизации и пересечения внутренней подвздошной вены для анастомоза между двумя почечными венами и внутренней подвздошной веной. Модификация односторонней техники включает единый анастомоз почечной артерии и почечной вены (с реконструкцией *ex vivo*) для снижения времени холодовой ишемии во второй почке [133–135]. Вне зависимости от техники трансплантация двух почек занимает больше времени и связана с более высокой кровопотерей, чем пересадка одной почки. В ряде исследований показано, что время операции и длительность госпитализации после односторонней внебрюшинной трансплантации меньше, чем при двусторонней внебрюшинной трансплантации [136], но в других работах не выявлено различий между различными техниками трансплантации двух почек. К настоящему времени не проводилось РКИ, чтобы можно было рекомендовать одну технику для всех пациентов или ситуаций.

У детей весом <15 кг выполняется изъятие обеих почек *en bloc*. В зависимости от размера донорской почки, размера и веса реципиента взрослого возраста можно выполнить трансплантацию обеих почек *en bloc* или, если возможно, разделить лоскут аорты и нижней полой вены для трансплантации одной почки [137].

3.1.5.4. Имплантация мочеточника при нормальной анатомии мочевыводящей системы

При отсутствии аномалий развития возможны следующие варианты мочеточникового анастомоза при трансплантации почки: внепузырный (Лих-Грегуара) и внутривузырный (Ледбеттера–Политано) уретеронеоцистоанастомоз и уретероуретероанастомоз с мочеточником реципиента. В метаанализе [138] двух рандомизированных и 24 наблюдательных исследований показано преимущество внепузырного анастомоза по технике Лих-Грегуара по сравнению с внутривузырным анастомозом по общей частоте осложнений (в частности, экстравазации мочи, стриктур и послеоперационной гематурии). Кроме того, по данным РКИ, при внепузырном анастомозе реже развиваются инфекции мочевыводящих путей [139]. Реципиентам с сохраненным мочеточником можно выполнить пиело- или уретероуретероанастомоз с ипсилатеральной стороны при условии отсутствия рефлюкса [140]. Результаты метаанализа свидетельствуют о более высокой частоте стриктур мочеточника, обструкции и образования камней после выполнения уретероуретероанастомоза, а в случае уретеронеоцистоанастомоза чаще развиваются пузырно-мочеточниковый рефлюкс и инфекции мочевыводящих путей [141].

Донорский мочеточник должен иметь минимально возможную длину. Для сохранения адекватного кровоснабжения необходимо сохранять клетчатку вокруг мочеточника. В небольшом РКИ показано преимущество создания внепузырного анастомоза по задней стенке мочевого пу-

зыря по сравнению с передней стенкой в отношении возможности выполнения эндоскопического лечения (при необходимости) и более низкой частоты гидронефроза после удаления стента [142]. В случае повреждения донорского мочеточника при заборе почки можно выполнить анастомоз лоханки с мочеточником или мочевым пузырем реципиента. С целью предотвращения образования литатурных камней анастомоз выполняют монофиламентной рассасывающейся нитью [143].

Резюме по данным литературы	УД
В метаанализе двух рандомизированных исследований и 24 обсервационных исследований показана эффективность внепузырного анастомоза по технике Лих-Грегуара для снижения частоты осложнений	1a
В многоцентровом проспективном сравнительном исследовании не выявлено различий по частоте осложнений между пиело- и уретероуретероанастомозом. При обоих вариантах ни в одном из случаев не наблюдалось утраты трансплантата из-за урологических осложнений	2b

Рекомендации	СР
Для минимизации осложнений после трансплантации почки у пациентов с нормальной анатомией рекомендуется выполнять внепузырный анастомоз по технике Лих-Грегуара	Сильная
Альтернативой служит пиело/уретероуретероанастомоз, особенно при небольшой длине или плохом кровоснабжении пересаживаемого мочеточника	Сильная

После создания мочеточникового анастомоза не обязательно проводить стентирование. При установке стента, как правило, требуется повторная операция для его удаления. Авторы Кокрейновского обзора [144] пришли к выводу о необходимости устанавливать стенты для снижения риска серьезных осложнений, особенно экстравазации мочи. Оптимальное время удаления стента неизвестно [145]. В метаанализе пяти РКИ, включавших 568 пациентов, показано снижение частоты инфекций мочевыводящих путей при раннем (≤ 7 дней) по сравнению с поздним удалением стента (≥ 14 дней) [146]. Между двумя группами не выявлено различий в послеоперационных осложнениях, включая стриктуры, обструкцию мочеточника и несостоятельность анастомоза [146]. Во втором метаанализе ($n = 3612$) также выявлено снижение риска инфекции при раннем удалении стента (< 3 недель) по сравнению с поздним (> 3 недель) [147]. Между группами отсутствовали различия в частоте стриктур мочеточника и несостоятельности анастомоза [147].

Чаще всего стент удаляют гибким цистоскопом под местной анестезией, если не нужно выполнять другие вмешательства, требующие общей анестезии. Для снижения инвазивности можно фиксировать стент к катетеру или устанавливать стент чрескожным доступом [148].

Рекомендации	СР
Установка стента во время трансплантации позволяет предотвратить серьезные осложнения	Сильная

При заборе почки/экстракорпоральных операциях или во время обследования перед лапароскопической нефрэктомией у донора довольно часто выявляется удвоение чашечно-лоханочной системы [149, 150]. Оба мочеточника можно анастомозировать вместе, а затем выполнить один анастомоз с мочевым пузырем («double pant») или два отдельных анастомоза. Аналогичная тактика применяется при удвоении чашечно-лоханочной системы и трансплантации двух почек у взрослых или при изъятии почек en bloc у детей. Аргументы в пользу двух отдельных пузырно-мочеточниковых анастомозов включают нарушение кровоснабжения при дополнительной диссекции и сшивании мочеточников, а также сохранение второго интактного мочеточника в случае проблем с другим мочеточником. К преимуществам формирования единого уретероцистоанастомоза относят одну цистотомию, меньшую длительность операции и низкую частоту осложнений. К настоящему времени отсутствуют данные высокого качества по трансплантации почек в случае удвоения мочеточников.

Рекомендации	СР
При трансплантации почки с удвоением чашечно-лоханочной системы необходимо соблюдать аналогичные принципы, как и при стандартной системе. В таких случаях можно выполнить один или два отдельных уретеронеоцистоанастомоза	Сильная

3.1.5.5. Трансплантация/имплантация мочеточников после реконструктивных операций на органах мочеполовой системы

При трансплантации почки у пациентов после реконструктивных операций на органах мочеполовой системы необходимо учитывать следующие аспекты:

- у больных с подвздошным кондуитом можно расположить трансплантат сверху вниз для сопоставления мочеточника с кондуитом и во избежание его избыточной длины [151];
- техника имплантации мочеточника(ов) в подвздошный кондуит аналогична технике имплантации собственного мочеточника(ов) (Брикера, Уоллеса);
- у пациентов с аугментацией мочевого пузыря или континентной стомой необходимо имплантировать мочеточник путем туннелизации или по внепузырной технике Лих-Грегуара. В большинстве случаев второй метод выглядит предпочтительным;
- при выведении катетерируемой стомы по Mitrofanoff или континентного илеоцекального кондуита с катетерируемой стомой следует учитывать расположение стомы (пупок или подвздошная ямка, обычно с правой стороны) и консультироваться с трансплантологом, чтобы в последующем не было препятствий для трансплантации. Если донорскую почку можно расположить внутрибрюшинно, то стому Mitrofanoff предпочтительнее выводить в подвздошной ямке, чем на уровне пупка. Если трансплантат будет располагаться в правой подвздошной области, следует вывести стому на уровне пупка или в левой подвздошной области.

3.1.6. Осложнения у донора

Нефрэктомия у живого донора, как и любые другие вмешательства, связана с риском осложнений и летального исхода. Тот факт, что операция выполняется у здорового человека, подчеркивает серьезность любых осложнений. При заполнении информированного согласия необходимо обсуждать возможные осложнения.

Смертность при нефрэктомии у донора составляет 0,01–0,03% и не зависит от изменений в хирургической технике или отбора доноров [152, 153]. Согласно результатам систематического обзора (190 исследований) и метаанализа (41 исследование) осложнений малоинвазивной донорской нефрэктомии, включавших 32 308 операций, частота интраоперационных осложнений составляет 2,2% (самое частое – кровотечение в 1,5% и повреждение других органов в 0,8% случаев), а послеоперационных – 7% (инфекционные осложнения в 2,6% и кровотечение в 1% случаев) [152]. Конверсия требуется у 1,1% пациентов (в половине случаев из-за кровотечения, еще в половине – при повреждении других органов). Частота повторных вмешательств составляет 0,6%; в большинстве случаев показанием является кровотечение или эвакуация гематомы [152]. Для минимизации серьезных осложнений необходимо быть готовым к конверсии или повторной операции.

По данным обзора, посвященного осложнениям 14 964 нефрэктомий у живых доноров, проведенных в США с 2008 по 2012 г., общая частота периоперационных осложнений составила 16,8%, гастроинтестинальных – 4,4%, кровотечения – 3,0%, респираторных – 2,5%, хирургических/анестезиологических травм – 2,4%, других осложнений – 6,6%. В 2,4% случаев пациентам проводилась интенсивная терапия, а госпитальная смертность составила 0,007% [16].

Осложнения по системе Clavien IV степени и выше встречаются у 2,5% доноров. К факторам риска относят ожирение (сОШ 1,55, $p = 0,0005$), исходные гематологические (сОШ 2,78, $p = 0,0002$) и психиатрические заболевания (сОШ 1,45, $p = 0,04$) и робот-ассистированный доступ (сОШ 2,07, $p = 0,002$). При ежегодном выполнении более 50 операций риск серьезных осложнений снижается (сОШ 0,55, $p < 0,0001$) [16].

3.1.6.1. Отдаленные осложнения

Отдаленные осложнения преимущественно связаны с наличием одной почки. В раннем послеоперационном периоде почечная функция вначале снижается, но в последующем улучшается и остается стабильной в течение многих лет. При длительном наблюдении отмечается некоторое ухудшение функции почки [154–156]. У донора постепенно увеличивается выраженность протеинурии; артериальная гипертензия является основной причиной увеличения экскреции альбумина после трансплантации [157].

Общая частота терминальной хронической почечной недостаточности у доноров (0,4–1,1%) не отличается от показателей в общей популяции [154, 155, 158, 159]. Согласно результатам крупного ретроспективного исследования, в большинстве случаев терминальная хроническая почечная недостаточность, развивающаяся у доноров, связана с появлением нового заболевания, которое повлияло бы на обе почки [160]. Описан ряд факторов риска ухудшения почечной функции после до-

норства. В недавно проведенном исследовании, в котором оценивали 119 769 живых доноров почки в США, ожирение (индекс массы тела >30) в 1,9 раза повышало риск терминальной хронической почечной недостаточности по сравнению с нормальным весом [161]. Риск летального исхода при длительном наблюдении не отличается от такового в популяции, подобранной по возрасту и сопутствующим заболеваниям [153, 158].

Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), включая психическое состояние, после донорства в среднем остается более высоким, чем в общей популяции [158, 159, 162]. Однако у ряда доноров значительно ухудшается качество жизни [162]. Хотя общее КЖСЗ сопоставимо или выше, чем в общей популяции, к факторам риска, выявляемым в периоперационном периоде, относятся длительное восстановление, финансовый стресс, молодой возраст, высокий индекс массы тела, низкое образование, курение и завышенные ожидания перед операцией. Знание данных факторов дает возможность осуществлять психологическую поддержку [158, 159, 162]. Крайне важно тщательно оценивать соотношение риска и пользы и давать потенциальному донору полную информацию, включая рекомендации по изменению образа жизни, направленные на поддержание здоровья после операции [163].

Резюме по данным литературы	УД
В систематическом обзоре и метаанализе осложнений малоинвазивной нефрэктомии у живого донора показаны безопасность и низкая частота осложнений данной методики	1a
Показатели выживаемости и риск терминальной хронической почечной недостаточности не отличаются от показателей в общей популяции, а КЖСЗ остается выше, чем в общей популяции	2b
Рекомендации	СР
Нефрэктомия у живых доноров необходимо проводить в специализированных центрах	Сильная
Всем донорам показано длительное наблюдение	Сильная

3.1.7. Осложнения у реципиента

3.1.7.1. Общие осложнения

Хирургические осложнения во время и после трансплантации повышают риск заболеваемости и смертности реципиентов, в связи с чем важнейшее значение имеет развитие и лечение данных осложнений [138, 145, 164–176]. В данном разделе подробно описываются наиболее частые осложнения трансплантации почки.

3.1.7.2. Кровотечение

Гематомы, как правило, являются несерьезным осложнением. Частота гематом составляет 0,2–25% [177, 178]. При небольших и бессимптомных гематомах обычно не требуется лечение, однако при более крупных гематомах могут появляться клинические признаки и симптомы внешней компрессии с дисфункцией трансплантата и/или тромбозом почечных сосудов. В таких случаях показано чрескожное дренирование под контролем компьютерной томографии (КТ) или ультразвукового исследования (УЗИ) или хирургическая ревизия [177].

3.1.7.3. Тромбоз почечной артерии

Тромбоз почечной артерии является редким осложнением с частотой от 0,5 до 3,5% [179]. Как правило, тромбоз является следствием технических ошибок во время наложения анастомоза, хотя другие причины включают состояние артерий у донора и реципиента (например, атеросклероз), разрывы интимы во время изъятия почки, острую реакцию отторжения, внешнюю компрессию гематомой или лимфоцеле, состояние гиперкоагуляции, тяжелую артериальную гипотензию и токсичность иммуносупрессивных препаратов (циклоспорина или сиролимуса) [180]. Клинические проявления включают резкое снижение диуреза и подъем уровня азотистых оснований, и в результате происходит утрата трансплантата [177]. Диагноз устанавливается на УЗИ в режиме цветного доплера [177]. Для оценки состояния трансплантата рекомендуется провести ревизию. В редких случаях, когда трансплантат выглядит жизнеспособным, выполняется тромбэктомия. В этой ситуации на подвздошную артерию накладывают зажим, рассекают стенку или проводят вскрытие зоны анастомоза для эвакуации тромба. Затем трансплантат промывают и осуществляют реваскуляризацию [177]. К сожалению, в большинстве случаев трансплантат не кровоснабжается, в связи с чем необходимо выполнить нефрэктомию [177, 181]. Альтернативой служит введение тромболитических препаратов через катетер напрямую в почечную артерию, которое эффективно при развитии тромбоза позднее, чем через 10–14 дней после трансплантации [177].

Резюме по данным литературы	УД
Диагноз тромбоза почечной артерии устанавливается при УЗИ в режиме цветного доплера с последующей ревизией для оценки состояния трансплантата	2b
Варианты лечения тромбоза почечной артерии включают открытую тромбэктомию в случае сохранения функции трансплантата и нефрэктомию при потере функции	2b

Рекомендации	СР
При подозрении на тромбоз почечной артерии показано УЗИ в режиме цветного доплера	Сильная
При выявлении сниженного кровотока в трансплантате необходимо выполнить ревизию	Сильная
При интраоперационном подтверждении тромбоза почечной артерии показана открытая тромбэктомия в случае сохранения функции трансплантата	Слабая
При потере функции трансплантата показана нефрэктомия	Слабая

3.1.7.4. Тромбоз почечной вены

Тромбоз почечной вены является ранним осложнением (частота 0,5–4%) и одной из наиболее важных причин утраты трансплантата в течение первого месяца после пересадки [182]. Причины тромбоза включают технические ошибки и/или сложности во время операции [177] и состояние гиперкоагуляции у реципиента [183, 184]. На УЗИ в режиме цветного доплера определяется отсутствие венозного оттока с измененным артериальным сигналом (обычно реверсивный диастолический кровоток по типу плато). Кроме того, часто можно увидеть увеличение размеров трансплантата вследствие венозного застоя [185].

Несмотря на утрату трансплантата в большинстве случаев, рекомендуется проводить ревизию. В случаях, когда тромбоз вены не привел к потере почки, выполняется рассечение вены с тромбэктомией после пережатия подвздошной вены. В качестве альтернативы можно удалить трансплантат с последующей повторной имплантацией [177]. Кроме того, можно использовать тромболитики, однако они дают неудовлетворительные результаты [177, 186, 187].

Резюме по данным литературы	УД
Диагноз тромбоза почечной вены устанавливается при УЗИ в режиме цветного доплера с последующей хирургической ревизией для оценки состояния трансплантата	2b
Варианты лечения тромбоза почечной вены включают открытую тромбэктомию в случае сохранения функции трансплантата и нефрэктомию при ее утрате	2b

Рекомендации	СР
При подозрении на тромбоз почечной вены показано УЗИ в режиме цветного доплера	Сильная
При ультразвуковых признаках плохого кровоснабжения трансплантата показана хирургическая ревизия	Слабая
При интраоперационном подтверждении тромбоза почечной вены показана открытая тромбэктомия в случае сохранения функции трансплантата и нефрэктомия при ее утрате	Слабая
Для профилактики тромбоза почечной вены не показана фармакологическая профилактика	Сильная

3.1.7.5. Стеноз почечной артерии трансплантата

Частота стеноза почечной артерии после трансплантации составляет 1–25% [188, 189]. Факторы риска включают небольшой калибр и атеросклероз донорской артерии, травму артерии при изъятии почки, отсутствие лоскута артерии, технику анастомоза (узловой и непрерывный шов) и интраоперационное повреждение подвздошной артерии [190, 191]. Стеноз чаще развивается в зоне анастомоза [190, 191]. К симптомам могут относиться артериальная гипертензия, резистентная к медикаментозной терапии, и/или повышение уровня креатинина крови без гидронефроза или инфекции. Диагноз стеноза почечной артерии трансплантата устанавливается при выявлении на УЗИ в режиме цветного доплера пиковой систолической скорости в почечной артерии >200 мл/сек [190]. В случае сомнительных результатов УЗИ необходимо выполнить МР- или КТ-ангиографию [192]. Важно определить, является ли стеноз гемодинамически значимым. Стеноз >50% рассматривается в качестве фактора риска повреждения почки [193]. При менее выраженном стенозе (<50%), отсутствии симптомов и нарушения функции трансплантата показано консервативное лечение, однако требуется тщательная оценка в динамике результатов УЗИ в режиме цветного доплера и клинических данных, учитывая возможный риск повреждения трансплантата [190]. При клинически значимом

стенозе и/или выявлении стеноза >50% на УЗИ в режиме цветного доплера для подтверждения диагноза необходимо выполнить ангиографию. При подтверждении и необходимости лечения показана чрескожная баллонная ангиопластика/стентирование или открытая реконструкция. Эндovasкулярное лечение является методом первой линии. К показаниям к открытой реконструкции относятся ранние сроки после трансплантации, множественные стенозы, протяженный и выраженный стеноз или неэффективность баллонной ангиопластики [190, 191].

Резюме по данным литературы	УД
Необходимо исключить стеноз артерии трансплантата в случае рефрактерной артериальной гипертензии и/или повышения уровня креатинина крови без гидронефроза/инфекции	3
Диагноз стеноза почечной артерии трансплантата устанавливается при выявлении на УЗИ в режиме цветного доплера пиковой систолической скорости > 200 мл/сек	2a
Интервенционное эндovasкулярное лечение является методом первой линии при стенозе артерии трансплантата. При наличии противопоказаний или неэффективности ангиопластики показана хирургическая реконструкция	3

Рекомендации	СР
Для диагностики стеноза артерии показано УЗИ в режиме цветного доплера. В случае сомнительных результатов УЗИ необходимо выполнить МР- или КТ-ангиографию	Сильная
Первой линией лечения стеноза артерии является чрескожная ангиопластика/стентирование	Сильная
Хирургическое лечение показано в ранние сроки после трансплантации, при протяженном или выраженном сужении, неэффективности ангиопластики, а также множественных стенозах	Сильная

3.1.7.6. Артериовенозные фистулы и псевдоаневризмы после биопсии почки

Чрескожная биопсия почки может привести к развитию артериовенозной фистулы или псевдоаневризмы в 1–18% случаев [194]. Этиология артериовенозных фистул связана с одновременным повреждением расположенных рядом артериальных и венозных сосудов. Псевдоаневризма развивается при повреждении только артериального сосуда. Обе патологии выявляются на УЗИ в режиме цветного доплера [177]. В большинстве случаев артериовенозная фистула протекает бессимптомно и закрывается в течение 1–2 лет, но в 30% она сохраняется и становится симптоматической. Как правило, симптомы включают артериальную гипертензию, гематурию и дисфункцию трансплантата вследствие шунтирования крови между артерией и веной. Кроме того, при росте псевдоаневризмы увеличивается риск спонтанного разрыва. При артериовенозных фистулах и псевдоаневризмах методом выбора является ангиография с селективной или суперселективной эмболизацией [195]. Крайним методом остается резекция или полное удаление трансплантата [177].

Рекомендации	СР
При подозрении на артериовенозную фистулу или псевдоаневризму показано УЗИ в режиме цветного доплера	Сильная
Ангиографическая эмболизация является методом первой линии при симптоматической артериовенозной фистуле или псевдоаневризме	Сильная

3.1.7.7. Лимфоцеле

Лимфоцеле является относительно частым осложнением (1–26%) [196]. Этиологические факторы включают сахарный диабет, прием ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), например сиролимуса, и острую реакцию отторжения [197]. При крупном и симптоматическом лимфоцеле лапароскопическая фенестрация дает более низкую частоту рецидива (8%) и осложнений (14%) по сравнению с аспирацией открытым доступом [198]. Другим вариантом является установка чрескожного дренажа (по типу «pig-tail») с эффективностью до 50% [173]. Хотя чрескожная аспирация технически выполнима, частота рецидива может достигать 95% [198] с повышенным риском местных воспалительных осложнений (6–17%) [198]. Использование склерозирующих препаратов, включая этанол, фибриновый клей, гентамицин или октреотид, снижает частоту рецидива по сравнению с простой аспирацией [198, 199].

Рекомендации	СР
Первым методом лечения крупного и симптоматического лимфоцеле является чрескожное дренирование	Сильная
При неэффективности чрескожного лечения показана фенестрация	Сильная

3.1.7.8. Экстравазация

Экстравазация наблюдается в 0–9,3% случаев [200]. Уринома может формироваться в зоне анастомоза мочеточника или мочевого пузыря [201]. Наиболее важными причинами являются некроз мочеточника и/или несостоятельность швов [202, 203]. К факторам риска, не связанным с техникой анастомоза, относят возраст реципиента, количество почечных артерий, локализацию артериального анастомоза, реакцию острого отторжения, патологию мочевого пузыря и режим иммуносупрессии [204]. Диагностика экстравазации основана на учете объема диуреза и определении уровня креатинина в отделяемом по дренажам [202]. Для снижения риска некроза мочеточника важно сохранять кровоснабжение в его дистальном отделе [202]. Кроме того, рекомендуется проводить рутинное стентирование [203, 205]. Тактика при экстравазации зависит от локализации (лоханка, проксимальный или дистальный отдел мочеточника и мочевого пузыря), времени развития и объема уриномы. При появлении небольшой уриномы в раннем послеоперационном периоде показано консервативное лечение (установка уретрального катетера, нефростомы или стента) [206]. В случае неэффективности консервативного лечения или массивной экстравазации показано хирургическое лечение. Реимплантация мочеточника в мочевой пузырь или собственный мочеточник одинаково эффективна [141, 206].

Резюме по данным литературы	УД
Диагностика экстравазации основана на учете объема диуреза и определении уровня креатинина в отделяемом по дренажам	3
При появлении небольшой уриномы в раннем послеоперационном периоде показано консервативное лечение	3
В случае неэффективности консервативного лечения или массивной экстравазации показано хирургическое лечение	2b

Рекомендации	СР
При экстравазации мочи необходимо установить мочеточниковый стент и/или чрескожную нефростому	Сильная
При неэффективности консервативного лечения показана хирургическая реконструкция	Сильная

3.1.7.9. Стриктура мочеточника

Стриктура мочеточника является частым осложнением у реципиента и встречается в 0,6–10,5% случаев [207]. Ранние стриктуры (в течение 3 месяцев после операции) обычно связаны с техникой анастомоза или нарушением кровоснабжения мочеточника при трансплантации. Поздние стриктуры (после 6 месяцев) могут быть вызваны инфекцией, фиброзом, прогрессированием сосудистых изменений и/или реакцией отторжения [202, 208]. Клинически значимые стриктуры мочеточника проявляются гидронефрозом при УЗИ и нарушением функции почки. В таких случаях прежде всего необходимо установить нефростому и выполнить антеградную пиелографию [107]. Последующие варианты лечения зависят в основном от времени развития, локализации и протяженности стриктуры, обратимости нарушений функции почки и предпочтений хирурга. При протяженности менее 3 см можно выполнить эндоскопическое лечение, например антеградную баллонную дилатацию или антеградную уретероскопию гибким эндоскопом с лазерным рассечением стриктуры. Эффективность эндоскопической коррекции составляет 50%, однако максимальная эффективность наблюдается при протяженности стриктур менее 1 см [209–211]. В случае рецидива стриктуры после эндоскопического лечения и/или протяженности более 3 см показана реконструкция [208], включая прямую реимплантацию мочеточника, лоханочно-пузырный анастомоз (в том числе с подшиванием мочевого пузыря к поясничной мышце и/или пластикой по Боари) или в случае сохраненного собственного мочеточника – уретероуретероанастомоз [212, 213]. При своевременном лечении стриктуры мочеточника не оказывают влияния на выживаемость трансплантата или пациентов [214].

Резюме по данным литературы	УД
Клинически значимые стриктуры мочеточника проявляются гидронефрозом при УЗИ и нарушением функции почки	3
В случае развития стриктуры прежде всего необходимо установить нефростому и выполнить антеградную пиелографию	2b
При протяженности менее 3 см можно выполнить эндоскопическое лечение	3
При протяженности стриктуры более 3 см или в случае рецидива после эндоскопического лечения необходимо выполнять реконструкцию	2b

Рекомендации	СР
При развитии стриктуры необходимо установить нефростому для дренирования почки и оценки точной локализации и протяженности стриктуры при антеградной пиелографии	Сильная
При протяженности менее 3 см показана реконструкция или эндоскопическое лечение, например антеградная баллонная дилатация или антеградная уретероскопия гибким эндоскопом с лазерным рассечением стриктуры	Сильная
В случае позднего рецидива стриктуры и/или протяженности стриктуры более 3 см при отсутствии противопоказаний показана реконструкция	Сильная

3.1.7.10. Гематурия

Частота гематурии варьирует от 1 до 34% [200]. Согласно данным литературы, самая низкая частота гематурии наблюдается при технике Лих-Грегуара. Кроме того, тщательный гемостаз во время реимплантации позволяет снизить риск кровотечения [138, 200, 201]. Первой линией лечения является промывание мочевого пузыря. В ряде случаев проводится цистоскопия с отмыванием сгустков и/или коагуляцией зоны кровотечения [200].

3.1.7.11. Рефлюкс и острый пиелонефрит

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс развивается в 1–86% [200, 215], а острый пиелонефрит у реципиента – в 13% случаев. Риск острого пиелонефрита повышен у пациентов с инфекцией нижних мочевыводящих путей и цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией [216]. Эндоскопическое введение сополимера декстраномера/гиалуроновой кислоты является первой линией терапии пузырно-мочеточникового рефлюкса с эффективностью 57,9% после первого введения и 78,9% после второго введения [217]. К другим вариантам относятся реимплантация мочеточника или пиелоуретероанастомоз с собственным мочеточником [212].

Рекомендации	СР
Первой линией терапии симптоматического пузырно-мочеточникового рефлюкса является эндоскопическое введение объемообразующих веществ	Слабая

3.1.7.12. Камни почки

Мочекаменная болезнь развивается у 0,2–1,7% реципиентов [218, 219]. Наиболее частые причины включают гиперфильтрацию, почечный канальцевый ацидоз, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, гипоцитратурию, гипероксалурию, гиперурикемию, избыточно щелочную мочу, персистирующий третичный гиперпаратиреоз и стриктуры мочеточника [220, 221]. К другим факторам риска относится пузырно-мочеточниковый анастомоз. Самые низкие показатели встречаемости камней почек описаны для техники Лих-Грегуара [219]. Наиболее частыми симптомами являются лихорадка, повышение уровня креатинина, снижение диуреза и гематурия. Болевой синдром, как правило, отсутствует в связи с нарушением иннервации. Диагноз обычно устанавливается на УЗИ, хотя для оценки локализации и размера камня может потребоваться КТ почек, мочеточников и мочевого пузыря [220]. Тактика лечения зависит от размера и локализации камня и наличия обструкции. Первой линией лечения при камне, вызывающем обструкцию, должна быть установка нефростомы или, в ряде случаев, стента [222].

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия считается методом первой линии при камнях размером до 15 мм с показателями эффективности от 40 до 80% в зависимости от локализации камня [222]. При камнях размером <20 мм можно выполнить уретероскопию антеградным и ретроградным доступом, которая имеет эффективность до 67% [140, 219, 223]. При камнях размером более 20 мм показана чрескожная нефролитотрипсия, обладающая высокой эффективностью. В случае крупных вколоченных камней высокоэффективными методами являются уретероуретеро-, пиелоуретеро- или уретеронеоцистоанастомоз [219].

Резюме по данным литературы	УД
Дистанционная литотрипсия является методом первой линии при камнях размером до 15 мм	2b
Другие варианты лечения включают антеградную/ретроградную уретероскопию и чрескожную нефролитотрипсию, поскольку они обладают более высокой эффективностью	2b
При более крупных камнях (> 20 мм) показана чрескожная нефролитотрипсия, которая имеет высокую эффективность	2b

Рекомендации	СР
Необходимо выявлять причины образования камней у реципиента	Сильная
В случае обструкции мочеточника камнем показана установка нефростомы или стента	Сильная
При камнях размером до 15 мм показана дистанционная литотрипсия или антеградная/ретроградная уретероскопия	Сильная
При камнях размером > 20 мм показана чрескожная нефролитотрипсия	Слабая

3.1.7.13. Раневая инфекция

Частота раневой инфекции составляет около 4%. Факторы риска включают возраст старше 60 лет, высокий индекс массы тела, анемию, гипоальбуминемию и длительное время операции (>200 минут) [224]. Наиболее часто выявляемыми патогенами являются Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus и Pseudomonas [212]. Использование подкожных швов, отсутствие в анамнезе диализа, перевязка или обработка электроинструментами лимфатических стволов, профилактическая фенестрация, снижение дозы кортикостероидов и проведение иммуносупрессии без сиролимуса/эверолимуса позволяют снизить риск раневых осложнений [224].

3.1.7.14. Вентральная грыжа

После открытой трансплантации почки вентральная грыжа развивается примерно в 4% случаев. К факторам риска относятся возраст, ожирение, сахарный диабет, гематома, реакция отторжения, повторная операция через доступ, используемый при трансплантации, и применение ингибиторов m-TOR. Инфицирование сетчатого импланта является фактором риска рецидива вентральной грыжи [225]. Открытый и лапароскопический доступы обладают высокой эффективностью и безопасностью [225].

3.1.8. Урологические злокачественные новообразования и трансплантация почки

Настоящий раздел ограничен синопсисом трех систематических обзоров, проведенных рабочей группой ЕАУ по трансплантации почки.

3.1.8.1. Злокачественные новообразования перед трансплантацией почки

3.1.8.1.1. У реципиента

Стандартное обследование кандидатов на трансплантацию включают систематический скрининг на наличие активного/латентного злокачественного новообразования в настоящее время или в анамнезе. В ряде случаев трудно определить, подходит ли кандидат с онкоурологическим анамнезом для трансплантации и насколько долгим должен быть период ожидания перед трансплантацией. К настоящему времени период ожидания определяется на основании реестра Цинциннати, в котором фиксируются тип опухоли и время между проведенным лечением и трансплантацией почки. Однако у реестра Цинциннати имеются недостатки, поскольку в нем не учитывается онкоэпидемиология или изменения с течением времени диагностических и лечебных мероприятий, а также повышение точности прогностических шкал. Кроме того, в реестре не указываются стадия и проведенное лечение.

В соответствии с результатами систематического обзора, риск рецидива почечно-клеточного рака и рака предстательной железы не отличается у пациентов после трансплантации (n = 786) и больных, получающих диализ (n = 1733). Особенно это касается рака предстательной железы низкой степени/стадии, для которого характерен низкий риск рецидива и имеются точные прогностические номограммы [226]. При почечно-клеточном раке низкой степени/стадии показатели рецидива были значимыми для обеих групп пациентов; однако рецидивы развивались преимущественно в контралатеральной почке и не влияли на выживаемость трансплантата [226].

Рак яичка имеет низкий риск рецидива, но в ряде публикаций описана вероятность позднего рецидива даже при опухолях I стадии [226].

Случаи переходно-клеточного рака описаны преимущественно при нефропатии, связанной с аристолохиевой кислотой, при которой частота синхронных двусторонних опухолей составляет 10–16% с риском контралатерального рецидива 31–39% [226].

Данные результаты показывают, что пациентов с раком предстательной железы низкой стадии/степени (уровень ПСА <10 нг/мл, индекс Глисона 6 баллов и стадия T1/T2a) или почечно-клеточным раком стадии T1, которым проведено необходимое лечение, можно включать в лист ожидания трансплантации без дополнительных задержек, так же как и пациентов без онкологических заболеваний. Однако, учитывая низкий уровень доказательности данных, требуется проведение большего количества исследований, чтобы стандартизировать период ожидания перед трансплантацией почки.

Резюме по данным литературы	УД
Почечно-клеточный рак	
Частота рецидива у пациентов после трансплантации или больных, находящихся на гемодиализе, при наблюдении < 1 года, 1–5 и > 5 лет составляет 0–8 и 0%, 0–27 и 0–9% и 0–41 и 0–48% соответственно	2b
Показатели пятилетней выживаемости пациентов после трансплантации или больных, находящихся на гемодиализе, составляют 80–100 и 76–100% соответственно	
Рак предстательной железы	
Частота рецидива у пациентов после трансплантации при наблюдении < 1 года и > 5 лет составляют 0–9 и 4–20% соответственно	2b
Показатели одно- и пятилетней выживаемости пациентов после трансплантации варьируют от 62 до 100%	

Рекомендации	СР
Пациентов с почечно-клеточным раком или раком предстательной железы низкой стадии/степени, которым проведено необходимое лечение, можно включать в лист ожидания трансплантации без дополнительных задержек	Слабая

3.1.8.1.2. У потенциального донора почки

В общей популяции почечно-клеточный рак составляет 3% от всех злокачественных опухолей с наибольшей встречаемостью у лиц старше 60 лет. Увеличение возраста доноров может привести к более частому случайному выявлению опухолей почки и теоретически снизить количество почек, доступных для трансплантации. Основным хирургическим подходом в таких случаях является удаление опухоли *ex vivo* с отрицательным хирургическим краем, исследованием биоптатов методом замороженных срезов, реноррафией и трансплантацией по стандартной методике [227].

В систематическом обзоре оценивали эффективность и недостатки использования почек с небольшими опухолями для трансплантации, как трупных, так и изъятых у живых доноров. Показатели пятилетней выживаемости трансплантата и пациентов составили 92 и 95,6% соответственно [227]. Удаление опухоли выполнялось *ex vivo* у всех пациентов, кроме двух (107/109), и в подавляющем большинстве случаев был диагностирован почечно-клеточный рак (88/109), чаще всего светлоклеточного типа [227]. Несмотря на низкий уровень доказательности, результаты систематического обзора свидетельствуют о возможности использования для трансплантации почек с небольшими опухолями без ухудшения онкологических или функциональных показателей по сравнению с другими донорскими почками.

Резюме по данным литературы	УД
Удаление опухоли выполнялось <i>ex vivo</i> у всех пациентов, кроме двух (107/109)	2b
Показатели общей одно-, трех- и пятилетней выживаемости составили 97,7, 95,4 и 92% соответственно	
Средние показатели выживаемости трансплантата через год, три и пять лет составили 99,2, 95 и 95,6% соответственно	

Рекомендации	СР
При выявлении небольшой опухоли почки не следует отказываться от трансплантации	Слабая

3.1.8.2. Злокачественные новообразования после трансплантации почки

Развитие рака после трансплантации почки становится важной проблемой, поскольку представляет собой одну из основных причин смерти. Урологические опухоли чаще выявляются после пересадки почки, отчасти из-за возраста реципиентов и увеличения продолжительности жизни после трансплантации.

Лечение локализованного рака предстательной железы после пересадки почки является затруднительным из-за расположения почки в тазовой области. В двух систематических обзорах показаны сопоставимые онкологические результаты лечения рака предстательной железы у пациентов после трансплантации почки по сравнению с общей популяцией [228, 229]. Радикальная простатэктомия, проводимая в высокоспециализированной клинике с большим потоком пациентов, была методом выбора в 75 из 85 случаев [228, 229]. По данным Marra и соавт., при средней длительности наблюдения 24 месяца канцероспецифическая выживаемость после радикальной простатэктомии составляет 96,8%, лучевой и гормональной терапии – 88,2%, а брахитерапии – 100% [229]. В исследовании Nevía и соавт. пятилетняя канцероспецифическая выживаемость после радикальной простатэктомии, лучевой терапии и брахитерапии составила 97,5, 87,5 и 94,4% соответственно [228].

Резюме по данным литературы	УД
При локализованном раке предстательной железы у пациентов после трансплантации почки чаще всего проводится радикальная простатэктомия	2b
Онкологические результаты лечения рака предстательной железы у пациентов после трансплантации почки сравнимы с общей популяцией	2b

Рекомендации	СР
При планировании лечения рака предстательной железы необходимо помнить о наличии в тазу трансплантированной почки и возможности последующей трансплантации	Сильная
Пациентов после трансплантации почки, у которых развивается рак предстательной железы, необходимо направлять в специализированный центр трансплантологии	Сильная

3.1.9. Совместимость донора и реципиента

Для антигенов гистосовместимости характерен значительный полиморфизм (по HLA-антигенам), и исследование гистосовместимости (или HLA-типирование) на сегодняшний день не утратило своей значимости при трансплантации почки, поскольку успешность трансплантации коррелирует с числом совпадений HLA-антигенов у донора и реципиента [230–233]. При несовместимости HLA-антигенов запускаются процессы пролиферации и активации Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ реципиента, что сопровождается сопутствующей активацией процессов выработки аллоантител В-лимфоцитами. Как следствие, развивается клеточная и гуморальная реакция отторжения трансплантата. При исследовании гистосовместимости основное внимание следует уделить определению HLA-антигенов; от данного показателя зависят результаты трансплантации. В соответствии с современными рекомендациями и законодательством, у всех потенциальных доноров и реципиентов должны быть определены фенотипы HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DR [230–235]. Кроме того, рекомендуется определять фенотипы HLA-DQ донора и реципиента. Также можно выполнить анализ фенотипа HLA-DP, особенно у сенсibilизированных реципиентов [230–235].

Всем пациентам, находящимся в листе ожидания трансплантации почки, показан скрининг анти-HLA-антител в плазме крови (данные антитела могут образовываться после беременности, предыдущей трансплантации, реакции отторжения трансплантата и переливания крови) [230–235]. Тщательный предтрансплантационный скрининг анти-HLA-антител должен проводиться в соответствии с современными рекомендациями [230–235]. Согласно рекомендациям национальных и/или международных организаций трансплантологов, потенциальным реципиентам органов скрининг HLA-специфических антител следует проводить каждые 3 месяца, а также на 2-ю и 4-ю недели после каждого иммунокомпрометирующего события (переливание крови, трансплантация, беременность и удаление трансплантата) [230–235]. В случае высокой сенсibilизации пациенты должны иметь приоритетный доступ к специальным программам распределения [232, 233, 235], включая программу допустимой несовместимости Eurotransplant [236]. Необходимо выполнять тщательный анализ специфичности анти-HLA-антител, чтобы избежать недопустимых HLA-антигенов и определить допустимые HLA-антигены у потенциальных доноров, которые не приведут к реакции отторжения трансплантата. Критерии недопустимых HLA-антигенов определяются в соответствии с местными протоколами и международными рекомендациями [230–234, 237]. Информация о недопустимых HLA-антигенах должна размещаться в специализированных базах данных (реестрах трансплантации), что позволяет исключить возможность нецелесообразной транспортировки донорских почек реципиентам с высокой сенсibilизацией.

С целью предотвращения молниеносного отторжения трансплантата перед каждой трансплантацией почки и перед каждой комбинированной трансплантацией почки/поджелудочной железы целесообразно выполнять исследование антигенной лимфоцитарной перекрестной совместимости донора и реципиента в соответствии с национальными и международными рекомендациями (цитотоксический тест на совместимость, virtual) [230–233, 235].

Лаборатории, в которых проводится определение HLA-антигенов, анти-HLA-антител и перекрестной совместимости для центров трансплантации, должны проходить строгую аккредитацию для подтверждения точности и достоверности [224, 225, 230–232]. Им необходимо соблюдать стандарты национальных и международных организаций, например Европейской федерации иммуногенетики [235].

Определение совместимости по антигенам группы крови (по системе ABO), а также HLA-фенотипам имеет важнейшее значение для трансплантации почки. В будущем ситуация может измениться. Так, в США новая система подбора донорских органов допускает пересадку почек от до-

норов с антигенами A2 и A2B реципиентам с антигеном В [233]. Во избежание роста дисбаланса между потребностями и количеством донорских почек у реципиентов с антигеном О в ряде организаций по подбору донорских органов имеется ряд исключений по ABO-антигенам, например, допускаются почки с полной совместимостью по HLA-A+B+DR-антигенам [233, 234]. С появлением методов элиминации антител, мощной иммуносупрессии и новых препаратов (анти-В-лимфоцитарные препараты) стало возможным проведение успешной трансплантации от живых доноров с несовместимостью по ABO-антигенам с хорошими отдаленными результатами [238, 239], несмотря на увеличение затрат и частоты инфекции.

В настоящее время обсуждается даже несовместимость по HLA-антигенам, учитывая доступность новых техник десенсибилизации в случае забора почки у живых доноров [240, 241]. Хотя показатели сохранения трансплантата ниже и чаще встречаются гуморальные реакции отторжения, выживаемость пациентов лучше, чем у больных, находящихся в листе ожидания и получающих диализ. Несмотря на быстрое развитие этой области, необходимо провести дальнейшие исследования для разработки стандартных протоколов. До этого момента протоколы «десенсибилизации» остаются экспериментальными и их можно использовать только в специализированных центрах с полным описанием результатов. Необходимо информировать пациентов о рисках и ограничениях, а также об альтернативных вариантах (допустимые программы несовместимости, кросс-трансплантация и донорские цепи).

Резюме по данным литературы	УД
Определение HLA-фенотипа имеет очень важное значение при трансплантации почки, поскольку успешность трансплантации коррелирует с числом совпадений HLA-антигенов у донора и реципиента. При исследовании гистосовместимости основное внимание следует уделить определению HLA-антигенов; от данного показателя зависят результаты трансплантации	3
С целью предотвращения молниеносного отторжения трансплантата перед каждой трансплантацией почки и перед каждой комбинированной трансплантацией почки/поджелудочной железы целесообразно выполнять исследование антигенной лимфоцитарной перекрестной совместимости донора и реципиента (CDC, virtual) в соответствии с национальными и международными рекомендациями	3

Рекомендации	СР
У всех кандидатов, находящихся в ожидании трансплантации почки, должны быть определены антигены группы крови (по системе ABO), а также HLA-фенотипы (A, B и DR)	Сильная
Рекомендуется определять фенотипы HLA-DQ донора и реципиента.	Сильная
У сенсibilизированных реципиентов также можно выполнить анализ фенотипа HLA-DP	Сильная
Перед трансплантацией необходимо выполнить тщательный анализ анти-HLA-антител	Сильная
Во избежание молниеносного отторжения трансплантата перед каждой трансплантацией почки и перед каждой комбинированной трансплантацией почки/поджелудочной железы целесообразно выполнять исследование антигенной лимфоцитарной перекрестной совместимости донора и реципиента	Сильная

3.1.10. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки

Принцип, лежащий в основе успешной иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки, заключается в сбалансированности. Необходимо назначить такие дозы препарата, которые будут достаточны для подавления реакции отторжения трансплантата без причинения вреда здоровью реципиента. Благодаря накоплению знаний о природе иммунной реакции стало возможным создать безопасные современные иммуносупрессивные препараты [242, 243], подавляющие активность сенсibilизированных к трансплантату лимфоцитов. Иммуносупрессия имеет особенно важное значение в раннем посттрансплантационном периоде, когда отмечается максимальная вероятность развития ранних реакций отторжения трансплантата.

В позднем послеоперационном периоде происходит так называемая адаптация трансплантата, вследствие чего у пациентов, получающих поддерживающие дозы иммуносупрессивных препаратов, отмечается очень низкая вероятность развития реакций отторжения трансплантата. Таким образом, с течением времени профилактика реакции отторжения выстраивается по принципу убывания: снижение доз и последующая отмена кортикостероидных препаратов, а также постепенное уменьшение доз ингибитора кальциневрина [242–244].

К неспецифическим побочным эффектам иммуносупрессивной терапии относится увеличение риска возникновения злокачественных новообразований и инфекций, особенно оппортунистических [242–244]. Для всех иммуносупрессоров характерны специфические дозозависимые побочные эффекты. Целью современных иммуносупрессивных протоколов является уменьшение выраженности специфических побочных эффектов с помощью синергетических режимов. Истинный синергетический режим позволяет существенно сократить дозы иммуносупрессивных препаратов и тем самым уменьшить выраженность побочных эффектов, при этом поддерживая необходимый уровень иммунной супрессии.

Современные режимы первичной иммунной супрессии характеризуются высокой эффективностью и хорошей переносимостью [242–245]. Данные режимы применяются в большинстве случаев и включают использование следующих групп препаратов:

- ингибиторы кальциневрина (предпочтительно такролимус, альтернатива циклоспорин);
- микофенолата мофетил или микофенолат натрия для энтерального применения;
- кортикостероидные препараты (преднизолон или метилпреднизолон);
- индукционная терапия (предпочтительно базиликсимаб у пациентов с низким или стандартным риском реакций отторжения и антитимоцитарный глобулин у пациентов с высоким риском реакций отторжения).

Приведенный терапевтический режим отражает современный международный стандарт тактики у реципиентов [242–244], и его можно видоизменять в соответствии с индивидуальными особенностями и риском реакций отторжения. Данный режим, вероятно, будет претерпевать определенные изменения по мере появления новых иммуносупрессивных препаратов, а также новых терапевтических схем [242–244]. Кроме того, любой первичный режим иммуносупрессии должен основываться на индивидуальных потребностях пациентов, в зависимости от побочных эффектов, эффективности или требований протокола.

Рекомендации	СР
Базовая профилактика реакций отторжения должна включать комбинацию ингибиторов кальциневрина (предпочтительно такролимус), микофенолат, кортикостероиды и индукционный препарат (базиликсимаб или антитимоцитарный глобулин)	Сильная

3.1.10.1. Ингибиторы кальциневрина

Для циклоспорина и такролимуса характерны выраженные побочные эффекты, представляющие угрозу как для трансплантата, так и для пациента [242–249]. Еще более важно то, что оба данных препарата обладают нефротоксичностью [250, 251] и при продолжительном использовании служат основной причиной нарушения функции трансплантата [252], приводящей к полной утрате или тяжелой хронической болезни почки (в том числе и у реципиентов, которым были пересажены другие органы, не почки). Для обоих препаратов существует критическая доза, в связи с чем отклонения от стандартной терапевтической концентрации могут сопровождаться выраженными токсическими проявлениями или неэффективностью лечения. Из-за узкого терапевтического диапазона и высокого потенциала взаимодействия с другими препаратами для подбора правильной дозы необходим мониторинг базовой концентрации [249].

В метаанализе такролимуса и циклоспорина показаны сопоставимые результаты по выживаемости трансплантата и общей выживаемости [242–248, 253, 254]. По данным ряда анализов, такролимус является более эффективным в профилактике реакций отторжения и связан с более высокими показателями выживаемости трансплантата. В различных исследованиях при использовании такролимуса функция почки была лучше [254–259]. Таким образом, оба ингибитора кальциневрина можно использовать для эффективной профилактики острой реакции отторжения, но из-за более высокой эффективности в качестве первой линии рекомендуется применять такролимус [243].

Для обоих препаратов доступно несколько лекарственных форм [249, 260–268]. Режим дозирования такролимуса один раз в сутки выглядит более предпочтительным для пациентов и обеспечивает более высокую приверженность и более низкие фармакокинетические различия [249, 269, 270]. При переходе с одной формы на другую необходимо принимать меры предосторожности (тщательное наблюдение и определение уровня препаратов) [268, 271–275]. В случае развития специфических побочных эффектов ингибиторов кальциневрина (гирсутизм, алопеция, гиперплазия десен, сахарный диабет, полиомавирусная нефропатия) можно перейти от одного препарата к другому [242–244, 276]. Из-за различий в эффективности и профиле безопасности выбор ингибитора кальциневрина должен быть основан на индивидуальных рисках и преимуществах для каждого пациента.

Несмотря на побочные эффекты, ингибиторы кальциневрина являются краеугольным камнем режимов иммуносупрессии в течение уже более 20 лет, поскольку позволяют значительно улучшить выживаемость трансплантатов почки [242, 243]. Целью разработки новых протоколов является минимизация или даже отказ от ингибиторов кальциневрина [244, 247, 249, 277–280]. Тем не менее, до тех пока не будет доказана эффективность таких подходов, ингибиторы кальциневрина остаются стандартом лечения [242, 243, 281]. При тяжелых побочных эффектах, связанных с ингибиторами кальциневрина, может потребоваться отмена, замена или значительное снижение дозировок [242, 244, 247, 277, 278]. Необходимо уделять особое внимание пациентам, получающим поддерживающую иммуносупрессию, для которых дозировка может быть ниже, чем считалось ранее [244, 249, 278, 279, 282].

Резюме по данным литературы	УД
В метаанализе показано, что такролимус и циклоспорин дают сопоставимые результаты в отношении общей выживаемости пациентов и выживаемости трансплантата, однако такролимус более эффективен в профилактике отторжения трансплантата	1a
Из-за различий в эффективности и профиле безопасности при выборе ингибитора кальциневрина необходимо учитывать риск развития реакций отторжения, характеристики, проводимую иммуносупрессию и социально-экономические факторы, связанные с реципиентом	1

Рекомендации	СР
Ингибиторы кальциневрина показаны для профилактики реакций отторжения, поскольку они остаются наилучшим вариантом до тех пор, пока не будут получены отдаленные результаты применения более новых препаратов	Сильная
Такролимус является ингибитором кальциневрина первой линии из-за более высокой эффективности	Сильная
Необходимо мониторировать уровень циклоспорина и такролимуса в крови, чтобы проводить коррекцию дозировок	Сильная

3.1.10.2. Микофенолаты

Микофенолаты, микофенолата мофетил и микофенолат натрия для энтерального применения, являются производными микофеноловой кислоты, которая ингибирует инозин-монофосфат-дегидрогеназу (ИМФДГ) [283–287]. Терапевтическое действие микофенолатов основано на ингибировании синтеза гуанозин-монофосфата (ГМФ) в процессе метаболического образования пуринов *de novo*. Поскольку функция и пролиферация лимфоцитов в большей степени (по сравнению с другими типами клеток) зависят от образования пуринов *de novo*, ингибиторы ИМФДГ обеспечивают более специфическую (лимфоцит-опосредованную) иммуносупрессию. Совместное применение микофенолата с преднизолоном и ингибиторами кальциневрина позволяет значительно снизить вероятность реакций отторжения трансплантата, подтвержденных на биопсии [242, 245, 283–287]. Микофеноловая кислота не обладает нефротоксичностью, однако она подавляет функцию костного мозга и может вызывать ЦМВ-инфекцию и гастроинтестинальные побочные эффекты, в частности диарею [242, 245, 283–287]. Кроме того, при назначении микофеноловой кислоты чаще наблюдается полиомавирусная нефропатия, особенно при комбинированном использовании с такролимусом [288].

Обе лекарственные формы микофеноловой кислоты обладают сопоставимой эффективностью и почти идентичным профилем безопасности [240, 278, 281, 283–286], хотя результаты ряда проспективных исследований свидетельствуют о более благоприятном профиле гастроинтестинальной токсичности при использовании микофенолата натрия для энтерального применения у пациентов, у которых развиваются нежелательные явления на фоне микофенолата мофетила. При этом отсутствуют результаты проспективных РКИ [283–287, 289].

Микофеноловая кислота рекомендуется к применению [243]. Стандартные дозы в комбинации с циклоспорином составляют: микофенолата мофетил 1 г 2 раза в сутки или микофенолат натрия для энтерального применения 720 мг 2 раза в сутки, причем в последнее время предлагаются и более высокие начальные дозы [242, 243, 283–287]. Несмотря на частое использование с такролимусом, на сегодняшний день не имеется доказательной базы по указанной комбинации для выбора оптимальных доз [242, 283, 285, 286, 290]. Такролимус не влияет на экспозицию микофеноловой кислоты, и при совместном использовании ее экспозиция примерно на 30% выше, чем при приеме циклоспорина. В большинстве центров трансплантологии используют такие же начальные дозировки, как и при лечении циклоспорином, однако нередко снижают дозы вследствие

гастроинтестинальной токсичности. В исследованиях с низким уровнем доказательности показано, что снижение дозы микофеноловой кислоты связано с ухудшением результатов, особенно при комбинации микофеноловой кислоты с циклоспорином [284–286, 291, 292]. Учитывая высокую частоту побочных эффектов, в ряде центров снижают дозу микофеноловой кислоты у больных, получающих такролимус [283, 285]. При назначении микофенолата в комбинации с такролимусом рекомендуется проводить регулярный мониторинг полиомавирусной инфекции (вирус БК) [242, 288].

В связи с высокой частотой возникновения ЦМВ-инфекции [287] на фоне применения микофеноловой кислоты целесообразно проведение соответствующих мероприятий профилактики и регулярный скрининг виремии [242, 293]. ЦМВ-положительным реципиентам и ЦМВ-отрицательным реципиентам при пересадке почки от ЦМВ-инфицированных доноров необходимо на рутинной основе проводить профилактику противовирусными препаратами (например, валганцикловиром), поскольку они позволяют снизить риск заболеваемости и смертности от ЦМВ-инфекции при трансплантации солидных органов и улучшить показатели выживаемости трансплантата почки.

Преимущества мониторинга уровня микофенолата до конца не изучены, и поэтому его в большинстве случаев не рекомендуют [283, 285, 286, 294].

У пациентов, получающих поддерживающую терапию иммуносупрессорами, микофеноловая кислота эффективна в большинстве случаев при необходимости отмены кортикостероидов [295], а также существенного уменьшения дозы нефротоксических ингибиторов кальциневрина, что сопровождается улучшением функционального состояния трансплантата [242–245, 247, 278, 296]. Несмотря на то что к настоящему времени уже проведено несколько исследований возможных протоколов (терапия без ингибиторов кальциневрина с заменой данной группы на микофеноловую кислоту и кортикостероиды), в проспективных РКИ показано существенное увеличение риска реакций отторжения трансплантата и даже менее благоприятные исходы при полной отмене ингибиторов кальциневрина в течение первых 3 лет [242, 244, 278]. Напротив, отмена ингибиторов кальциневрина с назначением микофеноловой кислоты и кортикостероидов через 5 лет после трансплантации выглядит безопасной и позволяет значительно улучшить функциональное состояние трансплантата [242, 244, 247, 278, 296, 297].

Резюме по данным литературы	УД
Совместное применение микофенолата с преднизолоном и ингибиторами кальциневрина приводит к значительному снижению риска реакций отторжения трансплантата, подтвержденной по данным биопсии	1
Обе лекарственные формы микофеноловой кислоты, микофенолата мофетил и микофенолат натрия для энтерального применения, обладают сопоставимой эффективностью и почти идентичным профилем безопасности	1
В связи с высокой частотой возникновения ЦМВ-инфекции на фоне применения микофеноловой кислоты целесообразно проведение соответствующих мероприятий профилактики и регулярный скрининг виремии	1

Рекомендации	СР
Микофенолат должен входить в режим первичной иммуносупрессии	Сильная

3.1.10.3. Азатиоприн

В большинстве центров трансплантации по всему миру в настоящее время препаратом первой линии является микофенолат. По данным проспективных РКИ, микофеноловая кислота статистически значимо снижает частоту реакций отторжения по сравнению с азатиоприном [243, 245, 283–287]. Хотя в крупном проспективном исследовании показано, что азатиоприн дает удовлетворительные результаты у пациентов с низким риском реакций отторжения [298], его, как правило, используют в качестве препарата резерва, назначаемого при непереносимости микофеноловой кислоты [242, 243, 283, 284, 286]. Согласно результатам метаанализа, добавление азатиоприна к двойной терапии циклоспорином и стероидами неэффективно в отношении исхода трансплантации [299].

Рекомендации	СР
Азатиоприн можно использовать в качестве иммуносупрессора у пациентов с низким риском реакций отторжения, особенно при непереносимости микофеноловой кислоты	Слабая

3.1.10.4. Кортикостероидные препараты

Применение (особенно длительное) кортикостероидных препаратов связано с большим количеством побочных эффектов [242–244, 295]. Большинство врачей по-прежнему считают кортикостероидные препараты (преднизолон или метилпреднизолон) фундаментальным дополнением к первой линии иммуносупрессии, несмотря на успешный отказ от их применения у подавляющего большинства пациентов во многих проспективных РКИ [242, 244, 245, 295, 300, 301]. Риск отторжения трансплантата после отмены кортикостероидов зависит от типа проводимой иммуносупрессии, иммунологического риска, этнической принадлежности и времени после трансплантации. Хотя с течением времени уменьшается риск реакций отторжения трансплантата, после длительного применения кортикостероидных препаратов потенциальные преимущества могут быть не столь выражены [242–245, 295]. Результаты недавно проведенного исследования свидетельствуют о сопоставимой эффективности, но меньшем риске сахарного диабета после ранней отмены стероидов у пациентов с низким риском реакций отторжения, которые получали такролимус, микофенолат и индукционную терапию (базиликсимаб или антитимоцитарный глобулин) [302, 303].

Рекомендации	СР
Терапия кортикостероидами должна быть частью иммуносупрессивной терапии в периоперационном и раннем посттрансплантационном периоде	Сильная
У пациентов со стандартным риском реакций отторжения, которые получают комбинированную терапию ингибиторами кальциневрина и микофеноловой кислотой, можно отменять стероиды после завершения раннего посттрансплантационного периода	Слабая

3.1.10.5. Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих

Такие иммуносупрессивные препараты, как сиролимус и эверолимус, ингибируют мишень рапамицина у млекопитающих и подавляют пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов [242, 277, 304–306]. Кроме того, они ингибируют различные внутриклеточные сигнальные пути и блокируют цитокиновые сигналы к пролиферации Т-клеток. Аналогичные эффекты отмечаются по отношению к В-лимфоцитам, клеткам эндотелия, фибробластам и опухолевым клеткам. В комбинации с ингибиторами кальциневрина ингибиторы m-TOR обладают сопоставимой эффективностью с микофеноловой кислотой при профилактике реакций отторжения [242, 245, 277, 304–307]. При этом ингибиторы m-TOR обладают дозозависимой токсичностью по отношению к костному мозгу [277, 304–306]. Другие возможные побочные эффекты включают гиперлипидемию, отеки, лимфоцелу, нарушение заживления ран, пневмонит и нарушение фертильности. Широкий профиль побочных эффектов обуславливает более низкую переносимость по сравнению с микофеноловой кислотой и различия в результатах ранних исследований, когда использовались более высокие дозы [308–313].

К настоящему времени не проводилось проспективных исследований, в которых бы сравнивали сиролимус и эверолимус [314]. Оба препарата обладают практически идентичным профилем побочных эффектов и отличаются главным образом по фармакокинетическим свойствам [242, 277, 304–306, 315]. Период полувыведения сиролимуса составляет около 60 часов, он принимается 1 раз в сутки и одобрен только для профилактики реакций отторжения трансплантата почки. Период полувыведения эверолимуса составляет около 24 часов, и его можно применять после пересадки почки, печени и сердца. Эверолимус принимают 2 раза в сутки. Кроме того, эверолимус можно использовать одновременно с циклоспорином, в то время как сиролимус следует принимать не ранее чем через 4 часа после циклоспорины. Фармакологические взаимодействия с циклоспорином намного менее выражены, чем с такролимусом, что требует использования более высокой начальной дозы ингибиторов m-TOR при комбинированном использовании с такролимусом [258, 316, 317]. Сиролимус также одобрен для применения в составе комбинированной терапии с кортикостероидами при необходимости замены циклоспорины.

В связи с узким терапевтическим окном и высоким потенциалом взаимодействия с другими препаратами рекомендуется проводить мониторинг максимальных концентраций ингибиторов m-TOR [242, 277, 304–306, 315].

При комбинации с ингибиторами кальциневрина необходимо назначать профилактику пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*, на период одного года после трансплантации, например низкими дозами ко-тримоксазола [242, 304–306]. Также следует отметить, что комбинированная терапия с ингибиторами кальциневрина усиливает вызванную ими нефротоксичность, хотя сами по себе ингибиторы m-TOR не нефротоксичны [242]. Согласно данным ряда исследований, эта комбинация дает менее благоприятные результаты и связана с частым отказом от терапии из-за

нежелательных явлений, особенно при сохранении стандартных доз ингибиторов кальциневрина [242, 245, 247, 258, 307, 309, 310, 318–323]. По этой причине при добавлении ингибиторов m-TOR необходимо значительно снизить дозу ингибиторов кальциневрина, поскольку это не влияет на эффективность терапии из-за высокого синергизма данной комбинации [277, 304–306, 312, 315].

В ряде исследований показано, что ингибиторы m-TOR не способны заменить ингибиторы кальциневрина непосредственно после трансплантации из-за более низкой эффективности и менее благоприятного профиля безопасности, в частности нарушения заживления ран и лимфоцелле [240, 242, 243, 274, 298, 299, 304, 306, 314]. При этом ингибиторы m-TOR могут заменить ингибиторы кальциневрина на более поздних стадиях, например через 3 месяца после трансплантации, что позволяет улучшить функцию трансплантата, особенно у больных, получающих циклоспорин [242, 244, 245, 247, 256, 277, 304–306, 309, 310, 312, 324–326]. Остается неясным, имеется ли реальная польза при сравнении с такролимусом и микофеноловой кислотой [256, 325], поскольку при этом повышается риск реакций отторжения и развития анти-HLA-антител [242, 244, 256, 277, 327], что, однако, нивелируется преимуществами иммуносупрессии без нефротоксического эффекта. У пациентов, получающих ингибиторы m-TOR, реже развиваются лейкопения и оппортунистические инфекции, особенно ЦМВ-инфекции, по сравнению с больными, принимающими микофеноловую кислоту [309, 312, 322–324, 328].

Наличие протеинурии и ухудшение функции трансплантата связано с ухудшением результатов [242, 244, 277, 304–306]. Замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR не рекомендуется при протеинурии >800 мг/сут и проводится с особой осторожностью и учетом всех индивидуальных особенностей при СКФ <30 мл/мин.

В связи с антипролиферативным эффектом и меньшей частотой возникновения злокачественных новообразований у пациентов, получающих сиролимус, целесообразно заменять ингибиторы кальциневрина ингибиторами m-TOR в случае развития злокачественных новообразований после выполненной трансплантации, а также при высоком риске развития злокачественных новообразований или рака кожи в посттрансплантационном периоде [242, 244, 277, 304–306, 311–313, 329–332]. В ряде исследований и серий наблюдений показано, что при развитии саркомы Капоши у пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина, эффективен переход на ингибиторы m-TOR [330].

В заключение, ингибиторы m-TOR не рекомендуются в рамках первой линии иммуносупрессивной терапии из-за профиля побочных эффектов и более высокой частоты отказа от терапии [243]. При этом данные препараты остаются хорошо изученной альтернативой стандартной терапии.

Резюме по данным литературы	УД
Комбинированная терапия ингибиторами m-TOR с ингибиторами кальциневрина усиливает вызванную ими нефротоксичность. По этой причине необходимо значительно снизить дозу ингибиторов кальциневрина при добавлении ингибиторов m-TOR, поскольку это не влияет на эффективность терапии из-за высокого синергизма данной комбинации	1
Необходимо учитывать нарушение заживления ран и профилактические мероприятия при назначении ингибиторов m-TOR в рамках первичной иммуносупрессии или при планировании операции большого объема пациентам, получающим ингибиторы m-TOR	1
При комбинации с ингибиторами кальциневрина необходимо на период одного года после трансплантации назначать профилактику против пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jiroveci</i>	1
Замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR не рекомендуется при протеинурии > 800 мг/сут и проводится с особой осторожностью и учетом всех индивидуальных особенностей при СКФ < 30 мл/мин	1

Рекомендации	СР
Ингибиторы m-TOR показаны для профилактики реакций отторжения при непереносимости стандартной терапии	Слабая
Для профилактики нефротоксичности необходимо значительно снизить дозу ингибиторов кальциневрина при добавлении ингибиторов m-TOR	Сильная
Замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR не рекомендуется при протеинурии и плохой функции трансплантата	Сильная
Следует регулярно определять уровень сиролимуса и эверолимуса в крови для подбора необходимой дозы	Сильная

3.1.10.6. Индукционная терапия антителами к рецепторам интерлейкина-2

Базиликсимаб представляет собой высокоаффинное моноклональное антитело к рецепторам интерлейкина-2 (ИЛ-2), которое одобрено для профилактики реакции отторжения трансплантата [242, 243, 245, 333–337]. Базиликсимаб вводится перед трансплантацией и на четвертый день после пересадки. Препарат безопасен, и в РКИ показано, что антитела к рецепторам ИЛ-2 снижают риск острой клеточной реакции отторжения трансплантата примерно на 40% [242, 243, 245, 333–335]. В метаанализе [245, 333–335] подтверждена эффективность препарата, хотя при этом не отмечено положительного эффекта в отношении выживаемости трансплантата или пациентов, что противоречит результатам крупных ретроспективных когортных и проспективных исследований [242, 243, 338, 339]. В ряде крупных контролируемых исследований показана безопасность и эффективность квадротерапии (антитела к ИЛ-2 в сочетании с такролимусом, микофенолатом и кортикостероидами). Антитела к ИЛ-2 позволяют провести более раннюю отмену кортикостероидных препаратов [295], однако при этом увеличивается частота реакций отторжения трансплантата. Самое важное, что применение антител к рецепторам ИЛ-2 позволяет существенно снизить дозировки ингибиторов кальциневрина, не уменьшая при этом общую эффективность терапии и сохраняя нормальную функцию трансплантата [242–245, 302, 333–335]. Таким образом, данный режим рекомендуется в рамках первой линии иммуносупрессии у пациентов с низким или стандартным риском реакций отторжения [243, 339].

Рекомендации	СР
Антитела к интерлейкину-2 показаны для индукционной иммуносупрессивной терапии у пациентов с низким или стандартным риском реакций отторжения трансплантата	Слабая

3.1.10.7. Индукционная терапия для элиминации Т-лимфоцитов

Во многих странах мира, особенно в США, в рамках профилактической иммуносупрессии применяют индукционный курс активных препаратов, элиминирующих Т-лимфоциты [242, 243, 245, 333, 338, 340–343]. Чаще всего для профилактики реакций отторжения у пациентов группы высокого риска используется антиtimoцитарный глобулин, что соответствует рекомендациям [243, 344]. Кроме того, эти мощные биологические препараты применяют для лечения тяжелых эпизодов отторжения, резистентных к кортикостероидам [340, 343].

Использование препаратов, элиминирующих Т-лимфоциты, у пациентов с низким риском реакций отторжения не приводит к улучшению отдаленных результатов, но сопряжено с риском возникновения тяжелых оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей в послеоперационном периоде, в частности лимфопролиферативных заболеваний [242, 243, 245, 333, 339–341]. В ряде центров данные препараты применяют для эффективной профилактики реакций отторжения с целью более плавного отказа от кортикостероидов [302, 338, 342].

Рекомендации	СР
Препараты, элиминирующие Т-лимфоциты, можно использовать в рамках индукционной терапии у больных с высоким риском реакций отторжения	Слабая

3.1.10.8. Белатацепт

Белатацепт представляет собой рекомбинантный белок, который эффективно блокирует ко-стимулирующую молекулу CD28, тем самым препятствуя активации Т-клеток [277, 345, 346]. Белатацепт вводится внутривенно, и его применяют в рамках режима, не включающего ингибиторы кальциневрина, в комбинации с индукционным курсом базиликсимаба, микофенолатом и кортикостероидами. Согласно отдаленным результатам трех РКИ, включавших реципиентов после трансплантации почки de novo, в группе белатацепта лучше сохраняется функция трансплантата по сравнению с иммуносупрессией на основе циклоспорина, несмотря на более высокую частоту и степень реакций отторжения в течение первого года после трансплантации [242, 245, 257, 277, 345–351]. У пациентов после стандартной трансплантации трупной почки или почки от живого донора белатацепт улучшает показатели выживаемости трансплантата, хотя при использовании расширенных критериев донорства получены сопоставимые результаты. Примечательно, что у больных, получавших белатацепт, были менее выражены гистологические изменения и ниже уровень донор-специфических антител по сравнению с пациентами в группе циклоспорина [352]. Отдаленный профиль безопасности белатацепта сопоставим с профилем циклоспорина, за исключением более редкого развития метаболических осложнений или отказа от терапии из-за нежелательных явлений [350, 351, 353, 354].

Кроме того, получены предварительные перспективные результаты при изменении стандартной схемы иммуносупрессии (как в случае токсичности ингибиторов кальциневрина или ингибиторов m-TOR, так и у стабильных пациентов) [348, 355–357]. Аспекты безопасности включают более высокую частоту лимфопролиферативных заболеваний после трансплантации (особенно при отсутствии в крови вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ)), герпетических инфекций и туберкулеза в эндемичных регионах [277, 245, 246]. Белатацепт одобрен к применению в США и Европе у ВЭБ-положительных пациентов, но он не доступен во многих странах. В настоящее время проводятся дополнительные исследования для более полного изучения роли данного препарата.

Рекомендации	СР
Белатацепт можно применять в рамках иммуносупрессивной терапии у ВЭБ-положительных пациентов с низким риском реакций отторжения	Слабая

3.1.11. Иммунологические осложнения

Иммунная реакция отторжения является частой причиной как раннего, так и позднего нарушения функции трансплантата [243, 358–362]. Время возникновения, выраженность реакции отторжения трансплантата, а также успешность терапии могут варьировать. В настоящее время выделяют два основных типа иммунологической реакции: Т-клеточная реакция отторжения и гуморальная реакция отторжения [243, 358–360]. Кроме того, при смешанной реакции отторжения наблюдаются реакции обоих типов. Гуморальная реакция отторжения может развиваться в виде молниеносной, острой и хронической реакции. Хроническая гуморальная реакция отторжения считается одной из основных причин утраты трансплантата при длительном наблюдении.

Золотым стандартом диагностики реакций отторжения трансплантата является биопсия [243], поскольку острую реакцию невозможно дифференцировать только на основании клинической картины от других причин дисфункции трансплантата (острый канальцевый некроз, инфекция, рецидив заболевания или нефротоксичность ингибиторов кальциневрина). По этой причине во всех случаях отторжения необходимо выполнять биопсию трансплантата и интерпретировать ее результаты согласно последней версии критериев Banff [363], на основании которых можно сделать заключение о прогнозе и назначить лечение [241, 358, 361]. Биопсия трансплантата проводится под ультразвуковым контролем с использованием автоматической системы для игольчатой биопсии (например, биопсийного пистолета для автоматической режущей биопсии) [243, 358] с иглой 16 G для получения столбика ткани достаточного размера. Хотя биопсия трансплантата считается безопасной, в ряде случаев развиваются такие осложнения, как кровотечение или артериовенозные фистулы [243, 364, 365]. Риск серьезных осложнений (тяжелое кровотечение, макрогематурия с обструкцией мочеточника, перитонит или утрата трансплантата) составляет около 1%. Наиболее важные противопоказания включают прием антикоагулянтов, в том числе дезагрегантных препаратов, и артериальную гипертензию.

Резюме по данным литературы	УД
В центрах трансплантации биопсия под ультразвуковым контролем должна выполняться на рутинной основе и в отделении должен быть достаточный опыт для быстрой и точной диагностики реакций отторжения или других типов дисфункции аллотрансплантата	2
Терапию кортикостероидами можно начинать до выполнения биопсии трансплантата	2

Рекомендации	СР
Необходимо проводить мониторинг реципиентов на предмет наличия признаков острой реакции отторжения, особенно в течение первых 6 месяцев после трансплантации	Сильная
Во время госпитализации необходимо регулярно выполнять анализы крови наряду с оценкой диуреза и УЗИ для выявления дисфункции трансплантата	Сильная
При подозрении на острую реакцию отторжения необходимо немедленно исключить другие возможные причины дисфункции трансплантата. Следует выполнить УЗИ трансплантата	Сильная
При подозрении на острую реакцию отторжения необходимо выполнить биопсию трансплантата с оценкой изменений согласно последней версии критериев Banff	Сильная
Эмпирическую болюсную терапию кортикостероидами можно назначить только при наличии противопоказаний к биопсии трансплантата	Сильная
При развитии острой реакции отторжения необходимо в максимально ранние сроки определить уровень анти-HLA-антител против трансплантата	Сильная
Во всех случаях реакций отторжения следует пересмотреть иммуносупрессивную терапию, включая соблюдение схемы лечения, что особенно важно при поздней реакции отторжения	Сильная

3.1.11.1. Молниеносная реакция отторжения трансплантата

Молниеносная реакция отторжения трансплантата (HAR-реакция) представляет собой наиболее выраженную и разрушительную реакцию иммунной системы реципиента на трансплантат [230, 243, 358, 359]. Основную роль в развитии данной реакции играют циркулирующие в крови реципиента комплементфиксирующие антитела IgG, обладающие специфичностью к несовместимым антигенам донора, вследствие чего происходит разрушение эндотелия сосудов трансплантата в течение нескольких минут или часов после восстановления кровотока. Данная реакция развивается в большинстве случаев при несовместимости донора и реципиента по группе крови и обусловлена наличием ранее выработанных изо-антител. По мере внедрения в практику методики определения перекрестной антигенной совместимости (cross-match) молниеносная реакция отторжения стала наблюдаться гораздо реже [230]. При визуализации и гистологическом исследовании можно выявить генерализованные изменения по типу инфарктов трансплантата, которые требуют удаления почки. По этой причине важнейшее значение имеет профилактика путем избегания высокого титра изо-антител против ABO-антигенов в случае несовместимости трансплантата по группе крови и/или определения на рутинной основе перекрестной антигенной совместимости (см. раздел 3.1.9).

Рекомендации	СР
Профилактика молниеносной реакции отторжения трансплантата заключается в определении ABO-антигенной совместимости и HLA-антигенов донора и реципиента	Сильная

3.1.11.2. Лечение острого клеточного отторжения

Поскольку лишь в нескольких РКИ изучались различные терапевтические стратегии, в настоящее время подбор терапии осуществляется в большей степени эмпирическим путем [243, 343, 358, 366]. Рекомендуются парентеральное назначение метилпреднизолона (500 мг – 1 г) внутривенно в виде однократной пульсовой дозы в день, общей продолжительностью 3 дня. Анурия, а также резкое нарастание уровня креатинина крови могут свидетельствовать о стероид-резистентной реакции отторжения трансплантата, при которой рекомендуется еще один трехдневный курс пульс-терапии метилпреднизолоном [243, 358]. Кроме того, рекомендуется оценить адекватность исходной иммунной супрессии для корректировки дозы препаратов [243, 358, 366]. При тяжелой реакции отторжения трансплантата рекомендуется заменить циклоспорин такролимусом и/или азатиоприн микофенолатом [243, 358].

В случае стероид-резистентной реакции отторжения трансплантата показаны препараты, элиминирующие Т-лимфоциты, например анти timoцитарный глобулин [243, 340, 343, 358, 366]. При использовании биологических средств следует уменьшить дозировки других иммуносупрессоров. Кроме того, требуется ежедневный мониторинг состояния Т-лимфоцитарного звена иммунитета для минимизации дозировок биологических средств [318]. Перед увеличением интенсивности иммуносупрессивной терапии, особенно перед назначением препаратов, элиминирующих Т-лимфоциты, необходимо оценить прогноз трансплантата и риски назначаемого лечения. Пациенту должна быть предоставлена вся информация о проводимом лечении.

Рекомендации	СР
В качестве первой линии терапии острой клеточной реакции отторжения показана болюсная кортикостероидная терапия наряду с оценкой адекватности исходной иммуносупрессии	Сильная
При тяжелой реакции отторжения трансплантата или стероид-резистентной реакции показана интенсификация иммуносупрессии, высокодозная терапия кортикостероидами и, наконец, препараты, элиминирующие Т-лимфоциты	Сильная

3.1.11.3. Лечение острого гуморального отторжения трансплантата

Лечение острого гуморального отторжения основано на результатах ретроспективных исследований, а также на эмпирических рекомендациях [367]. Достигнут консенсус, что для определения тактики лечения необходимо классифицировать клинический и гистологический фенотип отторжения [367]. Важные клинические факторы включают время отторжения (раннее острое <30 дней после трансплантации и позднее), имеющиеся или вновь образованные донор-специфические антитела и гистологические изменения (активная или хроническая реакция отторжения).

Обычно лечение при острой гуморальной реакции при уже проводимом лечении по поводу донор-специфических антител заключается в болюсной терапии кортикостероидными пре-

паратами (как минимум 3 дня по 500 мг/сут) в комбинации с внутривенным иммуноглобулином и плазмаферезом или иммуносорбцией. Внутривенные иммуноглобулины [243, 358, 368–373] способны модулировать и/или подавлять выработку антител. Следует отметить, что монотерапии иммуноглобулинами недостаточно для эффективного лечения и их необходимо использовать только в рамках комбинированной терапии. Диапазон доз составляет 0,2–2 г/кг массы тела. На сегодняшний день не проводилось сравнительных исследований, посвященных изучению дозировок или оптимальной последовательности терапии. В ретроспективных и проспективных сериях наблюдений убедительно показана эффективность удаления антител с помощью плазмафереза или иммуносорбционных колонок [243, 358, 368–373], хотя технические параметры в значительной степени варьируют. В случаях тяжелой реакции острого отторжения показаны дополнительные методы, например ингибиторы комплемента, ритуксимаб или спленэктомия. Несмотря на противоречивые данные по применению анти-CD20 антител [243, 343, 358, 368–373], согласно консенсусу, ритуксимаб может рассматриваться в качестве дополнительной терапии при поздней активной гуморальной реакции отторжения. Хотя препараты, элиминирующие Т-лимфоциты, например антитимоцитарный глобулин, имеют ограниченную эффективность, их часто используют в случае смешанной реакции острого отторжения [241]. Результаты ретроспективных исследований свидетельствуют об усилении токсичности при комбинированном применении ритуксимаба и антитимоцитарного глобулина [374] или кортикостероидов [343]. Кроме того, во многих центрах оптимизируют поддерживающую терапию микофеноловой кислотой и стероидами с достижением достаточной базовой концентрации такролимуса [243, 358, 368–370, 373].

В настоящее время не разработано специфических рекомендаций по лечению смешанной реакции отторжения (с признаками хронической и острой) вследствие имеющихся донор-специфических антител, кроме оптимизации поддерживающей терапии и внутривенного введения иммуноглобулина в качестве дополнительного метода, несмотря на низкий уровень доказательности данных. В случае вновь появившихся донор-специфических антител рекомендуется оптимизация поддерживающей терапии и иммуносупрессии. Кроме того, следует исключить несоблюдение схемы терапии. При выявлении на гистологическом исследовании активной гуморальной реакции отторжения в качестве дополнительных методов показаны плазмаферез, ритуксимаб и внутривенный иммуноглобулин, несмотря на отсутствие убедительных данных. Если на биопсии обнаруживается только хроническая гуморальная реакция отторжения, специфическое лечение не рекомендуется из-за отсутствия данных литературы, кроме внутривенного иммуноглобулина как возможного варианта лечения. Следует отметить, что лечение хронической гуморальной реакции отторжения менее эффективно [358, 368, 370].

В заключение, доказана эффективность ряда режимов для лечения острой гуморальной реакции отторжения. Тем не менее, за исключением положительного влияния ранней элиминации антител, отсутствие убедительных данных не позволяет дать сильные рекомендации. Вследствие этого профилактика острой гуморальной реакции отторжения должна быть основана на полноценном предтрансплантационном скрининге, регулярном мониторинге донор-специфических антител, избегании субоптимальной иммуносупрессии и контроле над соблюдением схемы терапии [230, 358, 372, 375].

Рекомендации	СР
Лечение гуморальной реакции отторжения должно включать элиминацию антител крови	Сильная

3.1.12. Наблюдение после трансплантации

Отдаленная функция трансплантата имеет важнейшее значение для успешной трансплантации [243, 244]. По этой причине требуется длительное наблюдение опытными врачами-трансплантологами с целью раннего выявления осложнений или нарушения функции трансплантата и контроля над соблюдением схемы иммуносупрессивной терапии. Осложнения иммуносупрессии наблюдаются довольно часто, включая специфические побочные эффекты различных препаратов, а также последствия тяжелой иммуносупрессии (в частности, оппортунистические инфекции и злокачественные опухоли) [243, 244]. Риск онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний после трансплантации в 7 раз выше, чем в общей популяции. Онкологические заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности после трансплантации [243, 376, 377]. Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой наиболее частую причину смерти после трансплантации почки [243, 378, 379]. Другими важными проблемами

в отдаленном периоде являются несоблюдение схемы терапии, появление анти-HLA-антител, рецидив первичного заболевания и нефротоксичность, связанная с ингибиторами кальциневрина [243, 244].

3.1.12.1. Хроническая дисфункция аллотрансплантата/интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия

У многих пациентов трансплантированная почка перестает функционировать вследствие хронической дисфункции трансплантата [243, 244, 380]. При гистологическом исследовании определяются признаки интерстициального фиброза и тубулярной атрофии [381]. В ряде случаев развивается хроническая гуморальная реакция отторжения [357], которая обсуждалась в разделе 3.1.11.3. Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия развиваются в течение многих месяцев или лет и проявляются протеинурией и артериальной гипертензией с одновременным или отсроченным повышением уровня креатинина крови на протяжении нескольких месяцев [243, 380, 381]. Вероятно, что интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия встречаются чаще у пациентов, у которых были ранние эпизоды острого отторжения или инфекции. Дифференциальная диагностика проводится прежде всего с хронической нефротоксичностью [383], которая чаще наблюдается у больных, получающих ингибиторы кальциневрина, а также при исходном и/или утяжелившемся хроническом повреждении почки при трансплантации от «маргинального» донора [243, 380, 381].

С целью диагностики проводится биопсия почки [243, 380]. Диагностированное в ранние сроки прогрессирование дисфункции можно замедлить путем перехода на другой режим терапии, особенно в случае нефротоксичности ингибиторов кальциневрина [201–203, 263, 264]. При отсутствии тяжелой протеинурии (<800 мг/сут), но умеренной функции трансплантата можно назначить ингибиторы m-TOR [242–244]. Альтернативой служит переход на режимы, основанные на микофенолате, особенно если после трансплантации прошло более трех лет [242, 244, 278]. В случае непереносимости ингибиторов m-TOR или микофеноловой кислоты можно назначить белатацепт или схему на основе азатиоприна, однако требуется пристальное наблюдение из-за повышения риска реакций отторжения [357]. Если риск выглядит слишком высоким, другим вариантом является значительное снижение дозы ингибиторов кальциневрина под прикрытием микофеноловой кислоты [244, 278].

У пациентов с протеинурией назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или ингибиторов рецепторов к ангиотензину II [243, 380] в сочетании со строгим контролем артериального давления позволяет замедлить снижение функции трансплантата. Другие поддерживающие мероприятия включают лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, анемии, ацидоза и заболеваний костной ткани [243]. Однако в конечном итоге пациенту может потребоваться повторная трансплантация (если состояние здоровья позволяет включить его в лист ожидания) или диализ.

Резюме по данным литературы	УД
Для диагностики осложнений или дисфункции трансплантата и оценки соблюдения схемы иммуносупрессии необходимо проводить регулярное наблюдение в течение длительного времени	4
Ежегодный скрининг должен включать дерматологическое исследование, сбор анамнеза и исследование сердечно-сосудистой системы, онкологический поиск (включая исследование лимфоузлов, кала на скрытую кровь, рентгенографию органов грудной клетки, гинекологическое и урологическое обследование), УЗИ органов брюшной полости, включая УЗИ собственных почек и трансплантата. Кроме того, показаны и другие методы диагностики с целью лечения или замедления прогрессирования выявленных осложнений	4
В случае ранней диагностики интерстициального фиброза и тубулярной атрофии, особенно при признаках нефротоксичности ингибиторов кальциневрина, можно замедлить прогрессирование путем отмены данных препаратов. Если риск выглядит слишком высоким, другим вариантом является значительное снижение дозы ингибиторов кальциневрина под прикрытием микофеноловой кислоты	1
Целью поддерживающих мероприятий должно быть адекватное лечение последствий хронической болезни почек (анемии, ацидоза, патологии костной ткани)	4

Рекомендации	СР
Необходимо обеспечить пожизненное посттрансплантационное наблюдение у опытного и специализированного трансплантолога не реже чем каждые 6–12 месяцев	Сильная
Следует консультировать пациентов по изменению образа жизни, возможным осложнениям и важности соблюдения режима иммуносупрессии	Сильная
Необходимо на регулярной основе оценивать уровень креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации, артериальное давление, протеинурию, соблюдение иммуносупрессии и осложнения после трансплантации (примерно каждые 4–8 недель). Изменение данных параметров со временем является показанием для дополнительных методов диагностики, включая биопсию почки, исключение инфекции и определение уровня анти-HLA-антител	Сильная
Для исключения обструкции и стеноза почечной артерии в случае дисфункции трансплантата показано УЗИ	Сильная
Пациентам с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией, которые получают ингибиторы кальциневрина, и/или при наличии гистологических признаков нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (гиалиноза артериол, фиброза) необходимо снизить дозу или отменить данные препараты	Сильная
Необходимо проводить адекватное медикаментозное лечение, включая строгий контроль артериального давления, сахарного диабета, сердечно-сосудистых факторов риска, инфекций и других состояний, в соответствии с современными рекомендациями	Сильная

4. Литература

- Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948>
- Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631>
- Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413>
- Boissier, R., et al. Benefits and harms of benign prostatic obstruction treatments in renal transplanted patients. *PROSPERO*, 2019. CRD42019136477.
https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42019136477
- Boissier, R., et al. Effectiveness of interventions on nephrolithiasis in transplanted kidney. *PROSPERO*, 2019. CRD42019136474.
https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42019136474
- Lennerling, A., et al. Living organ donation practices in Europe - results from an online survey. *Transpl Int*, 2013. 26: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23198985>
- Antcliffe, D., et al. A meta-analysis of mini-open versus standard open and laparoscopic living donor nephrectomy. *Transpl Int*, 2009. 22: 463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175543>
- Greco, F., et al. Laparoscopic living-donor nephrectomy: analysis of the existing literature. *Eur Urol*, 2010. 58: 498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19175543>
- Wilson, C.H., et al. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD006124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071829>
- Yuan, H., et al. The safety and efficacy of laparoscopic donor nephrectomy for renal transplantation: an updated meta-analysis. *Transplant Proc*, 2013. 45: 65.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375276>
- Serrano, O.K., et al. Evolution of Living Donor Nephrectomy at a Single Center: Long-Term Outcomes with 4 Different Techniques in Greater Than 4000 Donors over 50 Years. *Transplantation*, 2016. 100: 1299.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27136265>
- Breda, A., et al. Mini-laparoscopic live donor nephrectomy with the use of 3-mm instruments and laparoscope. *World J Urol*, 2015. 33: 707.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182807>

14. Elmaraezy, A., et al. Should hand-assisted retroperitoneoscopic nephrectomy replace the standard laparoscopic technique for living donor nephrectomy? A meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 2017. 40: 83.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216391>
15. Creta, M., et al. Donor and Recipient Outcomes following Robotic-Assisted Laparoscopic Living Donor Nephrectomy: A Systematic Review. *Biomed Res Int*, 2019. 2019: 1729138.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143770/>
16. Lentine, K.L., et al. Perioperative Complications After Living Kidney Donation: A National Study. *Am J Transplant*, 2016. 16: 1848.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700551>
17. Wang, H., et al. Robot-assisted laparoscopic vs laparoscopic donor nephrectomy in renal transplantation: A meta-analysis. *Clin Transplant*, 2019. 33: e13451.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30461073/>
18. Autorino, R., et al. Laparoendoscopic single-site (LESS) vs laparoscopic living-donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2015. 115: 206.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24588876>
19. Gupta, A., et al. Laparoendoscopic single-site donor nephrectomy (LESS-DN) versus standard laparoscopic donor nephrectomy [Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 6: 6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230690>
20. Alcaraz, A., et al. Feasibility of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted living donor nephrectomy: is kidney vaginal delivery the approach of the future? *Eur Urol*, 2011. 59: 1019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21458151>
21. Liu, N., et al. Maximizing the donor pool: left versus right laparoscopic live donor nephrectomy-systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 1511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230690/24595603>
22. Khalil, A., et al. Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: An analysis of the OPTN/ UNOS database of donor and recipient outcomes - should we be doing more right-sided nephrectomies? *Clinical Transplantation*, 2016. 30: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589133>
23. Hsi, R.S., et al. Analysis of techniques to secure the renal hilum during laparoscopic donor nephrectomy: review of the FDA database. *Urology*, 2009. 74: 142.
24. Hsi, R.S., et al. Mechanisms of hemostatic failure during laparoscopic nephrectomy: review of Food and Drug Administration database. *Urology*, 2007. 70: 888.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406458>
25. Ponsky, L., et al. The Hem-o-lok clip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-institutional review. *Urology*, 2008. 71: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295866>
26. Allen, M.B., et al. Donor hemodynamics as a predictor of outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Am J Transplant*, 2016. 16: 181.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361242>
27. Heylen, L., et al. The duration of asystolic ischemia determines the risk of graft failure after circulatory-dead donor kidney transplantation: A Eurotransplant cohort study. *Am J Transplant*, 2018. 18: 881.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28980391>
28. Osband, A.J., et al. Extraction Time of Kidneys from Deceased Donors and Impact on Outcomes. *Am J of Transplant*, 2016. 16: 700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414911>
29. Redfield, R.R., et al. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int*, 2016. 29: 81.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432507>
30. Irish, W.D., et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant*, 2010. 10: 2279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20883559>
31. de Boer, J., et al. Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing HTK with UW and Euro-Collins. *Transpl Int*, 1999. 12: 447.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654357>
32. Parsons, R.F., et al. Preservation solutions for static cold storage of abdominal allografts: which is best? *Curr Opin Organ Transplant*, 2014. 19: 100.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24553501>

33. Tillou, X., et al. Comparison of UW and Celsior: long-term results in kidney transplantation. *Ann Transplant*, 2013. 18: 146.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792514>
34. Barnett, D., Black, D. W., Buckley, B., Campbell, D., Clarke, P.,. Machine perfusion systems and cold static storage of kidneys from deceased donors. NICE Guidelines. Technology appraisal guidance 2009.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta165>
35. Kay, M.D., et al. Comparison of preservation solutions in an experimental model of organ cooling in kidney transplantation. *Br J Surg*, 2009. 96: 1215.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19787767>
36. Bond, M., et al. The effectiveness and cost-effectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 2009. 13: iii.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674537>
37. Lledo-Garcia, E., et al. Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors. *Clin Transplant*, 2014. 28: 1155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25109314>
38. Johnston, T.D., et al. Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. *Clin Transplant*, 2004. 18 Suppl 12: 28.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217404>
39. Peters-Sengers, H., et al. Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation: An Analysis of a National Registry. *Transplant Direct*, 2019. 5: e448.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31165083/>
40. Summers, D.M., et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet*, 2010. 376: 1303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727576>
41. Aubert, O., et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ*, 2015. 351: h3557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26232393>
42. Kayler, L.K., et al. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am J Transplant*, 2011. 11: 2647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906257>
43. Chatauret, N., et al. Preservation strategies to reduce ischemic injury in kidney transplantation: pharmacological and genetic approaches. *Curr Opin Organ Transplant*, 2011. 16: 180.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415820>
44. Jochmans, I., et al. Past, Present, and Future of Dynamic Kidney and Liver Preservation and Resuscitation. *Am J Transplant*, 2016. 16: 2545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946212>
45. O'Callaghan, J.M., et al. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg*, 2013. 100: 991.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23754643>
46. Martinez Arcos, L., et al. Functional Results of Renal Preservation in Hypothermic Pulsatile Machine Perfusion Versus Cold Preservation: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Transplant Proc*, 2018. 50: 24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29407316/>
47. Tingle, S.J., et al. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 3: CD011671.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875082>
48. Jochmans, I., et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg*, 2010. 252: 756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037431>
49. Reznik, O.N., et al. Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death. *Transplant Proc*, 2008. 40: 1023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18555105>
50. Jochmans, I., et al. Hypothermic machine perfusion of kidneys retrieved from standard and high-risk donors. *Transpl Int*, 2015. 28: 665.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630347>
51. Treckmann, J., et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int*, 2011. 24: 548.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21332580>

52. Gill, J., et al. Pulsatile perfusion reduces the risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplants, irrespective of donor type and cold ischemic time. *Transplantation*, 2014. 97: 668.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637865>
53. Matsuno, N., et al. Machine perfusion preservation for kidney grafts with a high creatinine from uncontrolled donation after cardiac death. *Transplant Proc*, 2010. 42: 155.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172304>
54. Jochmans, I., et al. Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet! *Curr Opin Organ Transplant*, 2011. 16: 174.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383549>
55. Jochmans, I., et al. Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion of Kidneys Donated after Circulatory Death: An International Randomised Controlled Trial [abstract]. *Am J Transplant*, 2019. 19.
<https://atcmeetingabstracts.com/abstract/oxygenated-hypothermic-machine-perfusion-of-kidneys-donated-after-circulatory-death-an-international-randomised-controlled-trial/>
56. Hosgood, S.A., et al. Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? *Transpl Int*, 2015. 28: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629095>
57. Reddy, S.P., et al. Normothermic perfusion: a mini-review. *Transplantation*, 2009. 87: 631.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19295304>
58. Antoine, C., et al. Kidney Transplant From Uncontrolled Donation After Circulatory Death: Contribution of Normothermic Regional Perfusion. *Transplantation*, 2020. 104: 130.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30985577>
59. Reznik, O., et al. Kidney from uncontrolled donors after cardiac death with one hour warm ischemic time: resuscitation by extracorporeal normothermic abdominal perfusion “in situ” by leukocytes-free oxygenated blood. *Clin Transplant*, 2011. 25: 511.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20973824>
60. Hosgood, S.A., et al. Ex vivo normothermic perfusion for quality assessment of marginal donor kidney transplants. *Br J Surg*, 2015. 102: 1433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26313559>
61. Hoyer, D.P., et al. Subnormothermic machine perfusion for preservation of porcine kidneys in a donation after circulatory death model. *Transpl Int*, 2014. 27: 1097.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963744>
62. Naesens, M. Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. *Transplantation*, 2016. 100: 1425.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599490>
63. Kasiske, B.L., et al. The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014. 9: 562.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24558053>
64. Marrero, W.J., et al. Predictors of Deceased Donor Kidney Discard in the United States. *Transplantation*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27163541>
65. Sung, R.S., et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant*, 2008. 8: 783.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294347>
66. Wang, C.J., et al. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. *Am J Transplant*, 2015. 15: 1903.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25772854>
67. Hopfer, H., et al. Assessment of donor biopsies. *Curr Opin Organ Transplant*, 2013. 18: 306.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23492644>
68. Gaber, L.W., et al. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation*, 1995. 60: 334.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7652761>
69. Solez, K., et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*, 2008. 8: 753.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294345>
70. De Vusser, K., et al. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*, 2013. 24: 1913.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23949799>
71. Anglicheau, D., et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant*, 2008. 8: 2325.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18785957>

72. Balaz, P., et al. Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. *Transplantation*, 2013. 96: 633.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23912171>
73. Lopes, J.A., et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney Int*, 2005. 67: 1595.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15780116>
74. Munivenkatappa, R.B., et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant*, 2008. 8: 2316.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801024>
75. Liapis, H., et al. Banff Histopathological Consensus Criteria for Preimplantation Kidney Biopsies. *Am J Transplant*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27333454>
76. Haas, M. Donor kidney biopsies: pathology matters, and so does the pathologist. *Kidney Int*, 2014. 85: 1016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24786876>
77. Azancot, M.A., et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney Int*, 2014. 85: 1161.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284518>
78. Peters, B., et al. Sixteen Gauge biopsy needles are better and safer than 18 Gauge in native and transplant kidney biopsies. *Acta Radiol*, 2017. 58: 240.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055922>
79. Haas, M., et al. Arteriosclerosis in kidneys from healthy live donors: comparison of wedge and needle core perioperative biopsies. *Arch Pathol Lab Med*, 2008. 132: 37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18181671>
80. Mazzucco, G., et al. The reliability of pre-transplant donor renal biopsies (PTDB) in predicting the kidney state. A comparative single-centre study on 154 untransplanted kidneys. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25: 3401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20356979>
81. Wang, H.J., et al. On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. 13: 165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9481734>
82. Yushkov, Y., et al. Optimized technique in needle biopsy protocol shown to be of greater sensitivity and accuracy compared to wedge biopsy. *Transplant Proc*, 2010. 42: 2493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832530>
83. Muruve, N.A., et al. Are wedge biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement reliable? *Transplantation*, 2000. 69: 2384.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10868645>
84. Randhawa, P. Role of donor kidney biopsies in renal transplantation. *Transplantation*, 2001. 71: 1361.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391219>
85. Bago-Horvath, Z., et al. The cutting (w)edge--comparative evaluation of renal baseline biopsies obtained by two different methods. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. 27: 3241.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22492825>
86. Jankovic, Z. Anaesthesia for living-donor renal transplant. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 2008. 19: 175.
https://www.researchgate.net/publication/270283251_Jankovic_Z_Anaesthesia_for_living-donor_renal_transplant_Curr_Anaesth_Crit_Care_2008_19_3_175-80
87. Karmarkar, S., et al. Kidney Transplantation. *Anaesthesia And Intensive Care Medicine* 2009. 10.5.
[https://www.anaesthesiajournal.co.uk/article/S1472-0299\(12\)00070-7/abstract](https://www.anaesthesiajournal.co.uk/article/S1472-0299(12)00070-7/abstract)
88. Abramowicz, D., et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. 30: 1790.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25007790>
89. Van Loo, A.A., et al. Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function. *J Am Soc Nephrol*, 1998. 9: 473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513911>
90. Task Force for Preoperative Cardiac Risk, A., et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J*, 2009. 30: 2769.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24126879>
91. Douketis, J.D., et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315266>

92. Benahmed, A., et al. Ticlopidine and clopidogrel, sometimes combined with aspirin, only minimally increase the surgical risk in renal transplantation: A case-control study. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. 29: 463.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275542>
93. Osman, Y., et al. Necessity of Routine Postoperative Heparinization in Non-Risky Live-Donor Renal Transplantation: Results of a Prospective Randomized Trial. *Urology*, 2007. 69: 647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17445644>
94. Orlando, G., et al. One-shot versus multidose perioperative antibiotic prophylaxis after kidney transplantation: a randomized, controlled clinical trial. *Surgery*, 2015. 157: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304836>
95. Choi, S.U., et al. Clinical significance of prophylactic antibiotics in renal transplantation. *Transplant Proc*, 2013. 45: 1392.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726580>
96. O'Malley, C.M., et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*, 2005. 100: 1518.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15845718>
97. Othman, M.M., et al. The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation. *Anesth Analg*, 2010. 110: 1440.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418304>
98. Dalton, R.S., et al. Physiologic impact of low-dose dopamine on renal function in the early post renal transplant period. *Transplantation*, 2005. 79: 1561.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15940046>
99. Ciapetti, M., et al. Low-dose dopamine in kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2009. 41: 4165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20005360>
100. Hanif, F., et al. Outcome of renal transplantation with and without intra-operative diuretics. *Int J Surg*, 2011. 9: 460.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21600319>
101. Valeriani, G., et al. Bench surgery in right kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2010. 42: 1120.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534239>
102. Wagenaar, S., et al. Minimally Invasive, Laparoscopic, and Robotic-assisted Techniques Versus Open Techniques for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 205.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262412>
103. Chedid, M.F., et al. Living donor kidney transplantation using laparoscopically procured multiple renal artery kidneys and right kidneys. *J Am Coll Surg*, 2013. 217: 144.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791283>
104. Kaminska, D., et al. The influence of warm ischemia elimination on kidney injury during transplantation - clinical and molecular study. *Sci Rep*, 2016. 6: 36118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27808277>
105. Ozdemir-van Brunschot, D.M., et al. Is the Reluctance for the Implantation of Right Donor Kidneys Justified? *World J Surg*, 2016. 40: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319261>
106. Khalil, A., et al. Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: an analysis of the OPTN/ UNOS database of donor and recipient outcomes--should we be doing more right-sided nephrectomies? *Clin Transplant*, 2016. 30: 145.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589133>
107. Hsu, J.W., et al. Increased early graft failure in right-sided living donor nephrectomy. *Transplantation*, 2011. 91: 108.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21441855>
108. Kulkarni, S., et al. Outcomes From Right Versus Left Deceased-Donor Kidney Transplants: A US National Cohort Study. *Am J Kidney Dis*, 2020. 75: 725.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812448/>
109. Wang, K., et al. Right Versus Left Laparoscopic Living-Donor Nephrectomy: A Meta-Analysis. *Exp Clin Transplant*, 2015. 13: 214.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086831>
110. Ciudin, A., et al. Transposition of iliac vessels in implantation of right living donor kidneys. *Transplant Proc*, 2012. 44: 2945.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23195003>
111. Phelan, P.J., et al. Left versus right deceased donor renal allograft outcome. *Transpl Int*, 2009. 22: 1159.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19891044>

112. Feng, J.Y., et al. Renal vein lengthening using gonadal vein reduces surgical difficulty in living-donor kidney transplantation. *World J Surg*, 2012. 36: 468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21882021>
113. Nghiem, D.D. Use of spiral vein graft in living donor renal transplantation. *Clin Transplant*, 2008. 22: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18673376>
114. Matheus, W.E., et al. Kidney transplant anastomosis: internal or external iliac artery? *Urol J*, 2009. 6: 260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20027554>
115. El-Sherbiny, M., et al. The use of the inferior epigastric artery for accessory lower polar artery revascularization in live donor renal transplantation. *Int Urol Nephrol*, 2008. 40: 283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721826>
116. Firmin, L.C., et al. The use of explanted internal iliac artery grafts in renal transplants with multiple arteries. *Transplantation*, 2010. 89: 766.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308866>
117. Oertl, A.J., et al. Saphenous vein interposition as a salvage technique for complex vascular situations during renal transplantation. *Transplant Proc*, 2007. 39: 140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275492>
118. Tozzi, M., et al. Treatment of aortoiliac occlusive or dilatative disease concomitant with kidney transplantation: how and when? *Int J Surg*, 2013. 11 Suppl 1: S115.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24380542>
119. Franchin, M., et al. ePTFE suture is an effective tool for vascular anastomosis in kidney transplantation. *Ital J Vasc Endovasc Surg*, 2015. 22: 61.
https://www.researchgate.net/publication/285219004_ePTFE_suture_is_an_effective_tool_for_vascular_anastomosis_in_kidney_transplantation
120. Izquierdo, L., et al. Third and fourth kidney transplant: still a reasonable option. *Transplant Proc*, 2010. 42: 2498.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832531>
121. Blanco, M., et al. Third kidney transplantation: a permanent medical-surgical challenge. *Transplant Proc*, 2009. 41: 2366.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19715921>
122. Nourbala, M.H., et al. Our experience with third renal transplantation: results, surgical techniques and complications. *Int J Urol*, 2007. 14: 1057.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036037>
123. Musquera, M., et al. Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients. *Eur Urol*, 2010. 58: 927.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888120>
124. Heylen, L., et al. The Impact of Anastomosis Time During Kidney Transplantation on Graft Loss: A Eurotransplant Cohort Study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2017. 17: 724.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593738>
125. Weissenbacher, A., et al. The faster the better: anastomosis time influences patient survival after deceased donor kidney transplantation. *Transpl Int*, 2015. 28: 535.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557890>
126. McCulloch, P., et al. IDEAL framework for surgical innovation 1: the idea and development stages. *BMJ*, 2013. 346: f3012.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778427>
127. Breda, A., et al. Robot-assisted Kidney Transplantation: The European Experience [Figure presented]. *Eur Urol*, 2018. 73: 273.
[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(17\)30721-2/pdf](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(17)30721-2/pdf)
128. Gallioli, A., et al. Learning Curve in Robot-assisted Kidney Transplantation: Results from the European Robotic Urological Society Working Group. *Eur Urol*, 2020.
[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(19\)30947-9/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(19)30947-9/fulltext)
129. Tzvetanov, I.G., et al. Robotic kidney transplantation in the obese patient: 10-year experience from a single center. *Am J Transplant*, 2020. 20: 430.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31571369>
130. Basu, A., et al. Adult dual kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2007. 12: 379.
https://journals.lww.com/co-transplantation/Abstract/2007/08000/Adult_dual_kidney_transplantation.10.aspx
131. Haider, H.H., et al. Dual kidney transplantation using midline extraperitoneal approach: description of a technique. *Transplant Proc*, 2007. 39: 1118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17524907>

132. Ekser, B., et al. Technical aspects of unilateral dual kidney transplantation from expanded criteria donors: experience of 100 patients. *Am J Transplant*, 2010. 10: 2000.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20636454>
133. Nghiem, D.D. Simultaneous double adult kidney transplantation using single arterial and venous anastomoses. *Urology*, 2006. 67: 1076.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16581114>
134. Veroux, P., et al. Two-as-one monolateral dual kidney transplantation. *Urology*, 2011. 77: 227.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399490>
135. Salehipour, M., et al. En-bloc Transplantation: an Eligible Technique for Unilateral Dual Kidney Transplantation. *Int J Organ Transplant Med*, 2012. 3: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25013633>
136. Rigotti, P., et al. A single-center experience with 200 dual kidney transplantations. *Clin Transplant*, 2014. 28: 1433.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25297945>
137. Al-Shraideh, Y., et al. Single vs dual (en bloc) kidney transplants from donors \leq 5 years of age: A single center experience. *World J Transplant*, 2016. 6: 239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011923>
138. Alberts, V.P., et al. Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*, 2014. 27: 593.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24606191>
139. Slagt, I.K., et al. A randomized controlled trial comparing intravesical to extravesical ureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients. *Kidney Int*, 2014. 85: 471.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284515>
140. Timsit, M.O., et al. Should routine pyeloureterostomy be advocated in adult kidney transplantation? A prospective study of 283 recipients. *J Urol*, 2010. 184: 2043.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850818>
141. Suttle, T., et al. Comparison of urologic complications between ureteroneocystostomy and ureteroureterostomy in renal transplant: A meta-analysis. *Exp Clin Transplant*, 2016. 14: 276.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26925612>
142. Dadkhah, F., et al. Modified ureteroneocystostomy in kidney transplantation to facilitate endoscopic management of subsequent urological complications. *Int Urol Nephrol*, 2010. 42: 285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19760513>
143. Kehinde, E.O., et al. Complications associated with using nonabsorbable sutures for ureteroneocystostomy in renal transplant operations. *Transplant Proc*, 2000. 32: 1917.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11119999>
144. Wilson, C.H., et al. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD004925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771708>
145. Tavakoli, A., et al. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2007. 177: 2260.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509336>
146. Cai, J.F., et al. Meta-analysis of Early Versus Late Ureteric Stent Removal After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*, 2018. 50: 3411.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577214>
147. Visser, I.J., et al. Timing of Ureteric Stent Removal and Occurrence of Urological Complications after Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2019. 8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577214>
148. Patel, P., et al. Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. *Am J Transplant*, 2017. 17: 2129.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188678>
149. Heidari, M., et al. Transplantation of kidneys with duplicated ureters. *Scand J Urol Nephrol*, 2010. 44: 337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20653492>
150. Alberts, V.P., et al. Duplicated ureters and renal transplantation: a case-control study and review of the literature. *Transplant Proc*, 2013. 45: 3239.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24182792>
151. Surange, R.S., et al. Kidney transplantation into an ileal conduit: a single center experience of 59 cases. *J Urol*, 2003. 170: 1727.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532763>

152. Kortram, K., et al. Perioperative Events and Complications in Minimally Invasive Live Donor Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428715>
153. Segev, D.L., et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA*, 2010. 303: 959.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215610>
154. Chu, K.H., et al. Long-term outcomes of living kidney donors: a single centre experience of 29 years. *Nephrology (Carlton)*, 2012. 17: 85.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21919999>
155. Fehrman-Ekholm, I., et al. Post-nephrectomy development of renal function in living kidney donors: a cross-sectional retrospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26: 2377.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459783>
156. Li, S.S., et al. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. [Review]. *Medicine*, 2016. 95.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310964>
157. Thiel, G.T., et al. Investigating kidney donation as a risk factor for hypertension and microalbuminuria: findings from the Swiss prospective follow-up of living kidney donors. *BMJ Open*, 2016. 6: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006347>
158. Ibrahim, H.N., et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*, 2009. 360: 459.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006347>
159. Li, S.S., et al. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e3847.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310964>
160. Matas, A.J., et al. Causes and timing of end-stage renal disease after living kidney donation. *Am J Transplant*, 2018. 18: 1140.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369517>
161. Locke, J.E., et al. Obesity increases the risk of end-stage renal disease among living kidney donors. *Kidney Int*, 2017. 91: 699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041626>
162. Gross, C.R., et al. Health-related quality of life in kidney donors from the last five decades: results from the RELIVE study. *Am J Transplant*, 2013. 13: 2924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011252>
163. Maggiore, U., et al. Long-term risks of kidney living donation: Review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. *Nephrol Dial Transplant*, 2017. 32: 216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28186535>
164. Lorenz, E.C., et al. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney Int*, 2010. 78: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20877371>
165. Ariza-Heredia, E.J., et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant*, 2013. 18: 195.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792521>
166. Chang, C.Y., et al. Urological manifestations of BK polyomavirus in renal transplant recipients. *Can J Urol*, 2005. 12: 2829.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16274519>
167. Hwang, J.K., et al. Comparative analysis of ABO-incompatible living donor kidney transplantation with ABO-compatible grafts: a single-center experience in Korea. *Transplant Proc*, 2013. 45: 2931.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157006>
168. Habicht, A., et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26: 4124.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21622990>
169. Sorto, R., et al. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2010. 42: 280.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172330>
170. Thrasher, J.B., et al. Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants. *J Urol*, 1990. 144: 1105.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2231880>
171. Mangus, R.S., et al. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. *Am J Transplant*, 2004. 4: 1889.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15476491>

172. Wilson, C.H., et al. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: CD004925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235385>
173. Osman, Y., et al. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? *Urology*, 2005. 65: 867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882713>
174. Georgiev, P., et al. Routine stenting reduces urologic complications as compared with stenting "on demand" in adult kidney transplantation. *Urology*, 2007. 70: 893.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919691>
175. Akoh, J.A., et al. Effect of ureteric stents on urological infection and graft function following renal transplantation. *World J Transplant*, 2013. 3: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175202>
176. Fayek, S.A., et al. Ureteral stents are associated with reduced risk of ureteral complications after kidney transplantation: a large single center experience. *Transplantation*, 2012. 93: 304.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179401>
177. Dimitroulis, D., et al. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. *Transplant Proc*, 2009. 41: 1609.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19545690>
178. Pawlicki, J., et al. Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2011. 43: 3013.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
179. Rouviere, O., et al. Acute thrombosis of renal transplant artery: graft salvage by means of intra-arterial fibrinolysis. *Transplantation*, 2002. 73: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11884937>
180. Domagala, P., et al. Complications of transplantation of kidneys from expanded-criteria donors. *Transplant Proc*, 2009. 41: 2970.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19857652>
181. Ammi, M., et al. Evaluation of the Vascular Surgical Complications of Renal Transplantation. *Annals of Vascular Surgery*, 2016. 33: 23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26995525>
182. Giustacchini, P., et al. Renal vein thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. *Transplant Proc*, 2002. 34: 2126.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12270338>
183. Wuthrich, R.P. Factor V Leiden mutation: potential thrombogenic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascular thrombosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001. 10: 409.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342806>
184. Parajuli, S., et al. Hypercoagulability in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 2016. 100: 719.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26413991>
185. Granata, A., et al. Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound. *J Ultrasound*, 2015. 18: 101.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26191097>
186. Hogan, J.L., et al. Late-onset renal vein thrombosis: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*, 2015. 6C: 73.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25528029>
187. Musso, D., et al. Symptomatic Venous Thromboembolism and Major Bleeding After Renal Transplantation: Should We Use Pharmacologic Thromboprophylaxis? *Transplantation Proceedings*, 2016. 48: 2773.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27788816>
188. Hurst, F.P., et al. Incidence, predictors and outcomes of transplant renal artery stenosis after kidney transplantation: analysis of USRDS. *Am J Nephrol*, 2009. 30: 459.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19776559>
189. Willicombe, M., et al. Postanastomotic transplant renal artery stenosis: association with de novo class II donor-specific antibodies. *Am J Transplant*, 2014. 14: 133.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24354873>
190. Ghazanfar, A., et al. Management of transplant renal artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601365>
191. Seratnahaei, A., et al. Management of transplant renal artery stenosis. *Angiology*, 2011. 62: 219.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682611>

192. Rountas, C., et al. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail*, 2007. 29: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17497443>
193. Fervenza, F.C., et al. Renal artery stenosis in kidney transplants. *Am J Kidney Dis*, 1998. 31: 142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9428466>
194. Bach, D., et al. Percutaneous renal biopsy: three years of experience with the biopsy gun in 761 cases--a survey of results and complications. *Int Urol Nephrol*, 1999. 31: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10408297>
195. Loffroy, R., et al. Management of post-biopsy renal allograft arteriovenous fistulas with selective arterial embolization: immediate and long-term outcomes. *Clin Radiol*, 2008. 63: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18455557>
196. Atray, N.K., et al. Post transplant lymphocele: a single centre experience. *Clin Transplant*, 2004. 18 Suppl 12: 46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217407>
197. Ulrich, F., et al. Symptomatic lymphoceles after kidney transplantation - multivariate analysis of risk factors and outcome after laparoscopic fenestration. *Clin Transplant*, 2010. 24: 273.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19719727>
198. Lucewicz, A., et al. Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review. *Transplantation*, 2011. 92: 663.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849931>
199. Capocasale, E., et al. Octreotide in the treatment of lymphorrhea after renal transplantation: a preliminary experience. *Transplant Proc*, 2006. 38: 1047.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757259>
200. Kayler, L., et al. Kidney transplant ureteroneocystostomy techniques and complications: review of the literature. *Transplant Proc*, 2010. 42: 1413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620446>
201. Secin, F.P., et al. Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. *J Urol*, 2002. 168: 926.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187192>
202. Dinckan, A., et al. Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation. *Transpl Int*, 2007. 20: 702.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511829>
203. Kumar, A., et al. Evaluation of the urological complications of living related renal transplantation at a single center during the last 10 years: impact of the Double-J* stent. *J Urol*, 2000. 164: 657.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953120>
204. Mazzucchi, E., et al. Primary reconstruction is a good option in the treatment of urinary fistula after kidney transplantation. *Int Braz J Urol*, 2006. 32: 398.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953905>
205. Davari, H.R., et al. Urological complications in 980 consecutive patients with renal transplantation. *Int J Urol*, 2006. 13: 1271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17010003>
206. Sabnis, R.B., et al. The development and current status of minimally invasive surgery to manage urological complications after renal transplantation. *Indian J Urol*, 2016. 32: 186.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27555675>
207. Breda, A., et al. Incidence of ureteral strictures after laparoscopic donor nephrectomy. *J Urol*, 2006. 76: 1065.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16890691>
208. Helfand, B.T., et al. Reconstruction of late-onset transplant ureteral stricture disease. *BJU Int*, 2011. 07: 982.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20825404>
209. Kaskarelis, I., et al. Ureteral complications in renal transplant recipients successfully treated with interventional radiology. *Transplant Proc*, 2008. 40: 3170.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19010224>
210. Gabr, A.H., et al. Ureteral complications after hand-assisted laparoscopic living donor nephrectomy. *Transplantation*, 2014. 97: 788.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24305639>
211. Kristo, B., et al. Treatment of renal transplant ureterovesical anastomotic strictures using antegrade balloon dilation with or without holmium:YAG laser endoureterotomy. *Urology*, 2003. 62: 831.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624903>

212. Nie, Z., et al. Comparison of urological complications with primary ureteroureterostomy versus conventional ureteroneocystostomy. *Clin Transplant*, 2010. 24: 615.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19925475>
213. Chaykovska, L., et al. Kidney transplantation into urinary conduits with ureteroureterostomy between transplant and native ureter: single-center experience. *Urology*, 2009. 73: 380.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19022489>
214. Kumar, S., et al. Long-term graft and patient survival after balloon dilation of ureteric stenosis after renal transplant: A 23-year retrospective matched cohort study. *Radiology*, 2016. 281: 301.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27018575>
215. Jung, G.O., et al. Clinical significance of posttransplantation vesicoureteral reflux during short-term period after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2008. 40: 2339.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18790229>
216. Giral, M., et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int*, 2002. 61: 1880.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11967040>
217. Pichler, R., et al. Endoscopic application of dextranomer/hyaluronic acid copolymer in the treatment of vesico-ureteric reflux after renal transplantation. *BJU Int*, 2011. 107: 1967.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059169>
218. Abbott, K.C., et al. Hospitalized nephrolithiasis after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2003. 3: 465.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12694070>
219. Verrier, C., et al. Decrease in and management of urolithiasis after kidney transplantation. *J Urol*, 2012. 187: 1651.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425102>
220. Oliveira, M., et al. Percutaneous nephrolithotomy in renal transplants: a safe approach with a high stone-free rate. *Int Urol Nephrol*, 2011. 43: 329.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20848196>
221. Silva, A., et al. Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. *J Urol*, 2010. 184: 1462.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727542>
222. Challacombe, B., et al. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. *BJU Int*, 2005. 96: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042735>
223. Basiri, A., et al. Ureteroscopic management of urological complications after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40: 53.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16452057>
224. Roine, E., et al. Targeting risk factors for impaired wound healing and wound complications after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2010. 42: 2542.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832540>
225. Yannam, G.R., et al. Experience of laparoscopic incisional hernia repair in kidney and/or pancreas transplant recipients. *Am J Transplant*, 2011. 11: 279.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21272235>
226. Boissier, R., et al. The Risk of Tumour Recurrence in Patients Undergoing Renal Transplantation for End-stage Renal Disease after Previous Treatment for a Urological Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2018. 73: 94.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803033>
227. Hevia, V., et al. Effectiveness and Harms of Using Kidneys with Small Renal Tumors from Deceased or Living Donors as a Source of Renal Transplantation: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433988>
228. Hevia, V., et al. Management of Localised Prostate Cancer in Kidney Transplant Patients: A Systematic Review from the EAU Guidelines on Renal Transplantation Panel. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921544>
229. Marra, G., et al. Prostate cancer treatment in renal transplant recipients: a systematic review. *BJU Int*, 2018. 121: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28921938>
230. Tait, B.D., et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*, 2013. 95: 19.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238534>

231. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant*, 2013. 28 Suppl 2: ii1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026881>
232. Poulton, K., et al. British Transplantation Society. Guidelines for the detection of clinically relevant antibodies in allotransplantation. 2014. https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/06_BTS_BSHI_Antibodies-1.pdf
233. UNOS. United Network For Organ Sharing Website: <https://www.unos.org/>
234. Heidt, S., Eurotransplant Manual version 3.1 Chapter 10 Histocompatibility. 2015. <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H10-Histocompatibility.pdf>
235. European Federation for Immunogenetics, EFI Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing Version 6.3. 2015. <https://efi-web.org/committees/standards-committee>
236. De Meester, J., et al. Renal transplantation of highly sensitised patients via prioritised renal allocation programs. Shorter waiting time and above-average graft survival. *Nephron*, 2002. 92: 111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187093>
237. Susal, C., et al. Algorithms for the determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients. *Tissue Antigens*, 2013. 82: 83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23718733>
238. Bohmig, G.A., et al. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*, 2015. 11: 732. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324199>
239. Zschiedrich, S., et al. An update on ABO-incompatible kidney transplantation. *Transpl Int*, 2015. 28: 387. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387763>
240. Higgins, R.M., et al. Antibody-incompatible kidney transplantation in 2015 and beyond. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. 30: 1972. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500804>
241. Wongsaroj, P., et al. Modern approaches to incompatible kidney transplantation. *World J Nephrol*, 2015. 4: 354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167458>
242. Bamoulid, J., et al. Immunosuppression and Results in Renal Transplantation. *European Urology Supplements*, 2016. 15: 415. [https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056\(16\)30082-3/fulltext](https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056(16)30082-3/fulltext)
243. Kidney Disease Improving Global Outcomes Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2009. 9 Suppl 3: S1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845597>
244. Bamoulid, J., et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transpl Int*, 2015. 28: 891. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752992>
245. Jones-Hughes, T., et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 2016. 20: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27578428>
246. Leas, B.F., et al., Calcineurin Inhibitors for Renal Transplant. 2016: Rockville (MD): AHRQ. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK356377>
247. Sawinski, D., et al. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant*, 2016. 16: 2117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990455>
248. Webster, A.C., et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*, 2005. 331: 810. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157605>
249. Brunet, M., et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2019. 41: 261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31045868/>
250. Ekberg, H., et al. Relationship of tacrolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation. *Transplantation*, 2011. 92: 82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562449>
251. Xia, T., et al. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*, 2018. 12: 417. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535503>

252. Gallagher, M., et al. Cyclosporine withdrawal improves long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation*, 2009. 87: 1877.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19543068>
253. Liu, J.Y., et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation. *Am J Ther*, 2016. 23: e810.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299636>
254. Opelz, G., et al. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*, 2009. 87: 795.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300179>
255. Cheung, C.Y., et al. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: Paired kidney analysis. *Nephrology*, 2009. 14: 758.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025685>
256. de Fijter, J.W., et al. Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. *Am J Transplant*, 2017. 17: 1853.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027625>
257. Goring, S.M., et al. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. *Cur Med Res Opin*, 2014. 30: 1473.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628478>
258. Pascual, J., et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol: JASN*, 2018. 29: 1979.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752413>
259. Basso, G., et al. The effect of anti-thymocyte globulin and everolimus on the kinetics of cytomegalovirus viral load in seropositive kidney transplant recipients without prophylaxis. *Transpl Infect Dis*, 2018. 20: e12919.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tid.12919>
260. Bloom, R.D., et al. A randomized, crossover pharmacokinetic study comparing generic tacrolimus vs. the reference formulation in subpopulations of kidney transplant patients. *Clin Transplant*, 2013. 27: E685.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118450>
261. Glander, P., et al. Bioavailability and costs of once-daily and twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation. *Clin Transplant*, 2018: e13311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29888809>
262. Guirado, L., et al. Medium-Term Renal Function in a Large Cohort of Stable Kidney Transplant Recipients Converted From Twice-Daily to Once-Daily Tacrolimus. *Transplant Dir*, 2015. 1: e24.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500226>
263. Melilli, E., et al. De novo use of a generic formulation of tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplantation: Evaluation of the clinical results, histology in protocol biopsies, and immunological monitoring. *Transplant Int*, 2015. 28: 1283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088437>
264. Robertsen, I., et al. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: Precaution is needed. *Transplantation*, 2015. 99: 528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148382>
265. Rostaing, L., et al. Novel once-daily extended-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: Two-year results of phase 3, double-blind, randomized trial. *Am J Kidney Dis*, 2016. 67: 648.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26717860>
266. Saengram, W., et al. Extended release versus immediate release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961086>
267. Silva, H.T., et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2014. 97: 636.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521771>
268. Kahn, J., et al. Immunosuppression with generic tacrolimus in liver and kidney transplantation-systematic review and meta-analysis on biopsy-proven acute rejection and bioequivalence. *Transplant Int*, 2020. 33: 356.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154701/pdf/TRI-33-356.pdf>
269. Lehner, L.J., et al. Evaluation of adherence and tolerability of prolonged-release tacrolimus (Advagraf™) in kidney transplant patients in Germany: A multicenter, noninterventional study. *Clin Transplant*, 2018. 32: e13142.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052906>

270. Paterson, T.S.E., et al. Impact of Once- Versus Twice-Daily Tacrolimus Dosing on Medication Adherence in Stable Renal Transplant Recipients: A Canadian Single-Center Randomized Controlled Trial. *Can J Kidney Health*, 2019. 6.
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2054358119867993>
271. Caillard, S., et al. Advagraf[®] (R), a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. *Transpl Int*, 2016. 29: 860.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373896>
272. McCormack, P.L. Extended-release tacrolimus: a review of its use in de novo kidney transplantation. *Drugs*, 2014. 74: 2053.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25352392>
273. Molnar, A.O., et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2015. 350: h3163.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101226>
274. Staatz, C.E., et al. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet*, 2015. 54: 993.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038096>
275. van Gelder, T., et al. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int*, 2011. 24: 1135.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032583>
276. Wissing, K.M., et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant*, 2018. 18: 1726.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337426>
277. Diekmann, F. Immunosuppressive minimization with mTOR inhibitors and belatacept. *Transpl Int*, 2015. 28: 921.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25959589>
278. Kamar, N., et al. Calcineurin inhibitor-sparing regimens based on mycophenolic acid after kidney transplantation. *Transpl Int*, 2015. 28: 928.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557802>
279. Park, S., et al. Reduced Tacrolimus Trough Level Is Reflected by Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Changes in Stable Renal Transplantation Recipients: Results of the OPTIMUM Phase 3 Randomized Controlled Study. *Ann Transplant*, 2018. 23: 401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891834>
280. Sharif, A., et al. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation., *J Am Soc Nephrol* 2011. 22: 2107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
281. Snanoudj, R., et al. Immunological risks of minimization strategies. *Transpl Int*, 2015. 28: 901.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25809144>
282. Etienne, I., et al. A 50% reduction in cyclosporine exposure in stable renal transplant recipients: Renal function benefits. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25: 3096.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299336>
283. Budde, K., et al. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opin Drug Saf*, 2010. 9: 981.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20795786>
284. Cooper, M., et al. Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients: efficacy and dosing. *Transplant Rev (Orlando)*, 2012. 26: 233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863029>
285. Staatz, C.E., et al. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol*, 2014. 88: 1351.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792322>
286. van Gelder, T., et al. Mycophenolate revisited. *Transpl Int*, 2015. 28: 508.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758949>
287. Wagner, M., et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD007746.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633102>
288. Hirsch, H.H., et al. European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. *Clin Microbiol Infect*, 2014. 20 Suppl 7: 74.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476010>

289. Langone, A.J., et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: A multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation*, 2011. 91: 470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21245794>
290. Doria, C., et al. Association of mycophenolic acid dose with efficacy and safety events in kidney transplant patients receiving tacrolimus: An analysis of the Mycophenolic acid Observational RENal transplant registry. *Clin Transplant*, 2012. 26: E602.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121178>
291. Langone, A., et al. Does reduction in mycophenolic acid dose compromise efficacy regardless of tacrolimus exposure level? An analysis of prospective data from the Mycophenolic Renal Transplant (MORE) Registry. *Clin Transplant*, 2013. 27: 15.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22861144>
292. Su, V.C.H., et al. Impact of mycophenolate mofetil dose reduction on allograft outcomes in kidney transplant recipients on tacrolimus-based regimens: A systematic review. *Ann Pharmacother*, 2011. 45: 248.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304036>
293. Kotton, C.N., et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*, 2013. 96: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896556>
294. Le Meur, Y., et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting. *Transplant Rev (Orlando)*, 2011. 25: 58.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21454067>
295. Haller, M.C., et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016: CD005632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27546100>
296. Meier-Kriesche, H.U., et al. Mycophenolate mofetil initiation in renal transplant patients at different times posttransplantation: The TranCept switch study. *Transplantation*, 2011. 91: 984.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464796>
297. Mathis, A.S., et al. Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. *World J Transplant*, 2014. 4: 57.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25032096>
298. Remuzzi, G., et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18: 1973.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17460145>
299. Kunz, R., et al. Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a meta-analysis. *Transplantation*, 1997. 63: 386.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9039928>
300. Le Meur, Y., et al. Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*, 2011. 92: 1244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22067312>
301. Suszynski, T.M., et al. Prospective randomized trial of maintenance immunosuppression with rapid discontinuation of prednisone in adult kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2013. 13: 961.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432755>
302. Thomusch, O., et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 388: 3006.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871759>
303. Torres, A., et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Reports*, 2018. 3: 1304.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224662/pdf/main.pdf>
304. Halleck, F., et al. An evaluation of sirolimus in renal transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012. 8: 1337.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928953>
305. Ventura-Aguiar, P., et al. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf*, 2016. 15: 303.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26667069>
306. Witzke, O., et al. Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy? *Transplant Rev (Orlando)*, 2016. 30: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603484>

307. Montero, N., et al. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Combined with Calcineurin Inhibitors as Initial Immunosuppression in Renal Transplantation: A Meta-analysis. *Transplantation*, 2019. 103: 2031. https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2019/10000/Mammalian_Target_of_Rapamycin_Inhibitors_Combined.16.aspx
308. Badve, S.V., et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors and clinical outcomes in adult kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. 11: 1845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445164>
309. Lim, W.H., et al. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 2014. 14: 2106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088685>
310. Liu, J., et al. Efficacy and safety of everolimus for maintenance immunosuppression of kidney transplantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 2017. 12: e0170246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107397>
311. Knoll, G.A., et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*, 2014. 349: g6679. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422259>
312. Xie, X., et al. mTOR inhibitor versus mycophenolic acid as the primary immunosuppression regime combined with calcineurin inhibitor for kidney transplant recipients: a meta-analysis. *BMC Nephrol*, 2015. 16: 91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126806>
313. Wolf, S., et al. Effects of mTOR-Is on malignancy and survival following renal transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months. *PLoS One*, 2018. 13: e0194975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659588>
314. Hahn, D., et al. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 2019: CD004290. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004290.pub3/full>
315. Shipkova, M., et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit*, 2016. 38: 143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26982492>
316. Rostaing, L., et al. The pharmacokinetics of everolimus in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus: An analysis from the randomized ASSET study. *Ann Transplant*, 2014. 19: 337. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25017487>
317. Shihab, F., et al. Association of Clinical Events With Everolimus Exposure in Kidney Transplant Patients Receiving Low Doses of Tacrolimus. *Am J Transplant*, 2017. 17: 2363. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28141897>
318. Kumar, J., et al. Systematic review on role of mammalian target of rapamycin inhibitors as an alternative to calcineurin inhibitors in renal transplant: Challenges and window to excel. *Exp Clin Transplant*, 2017. 15: 241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27915965>
319. Qazi, Y., et al. Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data. *Am J Transplant*, 2017. 17: 1358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775865>
320. Rummo, O.O., et al. ADHERE: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplant Int*, 2017. 30: 83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27754567>
321. Berger, S.P., et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *Am J Transplant*, 2019. 19: 3018. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15480>
322. Sommerer, C., et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int*, 2019. 96: 231. [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(19\)30193-0/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(19)30193-0/pdf)
323. Tedesco-Silva, H., et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation*, 2019. 103: 1953. https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2019/09000/Safety_of_Everolimus_With_Reduced_Calcineurin.36.aspx

324. He, L., et al. Efficacy and safety of everolimus plus lowdose calcineurin inhibitor vs. mycophenolate mofetil plus standard-dose calcineurin inhibitor in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*, 2018. 89: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292693>
325. Liu, J.Y., et al. Sirolimus versus tacrolimus as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation. *Am J Ther*, 2016. 23: e1720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569597>
326. Zhao, D.Q., et al. Sirolimus-based immunosuppressive regimens in renal transplantation: A systemic review. *Transplant Proc*, 2016. 48: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915834>
327. Liefeldt, L., et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2012. 12: 1192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300538>
328. Wolf, S., et al. Infections after kidney transplantation: A comparison of mTOR-Is and CNIs as basic immunosuppressants. A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*, 2020.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tid.13267>
329. Halleck, F., et al. Transplantation: Sirolimus for secondary SCC prevention in renal transplantation. *Nat Rev Nephrol*, 2012. 8: 687.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23026948>
330. Ponticelli, C., et al. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol*, 2014. 27: 385.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24809813>
331. Cheung, C.Y., et al. Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplant recipients with de novo cancers. *Oncotarget*, 2017. 8: 44833.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28160552>
332. Opelz, G., et al. Immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor and incidence of post-transplant cancer in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. 31: 1360.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27190384>
333. Liu, Y., et al. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc*, 2010. 42: 1667.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620496>
334. Sun, Z.J., et al. Efficacy and Safety of Basiliximab Versus Daclizumab in Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *Transplant Proc*, 2015. 47: 2439.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26518947>
335. Webster, A.C., et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD003897.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091551>
336. Lim, W., et al. Effect of interleukin-2 receptor antibody therapy on acute rejection risk and severity, long-term renal function, infection and malignancy-related mortality in renal transplant recipients. *Transplant Int*, 2010. 23: 1207.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20536789>
337. McKeage, K., et al. Basiliximab: A review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs*, 2010. 24: 55.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20055533>
338. Hellemans, R., et al. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? *Am J Transplant*, 2017. 17: 22.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27223882>
339. Ali, H., et al. Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) versus IL-2 receptor antagonist induction therapies in tacrolimus-based immunosuppression era: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2020.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-020-02418-w>
340. Bamoulid, J., et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant*, 2016.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27798202>
341. Malvezzi, P., et al. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage. *J Nephropathol*, 2015. 4: 110.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457257>
342. Hill, P., et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2017. 2017: CD004759.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073178>

343. Webster, A.C., et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2017. 2017: CD004756.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28731207>
344. Gill, J., et al. Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. *Clinical Journal of the Am Soc Nephrol*, 2011. 6: 1168.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511836>
345. Grinyo, J.M., et al. Belatacept utilization recommendations: an expert position. *Expert Opin Drug Saf*, 2013. 12: 111.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206310>
346. Wojciechowski, D., et al. Current status of costimulatory blockade in renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016. 25: 583.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517137>
347. Durrbach, A., et al. Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant*, 2016. 16: 3192.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130868>
348. Vincenti, F., et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*, 2016. 374: 333.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355541>
349. De Graav, G.N., et al. A Randomized Controlled Clinical Trial Comparing Belatacept with Tacrolimus after de Novo Kidney Transplantation. *Transplantation*, 2017. 101: 2571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403127>
350. Masson, P., et al. Belatacept for kidney transplant recipients. *The Cochrane database Syst Rev*, 2014. 11: CD010699.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25416857>
351. Talawila, N., et al. Does belatacept improve outcomes for kidney transplant recipients? A systematic review. *Transplant Int*, 2015. 28: 1251.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25965549>
352. Bray, R.A., et al. De novo donor-specific antibodies in belatacept-treated vs cyclosporine-treated kidney-transplant recipients: Post hoc analyses of the randomized phase III BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Am J Transplant*, 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509295>
353. Grannas, G., et al. Ten years experience with belatacept-based immunosuppression after kidney transplantation. *J Clin Med Res*, 2014. 6: 98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578751>
354. Schwarz, C., et al. Long-term outcome of belatacept therapy in de novo kidney transplant recipients - A case-match analysis. *Transplant Int*, 2015. 28: 820.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703346>
355. Elhamahmi, D.A., et al. Early Conversion to Belatacept in Kidney Transplant Recipients with Low Glomerular Filtration Rate. *Transplantation*, 2018. 102: 478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077658>
356. Grinyo, J.M., et al. Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*, 2017. 69: 587.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889299>
357. Darres, A., et al. Conversion to Belatacept in Maintenance Kidney Transplant Patients: A Retrospective Multicenter European Study. *Transplantation*, 2018. 102: 1545.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570163>
358. Bamoulid, J., et al. Advances in pharmacotherapy to treat kidney transplant rejection. *Expert Opin Pharmacother*, 2015. 16: 1627.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26159444>
359. Broecker, V., et al. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014. *Transpl Int*, 2015. 28: 136.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25205033>
360. Halloran, P.F., et al. Molecular assessment of disease states in kidney transplant biopsy samples. *Nat Rev Nephrol*, 2016. 12: 534.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27345248>
361. Lentine, K.L., et al. The implications of acute rejection for allograft survival in contemporary U.S. kidney transplantation. *Transplantation*, 2012. 94: 369.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836133>
362. Clayton, P.A., et al. Long-term outcomes after acute rejection in kidney transplant recipients: An Anzdata analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2019. 30: 1697.
<https://jasn.asnjournals.org/content/30/9/1697.abstract>

363. Loupy, A., et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*, 2020. 20: 2318.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463180>
364. Morgan, T.A., et al. Complications of Ultrasound-Guided Renal Transplant Biopsies. *Am J Transplant*, 2016. 16: 1298.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601796>
365. Redfield, R.R., et al. Nature, timing, and severity of complications from ultrasound-guided percutaneous renal transplant biopsy. *Transpl Int*, 2016. 29: 167.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284692>
366. Bouatou, Y., et al. Response to treatment and long-term outcomes in kidney transplant recipients with acute T cell-mediated rejection. *Am J Transplant*, 2019. 19: 1972.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.15299>
367. Schinstock, C.A., et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: the 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895348>
368. Amore, A. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015. 20: 536.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284692>
369. Burton, S.A., et al. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin Transplant*, 2015. 29: 118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25430052>
370. Haririan, A. Current status of the evaluation and management of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015. 24: 576.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406806>
371. Sautenet, B., et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation*, 2016. 100: 391.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555944>
372. Loupy, A., et al. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med*, 2018. 379: 1150.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231232>
373. Wan, S.S., et al. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*, 2018. 102: 557.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315141>
374. Kamar, N., et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant*, 2010. 10: 89.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656128>
375. Velidedeoglu, E., et al. Summary of 2017 FDA Public Workshop: Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation*, 2018. 102: e257.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470345>
376. Farrugia, D., et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int*, 2014. 85: 1395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24257690>
377. Piselli, P., et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer*, 2013. 49: 336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062667>
378. Jardine, A.G., et al. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*, 2011. 378: 1419.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000138>
379. Liefeldt, L., et al. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int*, 2010. 23: 1191.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059108>
380. Nankivell, B.J., et al. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet*, 2011. 378: 1428.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22000139>
381. Boor, P., et al. Renal allograft fibrosis: biology and therapeutic targets. *Am J Transplant*, 2015. 15: 863.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691290>
382. Westall, G.P., et al. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015. 20: 492.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262460>
383. Chapman, J.R. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant*, 2011. 11: 693.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446974>

5. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по трансплантации почки представили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (EAU). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке EAU. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. EAU – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций EAU не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

6. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации EAU, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издательстве, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по тромбопрофилактике при урологических операциях

K.A.O. Tikkinen (председатель), R. Cartwright, M.K. Gould, R. Naspro, G. Novara,
P.M. Sandset, P.D. Violette, G.H. Guyatt

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Н.К. Гаджиев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	3
1.1.	Цели и задачи	3
1.2.	Состав рабочей группы	3
1.3.	Доступные публикации	3
1.4.	История публикаций	3
2.	МЕТОДЫ	3
2.1.	Введение	3
3.	РЕКОМЕНДАЦИИ	4
3.1.	Тромбопрофилактика в послеоперационном периоде	4
3.1.1.	Введение	4
3.1.2.	Исходы и определение	4
3.1.3.	Время и длительность тромбопрофилактики	4
3.1.4.	Основные принципы рекомендаций за или против тромбопрофилактики в послеоперационном периоде	5
3.1.4.1.	Влияние профилактики на основные исходы	5
3.1.4.2.	Исходный риск основных исходов	5
3.1.4.3.	Факторы риска и защитные факторы пациента	6
3.1.4.4.	От доказательств к рекомендациям	6
3.1.5.	Общие положения для всех рекомендаций по отдельным типам операций	7
3.1.6.	Рекомендации	8
3.2.	Периоперационное ведение урологических пациентов, получающих антитромботические препараты	16
3.2.1.	Введение	16
3.2.2.	Резюме по данным литературы	17
3.2.3.	Рекомендации	17
4.	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ	18
5.	ЛИТЕРАТУРА	18
6.	КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ	20
7.	БЛАГОДАРНОСТИ	20
8.	ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ	20

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Из-за состояния гиперкоагуляции, связанного с операцией, серьезные осложнения урологических вмешательств включают тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), которые объединены в термин «венозная тромбоэмболия» (ВТЭ), и тяжелые кровотечения [1–4]. Определение тактики фармакологической тромбопрофилактики при урологических операциях включает баланс между снижением риска ВТЭ и повышением риска кровотечения [1–3]. В настоящее время наблюдаются значительные различия в проведении тромбопрофилактики в урологии как внутри одной страны, так и между разными странами [5–7]. Данные различия не вызывают удивления, поскольку национальные и международные рекомендации часто противостоят друг другу [2].

Опубликованные к настоящему времени рекомендации по тромбопрофилактике ограничены отсутствием специфических данных для урологических операций [2]. Определение тактики тромбопрофилактики требует оценки относительного влияния на риск ВТЭ и кровотечения и абсолютного риска ВТЭ и кровотечения при отсутствии профилактики (исходный риск). Учитывая полученные результаты рандомизированных исследований по различным урологическим операциям, целесообразно считать, что относительное влияние профилактики при различных вмешательствах сопоставимо. При этом в литературе представлено меньше данных по исходному риску для различных операций, и к настоящему времени не проводился систематический обзор доступных публикаций [1, 3].

С целью подготовки настоящих рекомендаций рабочая группа провела систематические обзоры по исходному риску ВТЭ и кровотечения при различных урологических вмешательствах [1, 8, 9]. Эти рекомендации имеют более убедительную доказательную базу, чем ранее опубликованные рекомендации.

Используя новые обобщенные данные [8, 9], настоящие рекомендации рабочей группы Европейской ассоциации урологов (EAU) по тромбопрофилактике при урологических операциях представляют практическое руководство по послеоперационной профилактике тромбозов и периоперационному ведению урологических пациентов, получающих антитромботические препараты.

Врачи, которые будут использовать данное руководство, должны помнить, что рекомендации не заменяют клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Группа экспертов EAU по составлению рекомендаций по тромбопрофилактике при урологических операциях включает врачей/методистов, специализирующихся по урологии, терапии, гематологии, гинекологии и клинической эпидемиологии. Хотя рекомендации составлены в основном для урологов, их могут также использовать и другие врачи, пациенты или любые заинтересованные лица.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций.

1.4. История публикаций

Настоящие рекомендации EAU по тромбопрофилактике опубликованы впервые в 2019 г.

2. Методы

2.1. Введение

Для оценки уровня доказательности данных и силы рекомендаций рабочая группа по составлению рекомендаций EAU по тромбопрофилактике при урологических операциях использовала методологию GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [10–12].

Согласно методологии GRADE, качество данных оценивалось по четырем уровням, в зависимости от точности или надежности данных: высокий, умеренный, низкий и очень низкий [11]. При оценке относительного лечебного эффекта рандомизированные исследования имеют высокий

уровень доказательности, а наблюдательные исследования – низкий. При оценке исходного риска (например, ВТЭ после операции) наблюдательные исследования имеют высокий уровень доказательности. Качество данных оценивалось как более низкое в случае проблем с дизайном или с проведением исследования (риск искажений), наличия неточности показателей (широкий доверительный интервал), несогласованности (различия в результатах), косвенного характера данных или искажений при публикации. Качество данных оценивалось как более высокое в случае очень большой выраженности эффекта, дозозависимого градиента или если при учете всех возможных искажений снижался выраженный лечебный эффект или появлялся эффект, который отсутствовал. Общее качество данных оценивалось по наименьшему качеству любых изучаемых показателей.

Сила рекомендаций отражает степень, с которой мы можем быть уверены, что желательный эффект вмешательства превышает нежелательный эффект. По методологии GRADE рекомендации оценивались как сильные или слабые [12]. Сильная рекомендация означает, что все или почти все информированные пациенты будут выбирать рекомендованную тактику и что врачи могут соответствующим образом структурировать свое взаимодействие с пациентом. Слабые рекомендации означают, что выбор пациентов будет зависеть от их ценностей и предпочтений и что врачи должны обеспечить оказание помощи в соответствии с ценностями и предпочтениями пациента посредством совместного принятия решений. Сила рекомендаций определялась балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий лечения, качеством данных (уверенностью в показателях) и характером и различиями в ценностях и предпочтениях.

Послеоперационная тромбопрофилактика и периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботические препараты, обсуждаются отдельно. В контексте рекомендаций представлены специфические методы.

3. Рекомендации

3.1. Тромбопрофилактика в послеоперационном периоде

3.1.1. Введение

В настоящих рекомендациях сопоставлена польза от снижения риска ВТЭ с повышением риска кровотечения с учетом особенностей различных операций. Рабочая группа подготовила рекомендации для различных урологических вмешательств с простой и практичной схемой стратификации риска.

3.1.2. Исходы и определение

В качестве основных исходов рабочая группа выбрала нелетальную и летальную ВТЭ и нелетальное и летальное кровотечение. ВТЭ определялась как симптоматический ТГВ или ТЭЛА. Тяжелое кровотечение определялось как кровотечение, требующее повторной операции или вмешательства (например, ангиоэмболизации). Переливание крови, необходимость установки постоянного катетера или изменение уровня гемоглобина не относились к тяжелому кровотечению.

3.1.3. Время и длительность тромбопрофилактики

Данные высокого качества свидетельствуют о том, примерно 50% тяжелых кровотечений в течение первых 4 недель развиваются на первые сутки после операции (до утра следующего дня) и около 90% – в первые 4 дня. Напротив, риск развития ВТЭ в течение первых 4 недель находится примерно на одном уровне (рис. 1) [1, 13–15].

В литературе напрямую не сравнивались одни и те же препараты, вводимые до и после операции. В исследованиях, посвященных использованию пероральных антикоагулянтов прямого действия при ортопедических операциях, показано, что по сравнению с введением низкомолекулярных гепаринов до операции проведение профилактики начиная с 24 часов после операции не увеличивает риск ВТЭ, но снижает риск геморрагических осложнений [16, 17]. Учитывая эти результаты и убедительные данные по времени кровотечения и тромбозов (рис. 1), мы рекомендуем начинать тромбопрофилактику на следующий день после операции.

Можно возразить, что профилактику следует начинать в более поздние сроки, особенно после операций с высоким риском кровотечения. Степень, с которой поздняя профилактика будет менее эффективной, остается под вопросом. Учитывая, что чем больше времени проходит после операции, тем выше ожидаемая польза профилактики (поскольку снижается риск кровотечения), а риск ВТЭ на четвертой неделе остается таким же, как и в первую неделю, оптимальная длительность фармакологической тромбопрофилактики составляет около 4 недель после операции [1, 13–15].

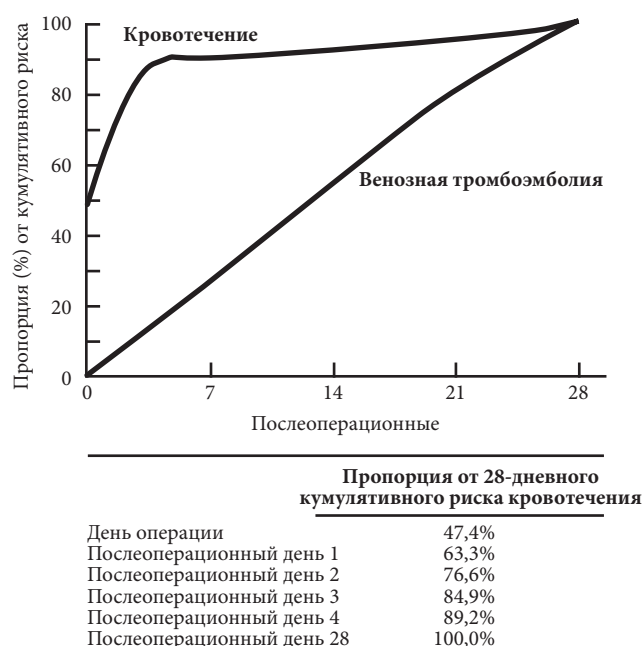


Рис. 1. Пропорция ВТЭ и серьезных кровотечений от кумулятивного риска (%) в течение 4 недель после операции

Рисунок с изменениями из: Tikkinen K.A. et al. Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROTBUS): introduction and methodology. Syst Rev 2014;3:150. Настоящая статья находится в открытом доступе и опубликована в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение в любых информационных источниках, при условии правильного цитирования исходной публикации. К информации, представленной в этой статье, применяется отказ от Creative Commons Public Domain Dedication (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>), если не указано иное.

3.1.4. Основные принципы рекомендаций за или против тромбопрофилактики в послеоперационном периоде

При назначении тромбопрофилактики необходимо учитывать исходный риск ВТЭ и тяжелого кровотечения, относительное влияние антикоагулянтов, а также факторы риска у пациента (включая защитные факторы). Наконец, следует принимать во внимание качество данных (уверенность в показателях) и относительную важность клинически значимых конечных точек.

3.1.4.1. Влияние профилактики на основные исходы

Рабочая группа выполнила несколько метаанализов рандомизированных исследований в урологии, общей хирургии, гинекологии и хирургии желудочно-кишечного тракта для оценки относительного риска тромбопрофилактики [1, 8, 9]. В этих метаанализах показано, что антикоагулянты (например, низкомолекулярные гепарины) снижают относительный риск ВТЭ приблизительно на 50% и повышают относительный риск серьезного кровотечения также примерно на 50% [1, 8, 9]. Кроме того, в метаанализах выявлено снижение риска ВТЭ на 50% при проведении механической профилактики [1, 8, 9]. В ранее опубликованных метаанализах, посвященных оценке риска при приеме пероральных антикоагулянтов прямого действия, получены аналогичные результаты: снижение относительного риска ВТЭ примерно на 50% и повышение относительного риска серьезного кровотечения приблизительно на 50% [18]. Данные по фармакологической профилактике имеют высокое качество, но по механической профилактике публикации имеют низкое качество, поскольку в исследованиях использовали суррогатные критерии, было очень мало оцениваемых явлений, не проводилось ослепление и практически отсутствовала информация по интермиттирующей пневматической компрессии [1, 8, 9].

3.1.4.2. Исходный риск основных исходов

Рабочая группа провела ряд систематических обзоров для определения абсолютного риска ВТЭ и кровотечения, требующего повторного вмешательства, при урологических операциях [1, 8, 9].

Цитированные публикации с небольшими изменениями представляют собой резюме по данным литературы, на основании которых составлены настоящие рекомендации.

3.1.4.3. Факторы риска и защитные факторы пациента

Рабочая группа провела литературный поиск, посвященный факторам риска ВТЭ и кровотечения в контексте урологии, общей хирургии, гинекологии и хирургии желудочно-кишечного тракта [1]. Для риска ВТЭ была разработана модель на основании результатов исследований, имеющих наиболее высокое качество [19–27] (табл. 1). Поскольку данная модель не валидизирована, при определении тактики врачи могут учитывать другие факторы риска, включая длительность операции, прием пероральных контрацептивов, иммобилизацию, повреждение спинного мозга и врожденные коагулопатии, такие как антифосфолипидный синдром, мутация фактора V Лейдена, дефицит антитромбина, протеина С или S. Рабочая группа не нашла исследований, в которых определены убедительные и воспроизводимые факторы риска кровотечений [1]; по этой причине риск кровотечения не стратифицировался по группам.

Таблица 1. Риск ВТЭ в зависимости от факторов риска пациента

	Риск	Вероятность ВТЭ
Низкий риск	Нет факторов риска	1×
Средний риск	Любой из следующих факторов: возраст 75 лет и старше; индекс массы тела 35 и выше; ВТЭ у родственников в первом поколении (родители, родные братья/сестры, дети)	2×
Высокий риск	ВТЭ в анамнезе Пациенты с комбинацией двух и более факторов риска	4×

3.1.4.4. От доказательств к рекомендациям

При составлении рекомендаций рабочая группа вначале рассчитывала ожидаемую пользу (абсолютное снижение риска ВТЭ минус абсолютное повышение риска кровотечения), после чего оценивалось качество данных отдельно для фармакологической и механической профилактики. Степень рекомендаций оценивалась как сильная, если качество данных было средним или высоким, а ожидаемая польза соответствовала указанным ниже критериям; в ином случае степень рекомендаций оценивалась как слабая.

При расчете ожидаемой пользы риск серьезного кровотечения оценивался в два раза больше, чем риск «симптоматического эпизода ВТЭ». В наиболее обширных рекомендациях по данному вопросу «Профилактика ВТЭ при неортопедических операциях», опубликованных Американским колледжем торакальных врачей (АССР), риск кровотечений и ВТЭ оценивался одинаково. Тем не менее эти рекомендации включали переливание крови в определение «тяжелого кровотечения» [28], которое рабочая группа считала менее важным, потому что: 1) в исследованиях часто не описывают переливание крови, 2) критерии для переливания сильно варьируют между исследованиями и переливание крови может проводиться не по поводу кровотечения и 3) для пациентов переливание крови не так важно, как повторная операция. Учитывая акцент настоящих рекомендаций только на серьезных кровотечениях, требующих повторной операции, представляется целесообразным оценивать риск кровотечения как более значимый.

Для каждой операции (и отдельно для каждой группы риска) рассчитывалась ожидаемая польза фармакологической тромбопрофилактики (польза от снижения риска ВТЭ минус повышение риска кровотечения). После расчета ожидаемой пользы и оценки качества данных были определены пороговые значения, представленные в табл. 2.

Таблица 2. Пороговые значения ожидаемой пользы и оценка качества данных, на основе которых составлены рекомендации

Ожидаемая польза*	Рекомендация	Примечание
Фармакологическая профилактика		
> 10 на 1000	СИЛЬНАЯ ЗА	Если основана на данных умеренного или высокого качества
> 10 на 1000	СЛАБАЯ ЗА	Если основана на данных низкого или очень низкого качества
> 5–10 на 1000	СЛАБАЯ ЗА	В пограничных ситуациях всегда рекомендуется профилактика, поскольку летальность при ВТЭ выше, чем при кровотечении [8, 9]

> 1–5 на 1000	СЛАБАЯ ПРОТИВ	
< 1 на 1000	СЛАБАЯ ПРОТИВ	Если основана на данных низкого или очень низкого качества
< 1 на 1000	СИЛЬНАЯ ПРОТИВ	Если основана на данных умеренного или высокого качества
Механическая профилактика		
> 2,5 на 1000	СЛАБАЯ ЗА	
< 2,5 на 1000	СЛАБАЯ ПРОТИВ	

* Ожидаемая польза равна абсолютному снижению риска ВТЭ после вычитания абсолютного риска повышения кровотечения (с коэффициентом 2 для серьезного кровотечения). Ожидаемая польза положительная, если вероятность снижения риска ВТЭ превышает увеличение риска кровотечения.

Выбранные пороговые значения отражают ценности и предпочтения, для которых данных недостаточно [29]. В недавно проведенном международном исследовании показано, что медиана пороговой ожидаемой пользы, при которой женщины с ВТЭ в анамнезе согласны использовать гепарин для профилактики ВТЭ во время беременности или в послеродовом периоде, составляет 30 на 1000 [30]. В данном исследовании профилактика проводилась на протяжении всей беременности и продолжалась в послеродовом периоде. Поскольку послеоперационная профилактика занимает намного меньше времени и является менее затруднительной, пороговым значением для сильной рекомендаций выбрана ожидаемая польза 10 на 1000 и выше. Поскольку механическую профилактику обычно используют в течение более короткого периода времени, чем рекомендовано для фармакологической профилактики [31], порог для ее проведения был еще ниже.

Составление рекомендаций по тромбопрофилактике требует баланса между снижением риска ВТЭ и повышением риска кровотечения с оценкой относительной значимости обоих осложнений. Тяжелое кровотечение (определялось как кровотечение, требующее повторной операции или вмешательства) оценивалось в два раза важнее, чем ВТЭ (определялась как ТГВ или ТЭЛА). Настоящие рекомендации могут не подходить для пациентов, которые не согласны с выбранной нами относительной оценкой.

3.1.5. Общие положения для всех рекомендаций по отдельным типам операций

В соответствии с методологией GRADE [32], был выдвинут единственный принцип надлежащей практики, для которого получены убедительные доказательства, хотя и косвенные, которые не были обобщены систематически. Связь между ранней активизацией и снижением риска послеоперационных осложнений, в частности ВТЭ, и ранней выпиской из отделения представляется убедительной. Кроме того, ранняя активизация не имеет серьезных нежелательных последствий. По этой причине рабочая группа считает, что ранняя активизация всех пациентов после операции является принципом, соответствующим надлежащей клинической практике (good clinical practice).

Следующие принципы применяются ко всем рекомендациям по фармакологической профилактике:

- профилактика начинается утром на следующий день после операции;
- оптимальная длительность профилактики составляет около 4 недель после операции;
- существует несколько препаратов для фармакологической профилактики (табл. 3).

Таблица 3. Доступные режимы фармакологической профилактики

Препарат	Доза*
<i>Низкомолекулярные гепарины</i>	
Далтепарин	5000 МЕ 1 р/сут
Эноксапарин	40 мг 1 р/сут
Тинзапарин	3500/4500 МЕ 1 р/сут
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ 2–3 р/сут
Фондапаринукс†	2,5 мг 1 р/сут
<i>Пероральные антикоагулянты прямого действия†</i>	
Дабигатран	Таблетки 220 мг 1 р/сут
Апиксабан	Таблетки 2,5 мг 1 р/сут
Эдоксабан	Таблетки 30 мг 1 р/сут
Ривораксабан	Таблетки 10 мг 1 р/сут

* При почечной недостаточности может потребоваться коррекция дозы.

† Применение фондапаринукса и пероральных антикоагулянтов прямого действия для послеоперационной тромбопрофилактики в урологии изучено недостаточно и является нерецептурным.

3.1.6. Рекомендации

Амбулаторные вмешательства

R1. Всем пациентам, которым выполняются небольшие амбулаторные вмешательства (например, обрезание, пластика оболочек яичка и вазэктомия), рабочая группа рекомендует не проводить фармакологическую (сильная рекомендация, умеренное качество данных) и механическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное качество данных).

Примечание: рабочая группа считает, что в данном случае риск ВТЭ близок к показателям в общей популяции, но риск кровотечения выше.

Открытая радикальная цистэктомия

R2. Всем пациентам, которым выполняется открытая радикальная цистэктомия, рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное или высокое качество данных) и предлагает использовать механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Робот-ассистированная радикальная цистэктомия

R3. Всем пациентам, которым выполняется робот-ассистированная радикальная цистэктомия, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, низкое качество данных) и предлагает использовать механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Таблица 4. Резюме по данным литературы и рекомендации для радикальной цистэктомии

Операция	Цель профилактики	Исходный риск у 1000 пациентов	Ожидаемая польза на 1000 пациентов при проведении фармакологической профилактики*		Достоверность показателей	Сила рекомендаций по фармакологической профилактике	Сила рекомендаций по механической профилактике
Открытая радикальная цистэктомия	ВТЭ	Низкий риск	29	13	Средняя	Сильная за	Слабая за
		Средний риск	58	27	Высокая	Сильная за	Слабая за
		Высокий риск	116	56	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		3,0		Средняя/высокая		
Цистэктомия, робот-ассистированная	ВТЭ	Низкий риск	26	11	Низкая	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	52	24	Низкая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	103	50	Низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		3,0		Низкая		

* Ожидаемая польза равна абсолютному снижению риска ВТЭ после вычитания абсолютного риска повышения кровотечения (с коэффициентом 2 для серьезного кровотечения). Например, у пациентов группы среднего риска ВТЭ, которым проводится открытая цистэктомия, проведение фармакологической профилактики, например введение низкомолекулярного гепарина, начиная с первого дня после операции на протяжении 4 недель снижает абсолютный риск ВТЭ на 29 на 1000 и повышает абсолютный риск кровотечения на 0,8 на 1000 (рис. 1). После умножения на коэффициент 2 для серьезного кровотечения ожидаемая польза составляет 27 на 1000.

Лапароскопическая радикальная простатэктомия

R4. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется лапароскопическая радикальная простатэктомия без тазовой лимфодиссекции, рабочая группа рекомендует не проводить фармако-

Таблица 5. Резюме по данным литературы и рекомендации для радикальной простатэктомии

Операция	Цель профилактики	Исходный риск у 1000 пациентов	Ожидаемая польза на 1000 пациентов при проведении фармакологической профилактики		Достоверность показателей	Сила рекомендаций по фармакологической профилактике	Сила рекомендаций по механической профилактике
Лапароскопическая радикальная простатэктомия без тазовой лимфодиссекции	ВТЭ	Низкий риск	4,0	-1,7	Средняя	Сильная против	Слабая против
		Средний риск	8,0	0,30	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	15	4,0	Высокая	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		7,0		Средняя		
Лапароскопическая радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	8,0	-1,3	Средняя	Сильная против	Слабая за
		Средний риск	15	2,2	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	30	10	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		10		Средняя		
Лапароскопическая радикальная простатэктомия со стандартной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	15	0,10	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	30	7,6	Высокая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	60	23	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		14		Средняя		
Открытая радикальная простатэктомия без тазовой лимфодиссекции	ВТЭ	Низкий риск	10	4,5	Средняя	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	20	9,5	Средняя	Сильная за	Слабая за
		Высокий риск	39	19	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		1,0		Средняя		
Открытая радикальная простатэктомия со стандартной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	20	8,9	Средняя	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	39	18	Высокая	Сильная за	Слабая за
		Высокий риск	79	38	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		2,0		Средняя		

Открытая радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	39	18	Средняя	Сильная за	Слабая за
		Средний риск	79	38	Высокая	Сильная за	Слабая за
		Высокий риск	157	77	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		2,0		Средняя		
Робот-ассистированная радикальная простатэктомия без тазовой лимфодиссекции	ВТЭ	Низкий риск	2,0	-1,1	Средняя	Сильная против	Слабая против
		Средний риск	5,0	0,40	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	9,0	2,4	Средняя	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		4,0		Средняя		
Робот-ассистированная радикальная простатэктомия со стандартной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	5,0	-0,7	Средняя	Сильная против	Слабая за
		Средний риск	9,0	1,3	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	19	6,3	Средняя	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		6,0		Средняя		
Робот-ассистированная радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	9,0	0,3	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	19	5,3	Средняя	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	37	14	Средняя	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		8,0		Средняя		

Нефрэктомия

R12. Пациентам группы низкого и среднего риска ВТЭ, которым выполняется лапароскопическая резекция почки, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, низкое качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R13. Всем пациентам, которым выполняется открытая резекция почки, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

R14. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется робот-ассистированная резекция почки, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); при среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); при высоком риске рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, высокое качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R15. Пациентам группы низкого и среднего риска ВТЭ, которым выполняется лапароскопическая радикальная нефрэктомия, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

R16. Всем пациентам, которым выполняется открытая радикальная нефрэктомия, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R17. Всем пациентам, которым выполняется радикальная нефрэктомия с тромбэктомией, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

R18. Всем пациентам, которым выполняется открытая нефруретерэктомия, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

Таблица 6. Резюме по данным литературы и рекомендации для операций при почечно-клеточном раке

Операция	Цель профилактики	Исходный риск у 1000 пациентов	Ожидаемая польза на 1000 пациентов при проведении фармакологической профилактики		Достоверность показателей	Сила рекомендаций по фармакологической профилактике	Сила рекомендаций по механической профилактике
Лапароскопическая резекция почки	ВТЭ	Низкий риск	11	-3,4	Низкая	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	21	1,6	Низкая	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	42	12	Умеренная	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		17		Низкая/умеренная		
Открытая резекция почки	ВТЭ	Низкий риск	10	4,5	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	20	9,5	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	39	19	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		1,0		Средняя		
Робот-ассистированная радикальная нефрэктомия	ВТЭ	Низкий риск	10	2,4	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	19	6,9	Средняя	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	39	17	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		5,0		Средняя		

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия	ВТЭ	Низкий риск	7,0	0,9	Очень низкая	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	13	3,9	Очень низкая	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	26	10	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		5,0		Очень низкая		
Открытая радикальная нефрэктомия	ВТЭ	Низкий риск	11	5,2	Низкая	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	22	11	Низкая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	44	22	Низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		0,5		Очень низкая		
Радикальная нефрэктомия с тромбэктомией	ВТЭ	Низкий риск	29	4,0	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	58	19	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	116	48	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		20		Очень низкая		
Открытая нефруретерэктомия	ВТЭ	Низкий риск	16	7,7	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	31	15	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	62	31	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		0,5		Очень низкая		

R19. Всем пациентам, которым выполняется первичная забрюшинная лимфодиссекция с нервосбережением, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных) и механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

Таблица 7. Резюме по данным литературы и рекомендации для первичной забрюшинной лимфодиссекции с нервосбережением

Операция	Цель профилактики	Исходный риск у 1000 пациентов	Ожидаемая польза на 1000 пациентов при проведении фармакологической профилактики		Достоверность показателей	Сила рекомендаций по фармакологической профилактике	Сила рекомендаций по механической профилактике
Первичная забрюшинная лимфодиссекция с нервосбережением	ВТЭ	Низкий риск	23	10	Очень низкая	Слабая за	Weak – for
		Средний риск	45	21	Очень низкая	Слабая за	Weak – for
		Высокий риск	91	44	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		2,0		Очень низкая		

Неонкологические урологические операции

R20. Всем пациентам, которым выполняется трансуретральная резекция предстательной железы или аналогичные вмешательства, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); при низком или среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить механическую профилактику (слабая рекомендация, низкое качество данных); в случае высокого риска рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R21. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется лапароскопическая или открытая нефрэктомия у донора, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных) и предлагает не проводить механическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных); при среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных).

R22. Всем пациентам, которым выполняется открытая пластика пролапса или реконструктивные операции на органах малого таза, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); при низком или среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных).

R23. Всем пациентам, которым выполняется чрескожная нефролитотрипсия, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); при низком или среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); при высоком риске ВТЭ рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

Таблица 8. Резюме по данным литературы и рекомендации для неонкологических операций

Операция	Цель профилактики	Исходный риск у 1000 пациентов	Ожидаемая польза на 1000 пациентов при проведении фармакологической профилактики		Достоверность показателей	Сила рекомендаций по фармакологической профилактике	Сила рекомендаций по механической профилактике
Трансуретральная резекция предстательной железы или аналогичные вмешательства	ВТЭ	Низкий риск	2,0	-0,1	Низкая	Слабая против	Слабая против
		Средний риск	4,0	0,9	Низкая	Слабая против	Слабая против
		Высокий риск	8,0	2,9	Низкая	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		2,0		Очень низкая		
Лапароскопическая нефрэктомия у донора	ВТЭ	Низкий риск	4,0	1,5	Низкая	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	7,0	3,0	Низкая	Слабая против	Слабая против
		Высокий риск	14	6,5	Низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		1,0		Низкая		
Открытая нефрэктомия у донора	ВТЭ	Низкий риск	3,0	1,0	Очень низкая	Слабая против	Слабая против
		Средний риск	7,0	3,0	Очень низкая	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	13	6,0	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		1,0		Очень низкая		
Открытая нефрэктомия у реципиента	ВТЭ	Низкий риск	13	-5,6	Очень низкая	Слабая против*	Слабая за
		Средний риск	27	1,4	Очень низкая	Слабая против*	Слабая за
		Высокий риск	53	14	Очень низкая	Слабая за*	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		23		Очень низкая		

Открытые операции при пролапсе органов малого таза	ВТЭ	Низкий риск	2,0	-1,1	Низкая	Слабая против	Слабая против
		Средний риск	3,0	-0,6	Низкая	Слабая против	Слабая против
		Высокий риск	7,0	1,4	Низкая	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		4,0		Очень низкая		
Реконструктивные операции на органах малого таза (включая установку слингов при стрессовом недержании мочи)	ВТЭ	Низкий риск	1,0	-1,1	Очень низкая	Слабая против	Слабая против
		Средний риск	3,0	-0,1	Очень низкая	Слабая против	Слабая против
		Высокий риск	5,0	0,9	Очень низкая	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		3,0		Очень низкая		
Чрескожная нефролитотрипсия	ВТЭ	Низкий риск	2,0	-3,7	Очень низкая	Слабая против	Слабая против
		Средний риск	4,0	-2,7	Очень низкая	Слабая против	Слабая против
		Высокий риск	7,0	-1,2	Очень низкая	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		9,0		Низкая		

3.2. Периоперационное ведение урологических пациентов, получающих антитромботические препараты

3.2.1. Введение

Для пациентов, получающих антитромботические препараты, существует четыре варианта ведения в периоперационном периоде (рис. 2): 1) отложить операцию до того момента, когда антитромботические препараты можно будет отменить, 2) приостановить прием антитромботических препаратов перед операцией и возобновить его через некоторое время после операции, 3) выполнить операцию, не отменяя прием препарата или 4) назначить другой антитромботический препарат, который снижает риск тромбоза, но с меньшим риском кровотечения (мост-терапия).

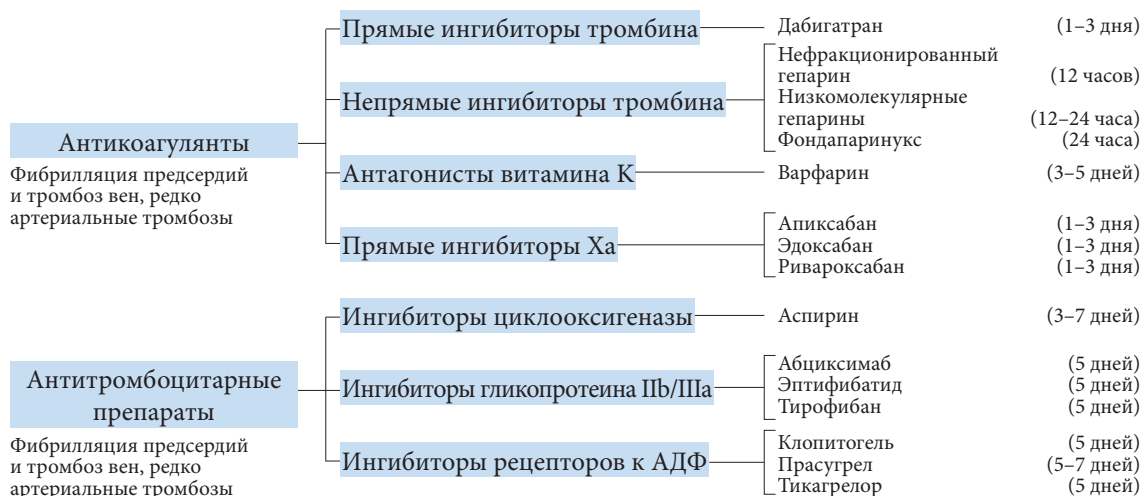


Рис. 2. Наиболее часто применяемые антитромботические препараты у пациентов, которым проводятся урологические операции. В скобках указано количество дней до операции, за которое необходимо отменять препарат (по необходимости)

3.2.2. Резюме по данным литературы

Предыдущие руководства по периоперационному применению антитромботических препаратов в хирургии [2, 33–35] предшествовали нескольким крупным тщательно спланированным рандомизированным исследованиям [15, 36–38]. В отношении дезагрегантных препаратов в одном рандомизированном исследовании показано, что аспирин повышает риск кровотечения в послеоперационном периоде, не снижая частоту артериальных тромбозов [15]. Данные результаты дают косвенное представление о других антитромботических препаратах. Несмотря на отсутствие крупных тщательно спланированных рандомизированных исследований по другим антитромботическим препаратам, учитывая схожий антитромботический и геморагический профиль, косвенные результаты стали важной основой для настоящих рекомендаций.

В предыдущих рекомендациях, опубликованных до получения данных высокого качества, часто предлагалось заменять антитромботическую терапию у пациентов, принимающих их на регулярной основе, на альтернативные препараты в периоперационном периоде [39]. Согласно последним данным, мост-терапия повышает риск кровотечения, не позволяя профилактировать тромбоз. По этой причине рабочая группа сделала две рекомендации для пациентов, получающих на регулярной основе антитромботические препараты, которым планируется операция: 1) отменить антитромботическую терапию в периоперационном периоде или 2) в случае временного очень высокого риска тромбоза отложить операцию до тех пор, пока риск не снизится. Если операцию нельзя отложить, рекомендуется продолжить антитромботическую терапию или провести мост-терапию.

3.2.3. Рекомендации

Дезагрегантные препараты достаточно отменить за 5 дней до операции, в то время как оптимальное время отмены антикоагулянтов отличается для разных препаратов (подробности на рис. 2).

R24. Всем пациентам, получающим дезагрегантные препараты (аспирин, клопидогрель, прасутрел, тикагрелор), за исключением больных с очень высоким риском тромбоза (см. рекомендации 26 и 27), рабочая группа рекомендует отменить антитромбоцитарные препараты перед операцией и не проводить другой антитромботической терапии (сильная рекомендация, высокое качество данных).

R25. В случае отмены дезагрегантных препаратов до операции рабочая группа рекомендует возобновить их прием, когда риск кровотечения станет минимальным (обычно через 4 дня после операции), не делая более длительного перерыва (сильная рекомендация, умеренное качество данных).

R26. Пациентам с очень высоким риском тромбоза, которые получают дезагрегантные препараты (6 месяцев после установки стента с лекарственным покрытием; 6 недель после установки металлических стентов; транзиторная ишемическая атака или инсульт в течение 30 дней), у которых нет экстренных показаний, рабочая группа рекомендует отложить выполнение операции (сильная рекомендация, высокое качество данных).

R27. Пациентам с очень высоким риском тромбоза, которые получают дезагрегантные препараты (6 месяцев после установки стента с лекарственным покрытием; 6 недель после установки металлических стентов; транзиторная ишемическая атака или инсульт в течение 30 дней), которым нельзя отложить операцию, рабочая группа предлагает продолжить прием препаратов в периоперационном периоде (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R28. Всем пациентам, получающим антикоагулянты (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, варфарин, фондапаринукс, дабигатран, апиксабан, ривароксабан, эдоксабан), за исключением больных с очень высоким риском тромбоза (см. рекомендацию 26), рабочая группа рекомендует отменить прием препаратов перед операцией (см. рис. 2) и не проводить другую антитромботическую терапию (сильная рекомендация, высокое качество данных).

Примечание: при клиренсе креатинина < 30 мл/мин не следует назначать дабигатран, апиксабан, ривароксабан или эдоксабан.

R29. В случае отмены антикоагулянтов до операции рабочая группа рекомендует возобновить их прием, когда риск кровотечения станет минимальным (обычно через 4 дня после операции), не делая более длительного перерыва (сильная рекомендация, умеренное качество данных).

R30. Пациентам с ВТЭ рекомендуется отложить операцию как минимум на месяц, а по возможности на 3 месяца, чтобы можно было отменить антикоагулянтную терапию перед операцией (сильная рекомендация, высокое качество данных).

R31. Пациентам с тяжелой тромбофилией, например дефицитом антитромбина и антифосфолипидным синдромом, получающим любые антикоагулянты, рабочая группа предлагает проводить в периоперационном периоде антикоагулянтную терапию гепарином или низкомолекулярным гепарином, вместо отмены антикоагулянтов до и после операции (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R32. Пациентам с высоким риском тромбоза и механическими клапанами сердца, например шаровыми протезами клапанов, получающим варфарин, рабочая группа рекомендует перехо-

доть на низкомолекулярные гепарины до и после операции, вместо простой отмены антикоагулянтов в периоперационном периоде (сильная рекомендация, высокое качество данных).

Антикоагулянтная терапия в таких случаях включает отмену варфарина за 5 дней до операции, начало введения низкомолекулярных гепаринов за 4 дня до операции, их отмену в день операции и возобновление введения низкомолекулярных гепаринов и варфарина после операции.

4. Рекомендации по исследованиям

Доказательная база настоящих рекомендаций ограничена. Многие данные по исходному риску имеют низкое или очень низкое качество [8, 9]. Для составления более точных рекомендаций требуется провести проспективные обсервационные исследования с целью определения исходного риска ВТЭ и кровотечения при различных урологических вмешательствах, а также оценки факторов риска тромбоза и кровотечения. Примеры операций, для которых доказательная база особенно ограничена, включают робот-ассистированную цистэктомию, лапароскопическую радикальную нефрэктомия, открытую нефруретерэктомию, трансуретральную резекцию предстательной железы и операции по поводу пролапса органов малого таза. Для точной оценки исходного риска ВТЭ и кровотечения для каждого вмешательства необходимо провести исследования, соответствующие определенным методологическим стандартам, например с полным описанием популяции пациентов и периода наблюдения, используемой профилактики и убедительными критериями и подтверждением воспроизводимости способа документации ТГВ, ТЭЛА и кровотечения.

Кроме того, остается неясным оптимальное время и длительность тромбопрофилактики. Данные вопросы необходимо изучать в рамках крупных рандомизированных исследований.

5. Литература

1. Tikkinen, K.A., et al. Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROTBUS): introduction and methodology. *Syst Rev*, 2014. 3: 150.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25540016>
2. Violette, P.D., et al. Guideline of guidelines: thromboprophylaxis for urological surgery. *BJU Int*, 2016. 118: 351.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037846>
3. Forrest, J.B., et al. AUA Best Practice Statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. *J Urol*, 2009. 181: 1170.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152926>
4. Scarpa, R.M., et al. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: Results from the @RISTOS Study. *Eur Urol*, 2007. 51: 130.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16942832>
5. Pridgeon, S., et al. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis and urological pelvic cancer surgery: a UK national audit. *BJU Int*, 2015. 115: 223.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756135>
6. Weinberg, A., et al. Nationwide practice patterns for the use of venous thromboembolism prophylaxis among men undergoing radical prostatectomy. *World J Urol*, 2014. 32: 1313.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24292076>
7. Benyo, M., et al. Present practice of thrombosis prophylaxis of radical prostatectomy in a European country: a Hungarian multicenter study. *Urol Int*, 2014. 92: 289.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280912>
8. Tikkinen, K.A., et al. Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological cancer surgery: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2018. 73: 242.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342641>
9. Tikkinen, K.A., et al. Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological non-cancer surgery: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2018. 73: 236.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284738>
10. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
11. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631>
12. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>

13. Amin, A.N., et al. Retrospective administrative database study of the time period of venous thromboembolism risk during and following hospitalization for major orthopedic or abdominal surgery in real-world US patients. *Hosp Pract*, 2011. 39: 7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576893>
14. Sweetland, S., et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*, 2009. 339: b4583.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959589>
15. THROMBOPROPHYLAXIS - MARCH 2017 17 15. Devereaux, P.J., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*, 2014. 370: 1494.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679062>
16. Lassen, M.R., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2010. 375: 807.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206776>
17. Lassen, M.R., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*, 2010. 363: 2487.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175312>
18. Neumann, I., et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2012. 156:710.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412038>
19. Hansson, P.O., et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med*, 1997. 157: 1665.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250227>
20. Tosetto, A., et al. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost*, 2003. 1: 1724.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911584>
21. Edmonds, M.J., et al. Evidence-based risk factors for postoperative deep vein thrombosis. *ANZ J Surg*, 2004. 74: 1082.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15574153>
22. Stein, P.D., et al. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med*, 2004. 164: 2260.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534164>
23. Weill-Engerer, S., et al. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc*, 2004. 52: 1299.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271117>
24. Caprini, J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*, 2005. 51: 70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900257>
25. Rogers, S.O. Jr., et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*, 2007. 204: 1211.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544079>
26. Parkin, L., et al. Body mass index, surgery, and risk of venous thromboembolism in middle-aged women: a cohort study. *Circulation*, 2012. 125: 1897.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394567>
27. Pannucci, C.J., et al. A validated risk model to predict 90-day VTE events in postsurgical patients. *Chest*, 2014. 145: 567.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091567>
28. Gould, M.K., et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141: e227S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315263>
29. MacLean, S., et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141: e1S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315262>
30. Bates, S.M., et al. Women's values and preferences and health state valuations for thromboprophylaxis during pregnancy: A cross-sectional interview study. *Thromb Res*, 2016. 140: 22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500301>
31. Craigie, S., et al. Adherence to mechanical thromboprophylaxis after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 2015. 136: 723.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140737>

32. Guyatt, G.H., et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol*, 2016. 80: 3.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27452192>
33. Douketis, J.D., et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141: e326S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231526618>
THROMBOPROPHYLAXIS - MARCH 2017
34. National Clinical Guideline Centre – Acute and chronic conditions (UK). Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London: Royal College of Physicians (UK); 2010.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23346611>
35. Culkin D.J., et al. Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. *J Urol*, 2014. 192: 1026.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859439>
36. Douketis, J.D., et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2015. 373: 823.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095867>
37. Steinberg, B.A., et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*, 2015. 131: 488.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499873>
38. Douketis, J.D., et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost*, 2015. 113:625.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25472710>
39. Rose, A.J., et al. A call to reduce the use of bridging anticoagulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016. 9: 64. 2016. 9:64.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715651>

6. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по тромбопрофилактике представили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

7. Благодарности

Члены рабочей группы выражают благодарность Samantha Craigie и Arnav Agarwal, которые принимали участие в различных этапах написания рекомендаций.

8. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

Если требуется издатель и/или местоположение:

EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.